Tome 191 — Mars — N° 3 2007

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par

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

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique Adolphe
Adjointe à la Rédaction : Odette de Monts

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

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

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

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique Adolphe
Adjointe à la Rédaction : Odette de Monts

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

sommaire

Communications

475 Dysfonctionnement vasculaire dans les désordres métaboliques : évaluation de quelques essais thérapeutiques
Vascular dysfunction in metabolic disorders : evaluation of some therapeutic interventions
Eliete Bouskela, Luiz Guillherme Kraemer de Aguiar, Pierre Nivoit, Luciana R. Bahia, Nivaldo R. Villela et Daniel A. Bottino

495 L'échographie « corps entier » en réanimation, une approche visuelle du patient en état critique
Whole-body ultrasound in the ICU. A visual approach to the critically ill
Daniel A. Lichtenstein

519 Manifestations vasculaires au cours des thrombocytémies essentielles
Vascular complications of essential thrombocytemia
Sylvia Bellucci

535 Thrombocytémie essentielle. Apport de la mutation V617F de JAK2 pour la stratégie diagnostique, la physiopathologie et les modalités évolutives
Essential thrombocytemia. Contribution of the V617F JAK2 mutation to the pathophysiology, diagnosis and outcome
Jean Brière

549 Localisations réno-aortiques de la maladie de Takayasu
Renal and aortic involvement in Takayasu's disease
Michel Lacombe

569 Transplantation rénale chez l'enfant porteur d'une anomalie du bas appareil urinaire
Renal transplantation in children with lower urinary tract dysfunction
Christine Grapin-Dagorno, Julia Boubnova, Tim Ulinski, Georges Audry, Albert Bensman

585 Aspects cliniques bénins de l'infection à papillomavirus humains (HPV)
Clinical and benign aspects of human papillomavirus-associated lesions
François Aubin et Jean-Sébastien Guerrini

601 Lésions prénéoplasiques et néoplasiques associées à l'infection par papillomavirus humains (HPV)
Intraepithelial lesions and neoplasia associated with human papillomavirus infection
Didier Riethmuller, Jean-Sébastien Guerrini et François Aubin

611 Aspects virologiques et carcinologiques des papillomavirus humains (HPV)
Virological and carcinogenic aspects of HPV
Jean-Luc Prétet, Jean-François Charlot, Christiane Mougin

Informations

625 Les nouveaux vaccins papillomavirus
Pierre Bégué (au nom de trois groupes de travail)

629 Actualité sur l'allotransplantation de tissus composites au niveau de la face
Laurent Lantieri, Franck Bellivier, Philippe Grimbert, Nicolas Ortonne, Pierre Wolkenstein

631 Commentaires
Denys Pellerin

Rapport et communiqué

633 07-10 Prélèvements d'organes sur donneur à cœur arrêté
Organ procurement from non-heart-beating donors
Christian Cabrol (au nom d'un groupe de travail et de la Commission XV — Éthique et droit)

641 07-11 Comment corriger l'inégalité de l'offre de soins en médecine générale sur le territoire national ?
Towards balanced nationwide distribution of medicalservices
Pierre Ambroise-Thomas (au nom d'un groupe de travail)

653 07-12 Sur la demande d'avis relatif à l'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, à l'émergence l'eau du captage « Font-Caude » situé sur la commune de Sylvanès, lieu-dit les Bains de Sylvanès (Aveyron).
Jean-Pierre Nicolas (au nom de la Commission XI — Eaux de consommation et thermalisme)

659 07-13 Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance, l'eau du captage « Reine Jeanne F2 » situé sur la commune d'Oraàs (Pyrénées Atlantiques)
Eugène Neuzil (au nom de la Commission XI — Eaux de consommation et thermalisme)

Chronique historique

669 Professeur Joseph Grancher (1843-1907). Centième anniversaire de la mort d'un pasteurien convaincu
Pierre Vayre

Présentation d'ouvrages

681 Bounhoure Jean-Paul et Puel Jacques. — Après l'infarctus du myocarde tout recommence... Éditions Privat, Toulouse, 2006
présenté par Yves Grosgogeat

682 Chastel Claude. — Virus émergents. Vers de nouvelles pandémies. Préface de F. Denis. Ed. Vuibert, Paris, novembre 2006
présenté par Charles Laverdant

684 Vayre Pierre. — Jacques Arsène d'Arsonval, un médecin limousin à Paris, la biophysique au secours des hommes. Préface de Pierre Corvol, avant-propos de Michel Zink, postface de Denys Pellerin. Éditions Glyphe, Paris, 2006
présenté par Jacques Battin

686 Hubinois Philippe. — Petite philosophie de la chirurgie. Ed. Michalon, collection Encre Marine, Paris, 2006
présenté par Yves Chapuis

Vie de l'Académie

689 Actes

Recommandations aux auteurs

701 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

703 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 475-493, séance du 6 mars 2007

COMMUNICATION

Dysfonctionnement vasculaire dans les désordres métaboliques : evaluation de quelques essais thérapeutiques

MOTS-CLÉS : ENDOTHELIUM VASCULAIRE. PERMEABILITE CAPILLAIRE. DIABETE. MALADIES METABOLIQUES. OBESITE.

Vascular dysfunction in metabolic disorders : évaluation of some therapeutic interventions

KEY-WORDS (Index Medicus) : ENDOTHELIUM, VASCULAR. CAPILLARY PERMEABILITY. DIABETES MELLITUS. METABOLIC DISEASES. OBESITY.

Eliete BOUSKELA *, Luiz Guillherme KRAEMER de AGUIAR, Pierre NIVOIT, Luciana R. BAHIA, Nivaldo R. VILLELA et Daniel A. BOTTINO

RÉSUMÉ

Les maladies cardiovasculaires continuent d'être la principale cause de mortalité dans les pays développés. Le processus athéroscléreux joue un rôle majeur dans leur développement et à ce jour, le marqueur connu le plus précoce de l'athérosclérose est le dysfonctionnement endothélial, un processus systémique qui a acquis une grande importance dans les ischémies aiguës. Notre groupe étudie l'hypothèse selon laquelle le dysfonctionnement microvasculaire et endothélial apparaîtrait conjointement et précèderait la maladie macrovasculaire. Afin de tester cette hypothèse, nous avons étudié pour la première fois chez le même sujet, la fonction microvasculaire et endothéliale de onze patients diabétiques de type 2, de trente-six patients atteints de syndrome métabolique (critères NCEP-ATPIII) et de vingt-cinq jeunes femmes obèses âgées de 18 à 30 ans. La morphologie et l'hémodynamique microvasculaire ont été évaluées de façon non invasive par capillaroscopie péri-unguéale. Plusieurs paramètres étaient mesurés grâce à l'analyse en différé des images enregistrées sur vidéocassettes par le logiciel CapImage : la vélocité des érythrocytes au repos (RBCV, mm/s) et suite à l'arrêt d'une occlusion artérielle de 60s réalisée à la base du doigt (RBCVmax, mm/s) ainsi que le temps mis pour atteindre la vélocité maximale (TRBCVmax, s). Une pléthysmographie avec occlusion veineuse a aussi été réalisée après l'infusion intra-artérielle d'acétylcholine ou de nitroprussiate de sodium afin d'évaluer respectivement, la vasodilatation dépendante et non dépendante de l'endothélium. Dans les trois groupes de sujets étudiés, des résultats similaires ont été trouvés : une diminution significative de la RBCVmax, une augmentation significative du TRBCVmax durant la réponse hyperémique et une diminution de la

* Laboratoire de Recherche en Microcirculation, Centre Biomédical, Université de l'Etat de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brésil.

Tirés à part : Professeur Eliete BOUSKELA, même adresse.
Aricle reçu le 17 mai 2006, accepté le 16 octobre 2006.

vasodilatation dépendante de l'endothélium. Ces résultats démontrent clairement que les dysfonctionnements microvasculaire et endothélial apparaissent conjointement dans les différents groupes étudiés. Plusieurs mécanismes pouvant altérer la fonction microvasculaire et endothéliale sont associés à l'insulinorésistance, une composante clef du syndrome métabolique. Ainsi, les molécules agissant sur l'insulinorésistance pourraient êtres bénéfiques pour le patient en améliorant la fonction microvasculaire et/ou endothéliale. Dans notre étude, nous avons testé cette hypothèse en étudiant les effets de la metformine et de la rosiglitazone (groupe des thiazolidinediones). Chez seize patients atteints de syndrome métabolique avec une tolérance normale au glucose et des parents du premier degré diabétiques, la metformine améliore la vasodilatation dépendante de l'endothélium et la fonction microvasculaire. La rosiglitazone, donnée à dix-huit patients atteints de syndrome métabolique, augmente les réponses vasculaires en améliorant la fonction endothéliale et en augmentant les taux d'adiponectine. Le stockage des triglycérides est souvent augmenté avec l'insulinorésistance, contribuant à l'élévation des taux d'acides gras libres (FFA). La metformine et la rosiglitazone stimulent toutes les deux la protéine kinase activée par l'AMP qui favorise l'oxydation des FFA et donc par voie de conséquence, la diminution du stress oxydant. Cette voie d'action pourrait être une voie additionnelle pour traiter la lipotoxicité endothéliale. En conclusion, ces résultats suggèrent fortement que le traitement des dysfonctionnements microvasculaire et endothélial chez les patients souffrant de désordres métaboliques pourrait être une approche raisonnable afin de réduire les événements cardiovasculaires. Cependant, des études cliniques à plus long terme sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

SUMMARY

Cardiovascular diseases continue to be the main cause of death in most industrialized countries. Endothelial dysfunction, a systemic process, is the earliest known marker of atherosclerosis and has become a major focus in acute ischemic disorders. We are investigating the hypothesis that, in these diseases, microvascular and endothelial dysfunctions occur simultaneously and precede the onset of macrovascular disease. We studied, to our knowledge for the first time in the same subjects, microvascular and endothelial functions in 11 patients with type 2 diabetes, 36 metabolic syndrome patients (NCEP-ATPIII criteria) and 25 young obese women matched with healthy controls. Microvascular morphology and hemodynamics were evaluated non-invasively by means of nailfold videocapillaroscopy. Red blood cell velocity (RBCV, mm/s) was measured at rest and after release from 60 s of arterial occlusion (RBCVmax, mm/s) at the finger base, along with the time to reach RBCVmax (TRBCVmax, s), by video analysis with CapImage software. Venous occlusion plethysmography was performed after intra-arterial infusions of acetylcholine and sodium nitroprusside to assess endothelial-dependent and —independent vasodilation, respectively. We found similar results in the three groups of subjects, namely a significant decrease in RBCVmax, an increase in TRBCVmax, and a decrease in endothelial-dependent vasodilation. These findings clearly demonstrate that the two dysfunctions occur simultaneously in these groups of patients. Several mechanisms which could impair microvascular and endothelial functions are associated with insulin resistance, and drugs that act on insulin resistance might thus be beneficial. Metformin, given to 16 first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus, who had the metabolic syndrome and normal glucose tolerance (ADA criteria), improved endothelial-dependent vasodilation and microcirculatory function. Rosiglitazone, given to 18 patients with the metabolic syndrome, enhanced vascular responses by improving endothelial function and increasing adiponectin levels. Increased

triglyceride storage is often associated with insulin resistance, contributing to free fatty acid (FFA) overexposure. The two drugs tested here stimulate AMP-activated protein kinase, which promotes FFA oxidation and thus reduces oxidative stress, and might therefore attenuate endothelial lipotoxicity. The results strongly suggest that targeting microvascular and endothelial dysfunctions in patients with metabolic disorders might help to prevent cardiovascular events, and warrant long-term clinical trials.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires continuent d'être la principale cause de mortalité dans les pays développés [1]. Parmi celles-ci, l'athérosclérose joue un rôle prépondérant. Les lésions d'athérosclérose se développent principalement dans les artères élastiques de gros et moyens calibres ainsi que dans les artères musculaires. Leur évolution peut conduire à une ischémie au niveau du cœur, du cerveau et des extrémités [2]. Les lésions d'athérosclérose sont présentes tout au long de la vie. La lésion la plus précoce est appelée strie lipidique et on la retrouve communément chez les enfants en bas âge et les jeunes enfants [3]. C'est une lésion d'origine inflammatoire [4] qui est à la base du processus athéroscléreux [5]. À ce jour, le marqueur connu le plus précoce de l'athérosclérose est le dysfonctionnement endothélial [6]. La liste des maladies caractérisées par une activation endothéliale ne cesse d'augmenter et l'on peut affirmer aujourd'hui que toutes les pathologies associées à une maladie cardio-vasculaire montrent des réponses vasomotrices altérées, que ce soit chez l'animal ou l'homme.

Notre groupe de recherche qui travaille au Laboratoire de Recherche en Microcirculation de l'Université d'Etat de Rio de Janeiro au Brésil, explore l'hypothèse selon laquelle, dans les maladies cardiovasculaires, le dysfonctionnement endothélial et le dysfonctionnement microvasculaire apparaîtraient conjointement et précèderaient la maladie macrovasculaire. Afin de tester cette hypothèse, nous avons étudié, chez le même sujet, la fonction endothéliale et microvasculaire de onze patients diabétiques de type 2, de trente-six patients atteints de syndrome métabolique (critères NCEP-ATPIII) [7] et de vingt-cinq jeunes femmes obèses âgées de 18 à 30 ans.

La microcirculation est le territoire vasculaire où s'effectue la fonction essentielle de la circulation sanguine qui est le transport des nutriments vers les tissus et l'élimination des déchets cellulaires. Les artérioles, en faisant varier leur diamètre, contrôlent les débits sanguins tissulaires locaux et donc les conditions métaboliques. En retour, les conditions métaboliques locales vont-elles aussi intervenir dans le contrôle du diamètre des artérioles. Ce mécanisme permet aux tissus d'ajuster localement les débits sanguins en fonction des besoins. La morphologie et l'hémodynamique microvasculaire peuvent être étudiées de façon non invasive chez l'homme, sans en modifier les caractéristiques, grâce à la capillaroscopie péri-unguéale [8]. Dans notre étude, le dysfonctionnement microvasculaire a été évalué au niveau des capillaires de la zone péri-unguéale grâce aux changements de la vélocité érythrocytaire, du flux sanguin et de la réponse hyperémique réactionnelle

suite à une ischémie. Ce dysfonctionnement microvasculaire a très bien été caractérisé dans la littérature et par notre groupe pour des pathologies comme le diabète [9, 10] et les maladies rhumatologiques [11, 13]. Cependant, les données manquent pour le syndrome métabolique et certains des facteurs de risque qu'il regroupe.

La situation stratégique de l'endothélium lui confère la capacité de détecter les changements des forces hémodynamiques et des signaux exprimés par le sang. L'endothélium y répond en libérant des substances autocrines et paracrines [14]. Les cellules endothéliales jouent le rôle d'une barrière protectrice biocompatible entre les tissus et le sang circulant. Elles fonctionnent aussi comme un filtre sélectif qui facilite le passage bidirectionnel des macromolécules et des gaz, du sang vers les tissus et des tissus vers le sang [15]. L'endothélium assure plusieurs fonctions de régulation. Il régule activement le tonus vasculaire, la perméabilité aux leucocytes et aux macromolécules, l'équilibre entre coagulation et fibrinolyse, la composition de la matrice sous-endothéliale et la prolifération des cellules musculaires lisses.

La grande variété des actions bénéfiques assurées par l'endothélium est principalement liée à la biodisponibilité en monoxyde d'azote (NO). Il est cependant important de noter que d'autres substances agissent de concert avec le NO pour réguler le tonus vasculaire. La libération contrôlée de ces différents facteurs contrôle l'homéostasie vasculaire. Si celle-ci est modifiée ou interrompue, le dysfonctionnement endothélial apparaît. Le terme de dysfonctionnement endothélial est souvent utilisé pour décrire une altération de la vasodilatation dépendante de l'endothélium, phénomène qui précède la présence d'athérosclérose [16]. Ce défaut de réactivité vasculaire a aussi été montré comme étant un élément prédictif de la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant survécu à un épisode de syndrome coronarien aigu [17].

La fonction endothéliale peut être évaluée, en clinique ou en recherche, en mesurant la réactivité vasculaire à l'acétylcholine (Ach) qui stimule la production de NO en agissant sur les récepteurs muscariniques endothéliaux (vasodilatation dépendante de l'endothélium) [18]. Des réponses vasomotrices anormales sont observées en présence des facteurs de risques traditionnels comme l'hypercholestérolémie, l'hypertension, le tabagisme, le diabète, un faible taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) ou encore l'hyperhomocystéinémie [19]. La présence d'une dysfonction endothéliale a aussi été observée chez des sujets insulinorésistants, sujets obèses [20], sujets non obèses mais avec une accumulation viscérale de graisses [21], sujets ayant des parents du premier degré atteints de diabète [22, 23] ou encore chez des sujets présentant des maladies coronariennes précoces [24].

Les deux méthodes utilisées, la capillaroscopie péri-unguéale et la pléthysmographie avec occlusion veineuse, mesurent des paramètres différents. Les paramètres microcirculatoires fonctionnels mesurés par la capillaroscopie péri-unguéale reflètent les conditions hémodynamiques du segment précapillaire. Ces paramètres sont : la vélocité des érythrocytes au repos (RBCV, mm/s), la vélocité maximale des érythro-

cytes suite à l'arrêt d'une occlusion artérielle de 60s réalisée à la base du doigt (RBCVmax, mm/s) et le temps mis pour atteindre cette valeur maximale (TRBCVmax, s). En effet, la réponse hyperémique réactionnelle, observée après une minute d'occlusion artérielle, dépend de la réactivité des cellules endothéliales (libération de monoxyde d'azote (NO) flux dépendante) et des cellules musculaires lisses (réaction à l'accroissement rapide de pression intraluminale) ainsi que de la quantité d'espèces réactives de l'oxygène et d'excrétas cellulaire produits. La pléthysmographie avec occlusion veineuse évalue la capacité des cellules endothéliales à libérer du NO en réponse à l'acétylcholine et des cellules musculaires lisses à se relaxer en réponse au NO produit par l'endothélium (sous l'effet de la stimulation par l'acétylcholine) ou provenant de donneur de NO (nitroprussiate de sodium).

Plusieurs mécanismes pouvant altérer la fonction microvasculaire et endothéliale sont associés à l'insulinorésistance, une composante clef du syndrome métabolique. Ainsi, les molécules agissant sur l'insulinorésistance et ses composantes pourraient être bénéfiques pour le patient et améliorer la fonction microvasculaire et/ou endothéliale. Dans notre étude, nous avons testé cette hypothèse en étudiant les effets de la metformine et de la rosiglitazone (groupe des thiazolidinediones) chez seize sujets ayant un syndrome métabolique avec une tolérance normale au glucose [25] et une histoire familiale de diabète (parents du premier degré atteints de diabèté) [7] ainsi que chez dix-huit sujets ayant un syndrome métabolique.

PATIENTS ET METHODES

Différents patients ont participé à notre étude : patients diabétiques de type 2 (n=11 ; une à quinze années de maladie), patients atteints de syndrome métabolique ayant passé une capillaroscopie (n=36) et une pléthysmographie (n=19), jeunes femmes obèses âgées de 18 à 30 ans (n=25), patients atteints de syndrome métabolique avec une tolérance normale au glucose et des parents du premier degré diabétiques, traités ou non par la metformine pendant 90 jours à raison de deux prises de 850 mg par jour (étude randomisée en double aveugle contre placebo, n=31), patients atteints de syndrome métabolique et traités par la rosiglitazone pendant douze semaines, à raison de 4 mg/jour (n=18). Pour les patients traités, l'observance au traitement était vérifiée tous les 30 jours. Excepté les antihypertenseurs, aucune modification de la médication n'était accepté pendant le traitement. Pendant l'étude, il a aussi été demandé aux sujets de ne pas modifier leur activité physique et leur régime habituel.

Tous les sujets de l'étude ont été sélectionnés à la Clinique Cardiométabolique de l'Université d'Etat de Rio de Janeiro. Tous les sujets ont signé un formulaire de consentement et le protocole expérimental a été approuvé par le Comité d'Ethique de l'Université de l'Etat de Rio de Janeiro

Toutes les analyses réalisées en laboratoire ont été effectuées en double après dix à douze heures de jeun en utilisant un automate : glycémie à jeun, cholestérol

total, triglycérides, cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL). Le cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL) a été calculé selon l'équation de Friedwald.

Les mesures anthropométriques ont toutes été réalisées en double par le même examinateur entraîné. La taille était mesurée à son point le plus petit avec l'abdomen relâché. Le poids a été mesuré à l'aide une balance digitale et l'index de masse corporelle (BMI) a été calculé en divisant le poids mesuré en kg par le carré de la taille mesurée en mètres. La pression artérielle (BP) était mesurée chez les sujets placés en position de supination.

Afin d'évaluer la fonction microcirculatoire, tous les patients étaient acclimatés pendant trente minutes dans une chambre dont la température était gardée constante à 24 ± 1° C avant de réaliser les mesures. Les sujets étaient confortablement assis sur une chaise avec le bras gauche maintenu à hauteur du cœur. L'avant-bras et la main (côté dorsal vers le haut) étaient alors placés sur un support. Les quatre doigts étaient placés quant à eux sur une base en acrylique de manière à être deux centimètres au-dessus du niveau de la paume. Le tout était monté sur la plateforme d'un microscope Leica équipé d'un système d'éclairage par épi-illumination. Couplé au microscope, un système composé d'une caméra, un magnétoscope et un moniteur permettaient l'acquisition des images. La température de la peau du doigt était contrôlée durant toute l'expérience à l'aide d'un thermomètre numérique, la sonde du thermomètre étant placée à environ un cm de la zone péri-unguéale. La vélocité érythrocytaire (RBVC) au repos a été quantifiée dans les anses capillaires individuelles en utilisant un agrandissement optique de 680x. Avant les mesures de RBCV, un brassard pneumatique connecté à un manomètre à mercure était placé autour de la phalange proximale. La mesure de RBCV au repos était alors effectuée. Après une période d'occlusion du flux artériel d'une minute, la vélocité érythrocytaire maximale (RBCVmax) ainsi que le temps nécessaire pour atteindre cette valeur (TRBCVmax) étaient mesurés. Les images microcirculatoires étaient enregistrées sur bandes-vidéo puis analysées, en différé, en utilisant le logiciel CapImage [36].

La fonction endothéliale a été évaluée par pléthysmographie avec occlusion veineuse en mesurant les variations de débit sanguin de l'avant-bras gauche (FBF) suite à l'injection intra-artérielle de doses croissantes d'un vasodilatateur dépendant (Acétylcholine ; 7,5, 15 et 30 μg/min) et non dépendant (Nitroprussiate de sodium ; 2, 4 et 8 μg/min) de l'endothélium. Les mesures étaient réalisées le matin après huit à dix heures de jeûne, chez les sujets placés en position couchée, dans une pièce à température contrôlée (20-22°C).

Les résultats sont exprimés sous la forme de moyenne ± l'écart type pour les caractéristiques anthropométriques, cliniques et biologiques des patients. Pour les résultats des examens capillaroscopiques et pléthysmographiques, les données sont exprimées sous la forme de moyenne avec la valeur médiane des premier et troisième quartiles entre crochet. Les comparaisons entre les groupes ont été effec-

tuées en utilisant les tests non paramètriques de Mann-Whitney et de Wilcoxon. Une différence significative était admise pour $p<0,05$.

RESULTATS

Les caractéristiques cliniques de tous les patients sont reportées dans le Tableau 1 et 2. Les données du Tableau 1 montrent une augmentation significative de l'indice de masse corporelle, du tour de taille ainsi que de la pression systolique et diastolique pour les patients diabétiques de type 2, les patients atteints de syndrome métabolique et les patients obèses par rapport aux sujets témoins. Ces patients montrent aussi des variations significatives de certaines composantes de leur profil lipidique.

Des études d'interventions ont été réalisées sur les sujets atteints de syndrome métabolique (Tableau 2). Pour le protocole utilisant la metformine, le groupe placebo et traité avaient des caractéristiques cliniques similaires. Pour le protocole utilisant la rosiglitazone, les patients avec syndrome métabolique avaient une augmentation significative de l'indice de masse corporelle, du tour de taille, de la pression systolique et diastolique ainsi que de la glycémie à jeun par rapport aux individus témoins.

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes étudiés concernant les valeurs basales de FBF mesurées avant l'injection d'acétylcholine et de nitroprussiate de sodium.

Les données obtenues concernant la fonction microvasculaire et la fonction endothéliale des patients diabétiques de type 2 sont présentées dans le Tableau 3. Les mesures effectuées par capillaroscopie péri-unguéale ont montré pendant la réponse hyperémique réactionnelle, une diminution significative de RBCVmax et une augmentation significative de TRBCVmax. Ces résultats ne peuvent être corrélés ni avec le contrôle métabolique des patients, ni avec la durée de leur maladie [10]. Les mesures effectuées par pléthysmographie avec occlusion veineuse ont montré une diminution significative de la vasodilatation dépendante de l'endothélium alors que la vasodilatation non dépendante de l'endothélium reste inchangée. Ces résultats montrent clairement la présence d'un dysfonctionnement endothélial chez ces patients.

Des résultats similaires ont été obtenus concernant la fonction microvasculaire et la fonction endothéliale avec les patients ayant uniquement un syndrome métabolique (Tableau 4).

Les données concernant la fonction microvasculaire et la fonction endothéliale mesurée chez les jeunes femmes obèses montrent une altération de la réponse hémodynamique dans les capillaires de la zone péri-unguéale (RBCVmax et TRBCVmax) après une occlusion d'une minute. La vasodilatation dépendante de l'endothélium est elle aussi significativement inférieure à celle mesurée chez les

Tableau 1. — Caractéristiques anthropométriques, cliniques et biologiques des différents patients (Diabétiques de type 2 : T2DM, Syndrome métabolique : MS, Obèses : Ob) et des individus témoins ayant participés aux examens capillaroscopiques et pléthysmographiques. * p. < 0,05 : comparaison entre les patients T2DM et témoins ; † p. < 0,05 comparaison entre les patients MS et témoins ; 1 p. < 0,05 comparaison entre les patients Ob et témoins.

	Etude réalisée avec des patients diabétiques de type 2		**Etude réalisée avec des patients atteints de syndrome métabolique**				**Etude réalisée avec des patients obèses**	
Paramètres	Capillaroscopie/ Pléthysmographie		Capillaroscopie		Pléthysmographie		Capillaroscopie/ Pléthysmographie	
	Témoins	T2DM	Témoins	MS	Témoins	MS	Témoins	Ob
Effectif	12	11	16	36	8	19	6	25
Age (années)	27,4 ± 6,9	57,1 ± 8,2*	33,6 ± 8,3	38,8 ± 7,9	26,1 ± 4,4	40,8 ± 9,4†	23,0 ± 2,4	25,9 ± 3,0
Indice de masse corporelle (kg/m^2)	21,7 ± 2,0	27,0 ± 4,7*	23,9 ± 3,1	35,8 ± 4,9†	21,7 ± 1,7	37,6 ± 6,3†	22,2 ± 1,7	36,0 ± 6,6‡
Taille (cm)	73,2 ± 10,8	92,9 ± 14,5*	82,5 ± 15,1	103,1 ± 10,2†	73,8 ± 11,4	106,5 ± 9,4†	68,2 ± 7,3	103,4 ± 12,7‡
Pression systolique (mmHg)	110,7 ± 11,2	146,6 ± 20,2*	107,8 ± 31,5	140,0 ± 16,9†	115,1 ± 11,4	150,0 ± 16,6†	113,7 ± 12,1	130,7 ± 16,3‡
Pression diastolique (mmHg)	75,1 ± 8,4	92,1 ± 6,9*	70,7 ± 13,9	84,2 ± 12,9†	71,0 ± 10,8	86,9 ± 9,6†	71,7 ± 12,5	78,3 ± 10,2
Glycémie à jeun (mmol/L)	4,74 ± 0,5	8,84 ± 5,6*	4,83 ± 0,5	4,99 ± 0,4	4,73 ± 0,4	5,43 ± 0,7†	4,63 ± 0,6	4,78 ± 0,6
Glycémie après charge en glucose (mmol/L)	--	--	--	5,78 ± 0,8	--	--	--	--
LDL cholestérol (mmol/L)	2,57 ± 0,8	4,05 ± 1,5*	2,93 ± 0,7	3,26 ± 0,67	2,74 ± 0,48	3,29 ± 0,8†	2,43 ± 0,5	2,72 ± 0,8
HDL cholestérol (mmol/L)	1,62 ± 0,5	1,34 ± 0,2*	1,61 ± 0,2	1,06 ± 0,2†	1,66 ± 0,3	1,13 ± 0,3†	1,84 ± 0,4	1,42 ± 0,4‡
Triglycérides (mmol/L)	0,87 ± 0,4	2,10 ± 1,1*	0,97 ± 0,4	1,91 ± 0,8†	0,67 ± 0,2	1,81 ± 0,8†	0,80 ± 0,33	1,35 ± 0,8

TABLEAU 2. — Caractéristiques anthropométriques, cliniques et biologiques des patients atteints de syndrome métabolique et des individus témoins avant la prise du traitement (Metformine ou Rosiglutazone). † p. < 0,05 : comparaison entre les patients atteints de syndrome métabolique avant le traitement par la rosilitazone et les individus témoins.

Etudes d'intervention réalisée avec des patients atteints de syndrôme métabolique				
Paramètres	Metformine		Rosiglitazone	
	Placebo	Patients	Témoins	Patients
Effectif	15	16	8	18
Age (années)	36,7 ± 6,8	41,4 ± 9,3	26,1 ± 4,4	41,2 ± 9,7†
Indice de masse corporelle (kg/m^2)	36,6 ± 4,6	34,9 ± 5,1	21,7 ± 1,7	37,8 ± 6,1†
Taille (cm)	105,0 ± 9,6	99,2 ± 10,6	73,8 ± 11,4	109,8 ± 10,4†
Pression systolique (mmHg)	134,8 ± 18,2	139,1 ± 15,6	115,1 ± 11,4	151,1 ± 16,3†
Pression diastolique (mmHg)	84,8 ± 13,3	82,4 ± 11,2	71,0 ± 10,8	87,0 ± 9,1†
Glycémie à jeun (mmol/L)	4,87 ± 0,4	5,13 ± 0,5	4,73 ± 0,4	5,50 ± 0,6†
Glycémie après charge en glucose (mmol/L)	6,07 ± 0,7	5,47 ± 0,8	--	8,27 ± 0,7
LDL cholestérol (mmol/L)	3,15 ± 0,8	3,24 ± 0,8	2,74 ± 0,48	3,21 ± 0,8†
HDL cholestérol (mmol/L)	1,01 ± 0,1	1,07 ± 0,2	1,66 ± 0,3	1,08 ± 0,3†
Triglycérides (mmol/L)	1,64 ± 0,6	2,02 ± 0,9	0,67 ± 0,2	1,82 ± 0,8†

TABLEAU 3. — Fonction microvasculaire et endothéliale mesurées par capillaroscopie péri-unguéale (gauche) et pléthysmographie avec occlusion veineuse (droite) chez des patients diabétiques de type 2. * p. < 0,05 : comparaison entre les patients diabétiques de type 2 et les individus témoins.

Dysfonctionnement vasculaire chez les patients diabétiques de type 2					
Capillaroscopie			Pléthysmographie		
	Témoins	Patients		Témoins	Patients
RBCVmax (mm/s)	1,49 [0,61-2,2]	0,92 [0,24-2,07]*	Ach 30 μg/min (%)	465 [366-740]	143 [101-273]*
TRBCVmax (s)	8,90 [4,0-14,0]	17,40 [5,5-31,0]*	SNP 8 μg/min (%)	431 [378-645]	241 [180-277]

TABLEAU 4. — Fonction microvasculaire et endothéliale mesurée par capillaroscopie péri-unguéale (gauche) et pléthysmographie avec occlusion veineuse (droite) chez des patients atteints de syndrome métabolique (critères NCEP-ATPIII). * p. < 0,05 : comparaison entre les patients atteints de syndrome métabolique et les individus témoins.

Dysfonctionnement vasculaire chez des patients atteints de syndrome métabolique					
Capillaroscopie			Pléthysmographie		
	Témoins	Patients		Témoins	Patients
RBCVmax (mm/s)	1,57 [1,15-1,78]	1,14 [0,51-1,45]*	Ach 30 μg/min (%)	367 [257-561]	85 [22,5-294,5]*
TRBCVmax (s)	4,5 [4-7]	10 [5-14]*	SNP 8 μg/min (%)	399 [135-1041]	120 [55-334,7]*

individus contrôles, appariés en âge et en sexe et ceci pour toutes les doses d'acétylcholine (Tableau 5).

Les résultats concernant la fonction endothéliale et microvasculaire des patients avec syndrome métabolique, tolérance normale au glucose et parents du premier degré atteints de diabète et traités par la metformine pendant 90 jours sont présentés dans le Tableau 6. Dans le groupe traité avec un placebo, les paramètres microvasculaires et la vasodilatation dépendante et non dépendante de l'endothélium demeurent inchangés. Il n'y a pas eu d'amélioration du dysfonctionnement endothélial et microvasculaire observé. À l'opposé, le groupe traité par la metformine montre une augmentation significative de VRBCmax, une diminution significative de TRBCVmax, une augmentation du FBF de 111 % pour la dose moyenne d'acétylcholine et de 49 % pour la dose la plus élevée. Aucun changement significatif n'a été observé concernant la réponse non dépendante de l'endothélium.

Les résultats concernant la fonction endothéliale et microvasculaire des patients non diabétiques avec syndrome métabolique et traités par la rosiglitazone pendant douze semaines jours sont montrés dans le Tableau 5. Une augmentation significative de la vasodilatation dépendante de l'endothélium est observée pour la deuxième et troisième dose d'acétylcholine. Une augmentation de la vasodilatation non dépendante de l'endothélium est aussi observée pour la dose la plus élevée de nitroprussiate de sodium.

DISCUSSION

Chez le patient diabétique, la principale cause de mortalité et morbidité est d'origine vasculaire [27, 28]. En fonction du type de vaisseaux atteint, les complications dégénératives du diabète sont classiquement divisées en deux groupes : la macroangiopathie touchant les gros vaisseaux et la microangiopathie touchant les microvaisseaux. La microangiopathie peut être considérée comme un dysfonctionnement de la microcirculation car elle est caractérisée par des altérations structurelles et fonctionnelles des microvaisseaux. Les formes d'expression clinique sévères de la microangiopathie sont la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. Il a été émis l'hypothèse selon laquelle les altérations de la fonction microcirculatoire entraîneraient une diminution de la sensibilité à l'insuline et participeraient donc à la pathogenèse du diabète de type 2 [29].

De nombreux travaux ont montré la présence d'une dysfonction endothéliale lors du diabète de type 2 [30-31]. En accord avec ces résultats, notre groupe a montré que des patients diabétiques présentaient une altération de la réponse (Tableau 3). Des travaux ont montré une altération progressive de la vasodilatation dépendante de l'endothélium entre des patients ayant des parents du premier degré atteints de diabète, des patients insulinorésistants et des patients diabétiques [33].

Plusieurs mécanismes pouvant altérer la fonction microvasculaire et endothéliale sont associés à l'insulinorésistance. De plus en plus de données soulignent en effet

TABLEAU 5. — Fonction microvasculaire et endothéliale mesurée par capillaroscopie péri-unguéale (gauche) et pléthysmographie avec occlusion veineuse (droite) chez de jeunes femmes obèses avec syndrome métabolique (critères NCEP-ATPIII). * p. < 0,05 : comparaison entre les jeunes femmes obèses et les individus témoins.

Dysfonctionnement vasculaire chez des jeunes femmes obèses					
Capillaroscopie			Pléthysmographie		
	Témoins	Patients		Témoins	Patients
RBCVmax (mm/s)	1,46 [1,15-1,64]	1,28 [1,02-1,53]*	Ach 30 μg/min (%)	511 [257-772]	183 [15-617]*
TRBCVmax (s)	6,3 [4,0-10,0]	9,4 [6,0-15,0]*	SNP 8 μg/min (%)	458 [135-728]	280 [26-604]

TABLEAU 6. — Fonction microvasculaire et endothéliale mesurée par capillaroscopie péri-unguéale et pléthysmographie avec occlusion veineuse avant (gauche) et après (droite) traitement par la metformine, chez des sujets avec syndrome métabolique (critères NCEP-ATPIII), tolérance normale au glucose (critères ADA) et parents du premier degré atteints de diabète, Etude randomisée en double aveugle contre placebo. * p. < 0,05 : comparaison entre les patients avec syndrome métabolique, tolérance normale au glucose et parents du premier degré atteints de diabète et les individus témoins.

Effet de la metformine sur le dysfonctionnement vasculaire chez des patients avec syndrome métabolique, tolérance normale au glucose et parents du premier degré atteints de diabète							
Capillaroscopie				Pléthysmographie			
		Groupe Placebo	Groupe Metformine			Groupe Placebo	Groupe Metformine
RBCVmax (mm/s)	Avant	1,18 [1,03-1,45]	1,12 [0,51-1,28]	Ach 15 μg/min (%)	Avant	153 [22-729]	114 [38-774]
	Après	1,2 [0,9-1,62]	1,61 [0,46-1,72]*		Après	165 [3-878]	241 [46-930]*
TRBCVmax (s)	Avant	10 [6-12]	11 [5-14]	SN 4 μg/min (%)	Avant	130 [58-295]	198 [12-497]
	Après	10 [4-15]*	6 [4-9]*		Après	176,5 [9-379]	173,5 [64-357]

qu'au cours du diabète, l'hyperglycémie ne serait qu'un facteur aggravant les dysfonctions observées et non le facteur déclenchant [32].

Des patients avec une homéostasie glucidique anormale caractérisée par des perturbations de la glycémie à jeun, bien que non diabétiques, présentent une dysfonction endothéliale [33]. Il a aussi été décrit que des sujets insulinorésistants ayant des parents du premier degré atteints de diabète présentent une dysfonction endothéliale, indiquant qu'une histoire familiale positive de diabète ne doit pas être sous-estimée [22]. D'autres auteurs ont montré la présence d'une dysfonction endothéliale chez des patientes, obèses et non-obèses, ayant un antécédent de diabète

TABLEAU 7. — Fonction endothéliale mesurée par pléthysmographie avec occlusion veineuse avant (gauche) et après (droite) traitement de douze semaines par la rosiglitazone chez des sujets avec syndrome métabolique (critères NCEP-ATPIII). * p. < 0,05 : comparaison entre les patients atteints de syndrome métabolique et les individus témoins non obèses.

Effet de la rosiglitazone sur le dysfonctionnement vasculaire chez des patients atteints de syndrome métabolique			
Pléthysmographie			
		Témoins	Patients
Ach 30 μg/min (%)	Avant	37 [286-487]	85 [25-294]*
	Après	372 [286-487]	286 [198-406]
SN 8 μg/min (%)	Avant	373 [301-599]	120 [55-335]*
	Après	373 [301-599]	219 [162-279]*

gestationnel, mais présentant une tolérance normale au glucose [34]. Chez des patients non-obèses mais avec le phénotype clinique de l'insulinorésistance défini par l'accumulation viscérale de graisses, on observe aussi la présence d'une dysfonction endothéliale [21]. Toutes ces données suggèrent donc qu'il existe une association étroite entre la résistance à l'insuline et la dysfonction endothéliale même en cas d'homéostasie glucidique normale. Cependant, quand la fonction microvasculaire de sujets obèses ayant un syndrome métabolique (critères NCEP-ATPII) [7] et une homéostasie glucidique normale (critères de l'ADA) [25], individus ayant des parents de premier degré diabétiques, est testée par capillaroscopie péri-unguéale, les altérations observées dans le lit microvasculaire nutritif de la peau montrent des atteintes précoces, possiblement associées à l'insulinorésistance, bien qu'une telle relation causes/effets nécessite de plus amples investigations. D'autres travaux ont aussi montré une forte relation entre la fonction microvasculaire, la sensibilité à l'insuline et la pression artérielle, suggérant un rôle unificateur central de la microcirculation [35]. En accord avec cette idée, il a aussi été décrit que la réponse microvasculaire cutanée, évaluée par la technique du laser-doppler suite à l'application d'acétylcholine et de nitroprussiate de sodium par ionophorèse, est significativement diminuée chez des enfants ayant une glycémie postprandiale située dans le quintile le plus élevé [36]. Ces résultats suggèrent donc que les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires de l'adulte se retrouvent aussi chez l'enfant.

Outre l'insulinorésistance, l'obésité a aussi été décrite comme étant associée à la dysfonction endothéliale [21]. Chez des patients diabétiques obèses, même en améliorant le contrôle glycémique, l'activation des cellules endothéliales, déterminée par l'expression de molécules inflammatoires, ne diminue pas. Ces résultats suggèrent que l'obésité est le facteur prédictif le plus important de l'activation des cellules endothéliales, et cela même chez les diabétiques [37]. Les mécanismes exacts par

lesquels une adiposité excessive peut provoquer une insulinorésistance et un dysfonctionnement vasculaire ne sont pas complètement élucidés. Cependant, il est clair aujourd'hui que le tissu adipeux est un organe endocrinien capable de sécréter de nombreuses substances aux effets délétères et jouant un rôle clef dans les complications vasculaires et métaboliques liées à l'obésité. Comme l'expansion de la masse adipeuse, la sécrétion de ces substances induit une augmentation des taux d'acides gras libres, de TNFα, d'interleukines, de résistine, de leptine et PAI-1, substances qui réduisent la sensibilité à l'insuline et contribuent au dysfonctionnement endothélial et microvasculaire. D'un autre côté, le tissu adipeux sécrète aussi l'adiponectine, une substance qui possède des propriétés anti-inflammatoires et antiathérogène. Ainsi, un dysfonctionnement endothélial et microvasculaire pourrait apparaître tôt au cours de la vie et dans ce cas, des changements de style de vie et/ou des traitements médicamenteux pourraient avoir un rôle thérapeutique en prévenant ou retardant la progression de l'athérosclérose. Des résultats préliminaires obtenus chez de jeunes femmes obèses confirment notre hypothèse. En effet, des altérations des réponses vasodilatatrices dépendant de l'endothélium ainsi que des altérations de la réponse hémodynamique des capillaires (RBCVmax et TRBCVmax) après une occlusion artérielle d'une minute réalisée à la base du doigt ont été trouvées chez ces sujets (données non publiées). Ces résultats appuient fortement le concept selon lequel les dysfonctions microvasculaires et endothéliales apparaîtraient simultanément et précèderaient les évidences cliniques du syndrome métabolique.

Récemment, de nombreuses études cliniques ont montré la capacité de quelques molécules à prévenir ou retarder le développement des maladies cardiovasculaires, notamment celles qui sont associées au diabète de type 2 [38-43]. Bien que leur efficacité ait été prouvée dans différents essais d'intervention, leur effet sur la dysfonction endothéliale n'a pas été entièrement démontré. Si l'on considère la dysfonction endothéliale comme le marqueur le plus précoce de l'athérosclérose, il est raisonnable d'approuver le concept selon lequel l'endothélium et la microcirculation devraient être considérés comme des cibles thérapeutiques pour les maladies cardiovasculaires. Si l'insulinorésistance, associée ou non à l'obésité, est liée à la dysfonction endothéliale, les molécules qui agissent sur certains composants du syndrome métabolique devraient avoir des effets bénéfiques sur la fonction endothéliale. L'importance d'améliorer les taux de HDL-cholestérol ainsi que d'effectuer un contrôle soigné des taux de LDL-cholestérol et de la pression artérielle a clairement été démontrée chez des patients insulinorésistants, même en l'absence d'un diabète de type 2 déclaré. L'amélioration de ces différents facteurs de risque a un impact direct sur la fonction endothéliale [44-46] et peut être aussi sur la fonction microvasculaire.

Les bénéfices de la metformine ont été clairement démontrés dans le diabète de type 2. Dans l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998), le groupe traité par la metformine montrait une réduction significative des complications vasculaires liées au diabète [47].

Deux éléments clefs dans la pathophysiologie de l'athérothrombose sont la dysfonction endothéliale et l'inflammation de la paroi vasculaire. Il existe une forte association entre les marqueurs de dysfonction endothéliale, les marqueurs de l'inflammation et l'augmentation du risque de maladies athérothrombotiques [48]. Chez les patients diabétiques de type 2, un traitement court par la metformine diminue l'expression des marqueurs de dysfonction endothéliale et de l'inflammation comme le facteur plasmatique von Willebrand, la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1, la E-sélectine soluble, l'activateur tissulaire du plasminogen et son inhibiteur, marqueurs qui ne sont pas liés aux modifications de la glycémie [49]. Dans notre étude, la metformine améliore la vasodilatation dépendante de l'endothélium [50] et la fonction microcirculatoire [51], même en présence d'une homéostasie glucidique normale.

Les thiazolidinediones montrent aussi des résultats prometteurs en améliorant la fonction endothéliale dans l'insulinorésistance et le diabète. Les thiazolidinediones induisent une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans la cascade de signalement de l'insuline et modulent les relations compliquées entre le tissu adipeux et le muscle squelettique [52]. Des travaux menés dans notre laboratoire avec la rosiglitazone ont montré une augmentation des réponses vasculaires par amélioration de la fonction endothéliale, et ceci bien que les sujets présentant une intolérance au glucose n'aient pas été exclus de l'étude [53]. Elle induit aussi une augmentation des taux d'adiponectine, une adipokine ayant des effets vasculaires bénéfiques [54].

L'adénosine monophosphate kinase (AMPK) joue un rôle clef dans la régulation du métabolisme au sein de la cellule musculaire. Elle a été proposée comme cible thérapeutique potentielle dans le diabète et l'obésité [55, 56]. Il est décrit dans la littérature que la metformine [57] et la rosiglitazone [58] stimulent toutes les deux l'AMPK en utilisant des voies différentes. De cette stimulation résulte une augmentation de la captation de glucose et de l'oxydation des acides gras. Le stockage des triglycérides est souvent augmenté lors de l'insulinorésistance, contribuant ainsi à l'augmentation des FFAs [59]. Récemment, il a été proposé que dans les états d'insulinorésistance, la metformine et la rosiglitazone pourraient exercer leurs effets vasculaires par l'activation de l'AMPK [60] et l'oxydation des FFAs résultante. Cette voie offre une possibilité de plus pour le traitement de la lipotoxicité vis-à-vis de l'endothélium et il semble raisonnable d'envisager que les individus à risque pour le diabète de type 2 pourraient bénéficier de la capacité de la metformine et de la rosiglitazone à activer l'AMPK.

À partir de ces différents travaux et résultats, nous concluons que le dysfonctionnement microvasculaire et le dysfonctionnement endothélial, le dernier étant connu comme un marqueur précoce de l'athérosclérose, pourraient se manifester tôt dans la vie et ne seraient pas nécessairement associés à un diagnostic établi de diabète, d'hypercholestérolémie ou d'hypertension. Si tel est le cas, il semble que le choix du dysfonctionnement endothélial et/ou microvasculaire comme cibles thérapeutiques chez les patients atteints de syndrome métabolique puisse être une bonne approche

afin de réduire les accidents cardiovasculaires. Cependant, des études cliniques sur le long terme sont nécessaires pour confirmer nos hypothèses.

REMERCIEMENTS

L'auteur souhaite remercier la collaboration précieuse des laboratoires Merck Santé, France et GlaxoSmithKline, Brésil. Ces travaux ont pu être réalisés grâce aux financements du Conseil National de la Recherche (CNPq) et de l'Agence pour le soutient de la Recherche de l'état de Rio de Janeiro (FAPERJ).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Brelow J.L. — Cardiovascular disease burden increases, NIH funding decreases. *Nat. Med.*, 1997, *3*, 60-601.

[2] Ross R. — Mechanism of disease : atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, *340*, 115-126.

[3] Napoli C., D'Armiento F.P., Mancini F.P. — Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia : intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest.*, 1997, *100*, 2680-2690.

[4] Stary H.C., Chandler A.B., Glacov S., *et al.* — A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis : a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1994, *89*, 2462-2478.

[5] Libby P. — Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 1993, *420*, 2923-2928.

[6] Ross R. — The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990's. *Nature*, 1993, *362*, 801-809.

[7] NCEP Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment Panel III). *JAMA*, 2001, *285*, 2486-2497.

[8] Fagrell B., Fronek A., Intaglietta M. — Capillary flow velocity during rest and post-occlusive reactive hyperemia in skin areas of the toe and lower leg. *Bibl. Anat.,* 1977, *16*, 159-161.

[9] Pazos-Moura C.C., Moura E.G., Bouskela E., *et al.* — Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus : morphological abnormalities. *J. Vasc. Med. Biol.* 1990, *2(2),* 52-55.

[10] Pazos-Moura C.C., Moura E.G., Bouskela E., *et al.* — Nailfold capillaroscopy in non-insulin dependent diabetes mellitus : blood flow velocity during rest and post-occlusive reactive hyperaemia. *Clin. Physiol.* 1990, *10(5),* 451-461.

[11] Vaz J.L.P., Dancour M.A.A., Bottino D.A., *et al.* — Nailfold videocapillaroscopy in primary antiphospholipid syndrome (PAPS*). Rheumatology,* 2004, *43*, 1025-1027.

[12] Dancour M.A.A., Vaz J.L.P., Bottino D.A., *et al.* — Nailfold videocapillaroscopy in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Rheumatology Int.*, 2006, *26(7),* 633-637.

[13] Aguiar T.S., Furtado E.S., Dorigo D.M., *et al.* — Nailfold capillaroscopy in primary Sjögren's syndrome patients. *Angiology*, in press.

[14] Moncada S., Higgs A. — The L-arginine-NO pathway. *N. Engl. J. Med.*, 1993, *329*, 2002-2012.

[15] Verma S., Buchanan M.R., Anderson T.J. — Endothelial function testing as biomarker of vascular disease. *Circulation*, 2003, *108*, 2054-2059.

[16] Reddy K.G., Nair R.N., Sheehan H.M., *et al.* — Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic ultrasound signs for atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, *23*, 833-843.

[17] Fichtlscherer S., Breuer S., Zeiher A.M. — Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndrome. *Circulation,* 2004, *110*, 1926-1932.

[18] Furchgott R.F., Zawadski J.V. — The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, *288*, 373-376.

[19] Hsueh W.A., Quinones M.J. — Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am. J. Cardiol.*, 2003, *92*, 10J-17J.

[20] Steinberg H.O., Chaker H., Leaming R., *et al.* — Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 1996, *97*, 2601-2610.

[21] Jang Y., Kim O.Y., Ryu H.J., *et al.* — Visceral fat accumulation determines postprandial lipemic response, lipid peroxidation, DNA damage and endothelial dysfunction in non-obese Korean men. *J. Lipid. Res.*, 2003, *44*, 1356-1364.

[22] Balletshofer B.M., Rittig K., Enderle M., *et al.* — Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation,* 2000, *101*, 1780-1784.

[23] Caballero A.E., Arora S., Saouaf R., *et al.* — Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk of type 2 diabetes. *Diabetes*, 1999, *48*, 1856-1862.

[24] Clarkson P., Celermajer D.S., Powe A.J., *et al.* — Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation*, 1997, *96*, 3378-3383.

[25] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION — Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2004, *27*, S5-S10.

[26] Klyscz T., Jünger M., Jung F., *et al.* — Cap Image — ein neuartiges computerunterstütztes videoanalysessystem für die dynamische kapillarmikroskopie. *Biomed Technik*, 1997, *42*, 168-175.

[27] Stadl E., Balletshofer B., Dahl B. *et al.* — Predictors of 10-years macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM : the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia*, 1996, *39*, 1540-1545.

[28] Stern M.P. — Diabetes and vascular disease. The common soil hypothesis. *Diabetes*, 1995, *44*, 369-374.

[29] Wiernsperger N., Bouskela E. — Microcirculation in insulin resistance and diabetes : more than just a complication. *Diabetes &Metabolism*, 2003, *29*, 6S77-6S87.

[30] McVeigh G.E., Brennan G.M., Johnston G.D., *et al.* — Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1992, *35*, 771-776.

[31] Watts G.F., O'Brien S.F., Silester W., *et al.* — Impaired endothelium-dependent and independent dilation of forearm resistance arteries in men with diet-treated non-insulin-dependent diabetes : role of dyslipidaemia. *Clin. Sci.*, 1996, *91*, 567-573.

[32] Tooke J. — Endotheliopathy precedes type 2 diabetes. *Diabetes*, 1998, *21*, 2047-2049.

[33] Vehkavaara S., Seppala-Lindroos A., Westerbacka J., *et al.* — *In vivo* endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 1999, *22(12),* 2055-2060.

[34] Anastasiou E., Lekakis J.P., Alevizaki M., *et al.* — Impaired endothelium dependent vasodilation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*, 1998, *21*, 2111-2115.

[35] Serné E.H., Stehouwer C.D.A., Maaten J.C., *et al.* — Microvascular function relates to insulin sensitivity and blood pressure in normal subjects. *Circulation*, 1999, *99*, 896-902.

[36] Khan F., Green F.C., Forsyth J.S., *et al.* — Impaired microvascular function in normal children : effects of adiposity and poor glucose handling. *J. Physiol.*, 2003, *551*, 705-711.

[37] Bagg W., Ferri C., Desideri G.B., *et al.* — The influences of obesity and glycemic control on endothelial activation in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, *86*, 5491-5497.

[38] Yusuf S., Sleight P., Dagenais G., *et al.* — Heart outcomes prevention evaluation study. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 2000, *342*, 154-153.

[39] Kitabchi A.E., Temprosa M., Knowler W.C., *et al.* — Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the Diabetes Prevention Program Effects of Lifestyle Intervention and Metformin. *Diabetes*, 2005, *54*, 2404-2414.

[40] Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., *et al.* for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomized trial against atenolol. *Lancet*, 2002, *359*, 995-1003.

[41] Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., *et al.* for the STOP-NIDDM Trial Research Group. — Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOPNIDDM randomized trial. *Lancet,* 2002, *359*, 2072-2077.

[42] Spitker S., Watanabe R.M., Ani I., *et al.* — Changes in insulin sensitivity in response to troglitazone do not differ between subjects with and without the common, functional Pro12Ala peroxisome proliferators-activated receptor 2 gene variant : results from the troglitazone in prevention of Diabetes (TRIPOD) study. *Diabetes Care*, 2004, *27*, 1365-1368.

[43] Collins R., Armitage J., Parish S., *et al.* — Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease and other high-risk conditions. *Lancet*, 2004, *363*, 757-767.

[44] Alonso R., Mata P., De Andres R., *et al.* — Sustained long-term improvement of arterial endothelial function on heterozygous familial hypercholesterolemia patients treated with simvastation. *Atherosclerosis,* 2001, *157*, 423-429.

[45] Iwatsubo H., Nagano M., Sakai T., *et al.* — Converting enzyme inhibitor improves forearm reactive hyperemia in essential hypertension. Hypertension, 1997, *29*, 286-290.

[46] Taddei S., Virdis A., Ghiiadoni L., *et al.* — Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension. *Hypertension*, 2001, *37*, 943-948.

[47] UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. — Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, *352*, 854-865.

[48] Stehouwer C.D.A., Gall M.A., Twisk J.W.R., *et al.* — Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction and chronic low-grade inflammation disease in type 2 diabetes : progressive, interrelated and independently associated with the risk of death. *Diabetes*, 2002, *51*, 1157-1165.

[49] Jager J., Kooy A., Lehert P.H., *et al.* — Effect of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus : a randomized placebo-controlled trial. *J. Inter. Med.*, 2005, *257*, 100-109.

[50] Kraemer De Aguiar L.G., Bahia L.R., Villela N.R., *et al.* — Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care*, 2006, *29*, 1083-1089.

[51] Kraemer De Aguiar L.G., Laflor C.M., Sicuro F.L., *et al.* — Improvement of microcirculatory parameters by metformin in first-degree relatives of diabetes mellitus subjects with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. Diabetes, 2005, *54(suppl 1)*, A522.

[52] Hsueh W.A., Law R.E. — PPARγ and atherosclerosis : effects on cell growth and movement. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001, *21*, 1891-1895.

[53] Bahia L.R., Kraemer De Aguiar L.G., Villela N.R., *et al.* — Rosiglitazone improves endothelial dysfunction in insulin-resistant non-diabetic Brazilian subjects. *Diabetes*, 2004, *53*, A482.

[54] Bahia L.R., Kraemer De Aguiar L.G., Villela N.R., *et al.* — Efeitos da rosiglitazone sobre adipocinas e função endotelial em indivíduos portadores de síndrome metabólica. *Arq. Bras. Endo. Metab.*, 2005, *49*, S878.

[55] Moller D.E. — New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature*, 2001, *414*, 821-827.

[56] Minokoshi Y., Kim Y.B., Peroni O.D., *et al.* — Leptin stimulates fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 2002, *415*, 339-343.

[57] Hawley S.A., Gadalla A.E., Olse G.S., *et al.* — The anti-diabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. *Diabetes*, 2002, *51*, 2420-2425.

[58] Fryer L.G.D., Parbu-Patel A., Carling D. — The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J. Biol. Chem.*, 2002, *277*, 25226-25232.

[59] Dagher Z., Ruderman N., Tornheim K., *et al.* — Acute regulation of fatty acid oxidation and AMP-activated protein kinase in human umbilical vein endothelial cells. Circ. Res., 2001, *88*, 1276-1282.

[60] Ming-Hui Z., Kirkpatrick S.S., Davis B.J., *et al.* — Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin *in vivo* — role of mitochondrial reactive nitrogen species. *J. Biological Chem.*, 2004, *279*, 43940-43951.

DISCUSSION

M. Claude JAFFIOL

Parmi les patients constituant vos groupes pathologiques, avez-vous recherché des stigmates d'insulinorésistance ? Existait-il une prépondérance viscérale de l'obésité ? Avez-vous corrélé le dysfonctionnement endothélial avec l'épaisseur de l'intima carotidienne ?

Nous n'avons pas étudié les indices d'insulinorésistance mais plusieurs de nos malades étaient atteints d'Acanthosis Nigricans et d'obésité abdominale (tour de taille supérieur à la normale chez la plupart des malades). Nous n'avons pas mesuré l'épaisseur de la paroi carotidienne mais nous convenons que cette modification est un signe précoce d'athérosclérose.

M. Charles-Joël MENKÈS

Les rhumatismes inflammatoires, PR, LED, se compliquent d'accidents cardiovasculaires parallèlement à l'inflammation générale. L'artériosclérose relève d'un processus auto-immun inflammatoire impliquant la cellule endothéliale. Qu'en est-il chez vos malades ? L'action anti-inflammatoire des statines a-t-elle été vérifiée ?

Aujourd'hui l'athérosclérose est considérée comme une maladie inflammatoire mais nous n'avons pas recherché les paramètres de l'inflammation à l'exception de la CRP dans les groupes traités par la metformine ou la rosiglitazone. Alors que la metformine était sans effet, la rosiglitazone a significativement réduit les taux de CRP. Aucun patient n'était sous statine.

M. Raymond ARDAILLOU

Avez-vous traité les malades par le bosentan, un inhibiteur des récepteurs de l'endothéline, pour juger du rôle de ce médiateur local ? Ne pensez-vous pas que l'oxydation des acides gras dont l'acide arachidonique, peut conduire à la formation de composés vasoconstricteurs (leucotrièmes, acides éponyeicosatetraenoïques...) ?

Nous n'avons pas étudié les effets du bosentan. L'hypothèse que vous proposez peut expliquer la relation entre l'obésité abdominale et l'insulinorésistance : la forte libération d'acides gras libres de la graisse abdominale vers la circulation sanguine et l'augmentation des lésions vasculaires chez ces patients.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 495-517, séance du 6 mars 2007

COMMUNICATION

L'échographie " corps entier " en réanimation, une approche visuelle du patient en état critique

Mots-clés : Échographie. Réanimation. Poumon/echographie. Œdème pulmonaire. Pneumothorax. Cathétérisme veineux central

Whole-body ultrasound in the ICU. A visual approach to the critically ill

Key-words (Index Medicus) : Ultrasonography. Resuscitation. Lung/ultrasonography. Pulmonary edema. Pneumothorax. Catheterization, central venous.

Daniel A. LICHTENSTEIN*

RÉSUMÉ

L'échographie permet un diagnostic immédiat et non invasif au lit du patient. Ce potentiel est exploité chez le patient en état critique, qui ne peut disposer aisément de méthodes sophistiquées de diagnostic. En premier lieu, le poumon, un organe vital, bénéficiera de cette approche au moyen de signes simples et standardisés, accessibles dans l'urgence ou l'extrême urgence. Les diagnostics d'épanchement pleural, de consolidation alvéolaire, de syndrome interstitiel, et de pneumothorax sont décrits, ainsi que les retombées cliniques de ces applications. Des économies d'irradiation et de coût sont à attendre d'une diffusion large de cette méthode.

SUMMARY

Sonography is a non invasive method allowing prompt diagnosis at the bedside, especially when sophisticated diagnostic tools are unavailable, as in the critical care setting. In particular, the lung, a vital organ, is fully accessible, and the signs are simple and standardized. Accurate diagnosis is possible in extreme emergencies, as in patients with pleural effusion, alveolar consolidation, interstitial syndrome or pneumothorax. The clinical relevance of these diagnoses, and especially the interstitial syndrome, is discussed. Sonography also allows cost savings and avoids unnecessary irradiation.

---

* Réanimation Médicale, Hôpital Ambroise Paré, F—92100 Boulogne.

Tirés à part : Docteur Daniel A. Lichtenstein, même adresse.
Article reçu le 28 décembre 2006, accepté le 29 janvier 2007.

Introduction

L'échographie est un creuset de paradoxes. Ses créateurs sont français, le sonar découlant des travaux de Paul Langevin (1915), et c'est d'un autre français, André Dénier, que sauf erreur nous devons la première description d'applications médicales [1]. Henry et Griffith lui ont donné ses lettres de noblesse en la dotant du temps-réel en 1974. Cette révolution n'a pas été très médiatisée, les premières images étant peu convaincantes, le scanner arrivant dans la foulée et mettant un terme apparent à une prometteuse ascension. De la décennie soixante-dix, peu de données étaient sorties sur le patient en état critique. De la décennie quatre-vingts, malgré l'éclosion d'appareils mobiles et dotés du minimum exigible en terme de résolution, comme l'ADR-4000 (1982), il n'y a pas eu davantage de remous. L'idée d'une utilisation autonome des ultrasons comme outil d'examen en réanimation est décrite au début des années 90 [2]. Ce n'est qu'au début des années 2000 que ce type d'utilisation entre dans les habitudes.

Ce texte ne s'attardera pas sur les explications de cette succession de retards. Il tentera de mettre en lumière certaines applications qui ne sont pas toujours familières à la communauté.

Ainsi, c'est avec une technologie simple, datant de seize ans voire vingt-cinq ans, et paradoxalement mieux pensée que la plupart des appareils modernes, que nous avons pu explorer nos patients, de la tête aux pieds, y compris et surtout au niveau du poumon. La seule fonction bidimensionnelle offre une infinité insoupçonnée de réponses aux niveaux pulmonaire et veineux. La technologie analogique offre une meilleure résolution que la technologie digitale actuellement répandue. Nous n'utilisons pas le Doppler. Si l'incorporation de cette technique, une avancée par ailleurs incontestable, se fait sans inconvénient (surcoût, complexité accrue de l'unité), nous l'envisagerons peut-être, en suivant alors les précautions d'usage [3]. Le côté opérateur-dépendant de l'échographie ne sera pas sous-estimé, mais il intervient paradoxalement moins au niveau de l'urgence vitale et du poumon, où s'observent les signes les plus simples (voir les figures). Nous utilisons un appareil de 36 cc aisément mobilisable disponible depuis 1991. Une seule sonde, microconvexe, permet une approche corps-entier. Nous évitons les sondes de type linéaire (déjà parce que le corps humain n'est pas linéaire), cardiaque (non conçues pour les poumons), abdominal (trop peu maniables). La miniaturisation actuelle des appareils a un côté fascinant, mais cet atout n'est pas très important pour un usage hospitalier, et de toute façon un chariot reste nécessaire. Ainsi, il ne faudrait pas que cet " avantage " s'accompagne du moindre inconvénient, au niveau surtout de la qualité visuelle, de la rapidité d'accès et du coût. Quant à la possibilité cruciale d'une désinfection efficace et rapide, la plupart des appareils modernes sont pourvus de façades complexes et de boutons multiples entravant cette tâche. Pour les fonctions avancées, utiliser l'appareil le plus moderne sans exploiter des applications simples mais basiques comme le poumon, c'est ne faire que la moitié du chemin.

Applications pulmonaires

Nous débuterons volontiers par un domaine dont l'existence même était problématique. L'air stoppant les ultrasons, cet organe vital avait été un peu oublié [4]. Le patient en état critique était géré au vu de la radiographie, outil plus que centenaire [5] mais imparfait [6], ou du scanner, une technique plus informative, mais non dénuée d'inconvénients. Son coût élevé est un souci car le scanner reste de ce fait inaccessible à une majorité d'humains. Pour ceux qui peuvent en bénéficier, l'irradiation est un inconvénient à ne pas négliger [7]. Chez le patient instable, transport et délai sont des facteurs non dénués de risque.

Une méthodologie rigoureuse a permis de démontrer que l'échographie était supérieure à la radiographie, et presque l'égale du scanner [8]. Dans certains cas touchant à l'urgence, l'échographie sait être supérieure au scanner [9]. Dans l'espace alloué, c'est un aperçu de la méthode qui sera exposé.

L'échographie pulmonaire repose sur sept principes :

— Un appareil simple est suffisant.
— Dans le thorax, air et eau sont étroitement mêlés. Le contact de ces éléments dont l'impédance acoustique est opposée génère les artefacts. Par ailleurs, l'air s'élevant tandis que l'eau descend, l'examen devra se référer à un axe Ciel-Terre.
— Les poumons constituent le plus grand volume chez l'homme. On définira des territoires précis et reproductibles.
— La sémiologie pulmonaire part de la ligne pleurale.
— Cette sémiologie repose sur l'analyse des artefacts, structures habituellement jugées indésirables.
— La sémiologie pulmonaire est dynamique.
— La majorité des désordres aigus entrent en contact avec la plèvre pariétale, ce qui explique le potentiel de l'échographie pulmonaire.

Le poumon normal

L'analyse peut être standardisée. Le niveau un définit une analyse de la paroi antérieure chez un patient en decubitus dorsal, le niveau deux ajoute la paroi latérale, le niveau trois ajoute la partie externe de la paroi postérieure, toujours chez un patient en decubitus dorsal.

La ligne pleurale est un repère basique matérialisant l'interface entre tissus pariétaux et air sous-jacent. De cette ligne naissent des signes statiques (artefacts) et dynamiques. Une classification alphabétique des artefacts est pratique [10]. Le signe statique normal est un artefact créé par la répétition de la ligne pleurale, artefact nommé " ligne A ". Le signe dynamique essentiel est le glissement pleural, objectivable au moyen du temps-mouvement (Fig. 1).

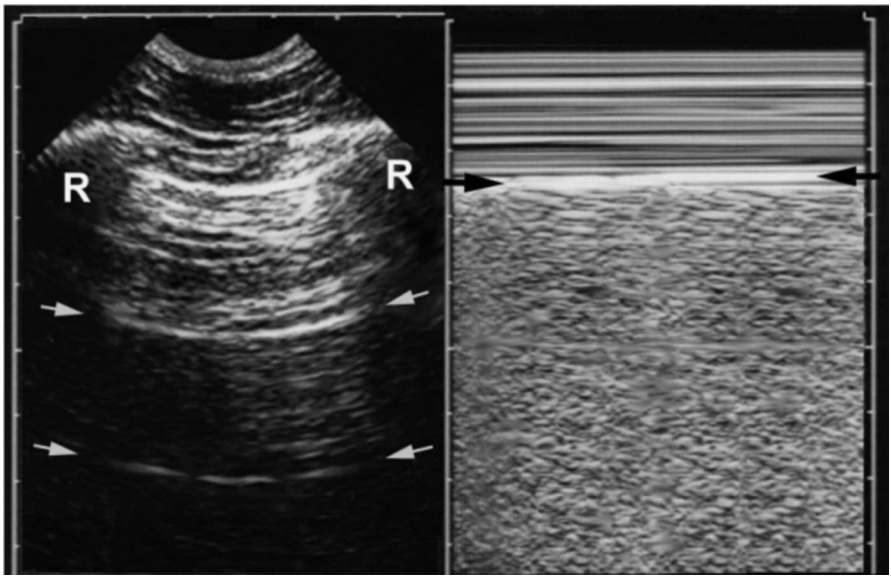


Fig. 1. — Poumon normal.

Gauche : Temps réel. La ligne pleurale (flèches) est cette ligne horizontale située 1/2 cm chez l'adulte en dessous du relief des côtes, reconnaissables par leur ombre (R), signe de la " chauve-souris ". En profondeur de cette ligne naissent des lignes horizontales équidistantes, ou lignes " A " (flèches).

Droite : Mode temps-mouvement, objectivant le glissement pleural. Au-dessus de la ligne pleurale (flèche), l'immobilité des tissus pariétaux génère des lignes horizontales. Au-dessous, le glissement pleural génère cet aspect granité (signe du " bord de mer ").

Epanchement pleural liquidien

Cette application familière [11] résume souvent la place de l'échographie thoracique. L'échographie supplée à la faible acuité du cliché thoracique qui, pris au lit du patient, peut occulter jusqu'à 500 ml [12].

Nous recherchons l'épanchement par abord intercostal direct et non pas sous-costal, qui peut générer des erreurs. L'épanchement pleural donne une image intra-thoracique déclive, transsonore le plus souvent, encore que ce critère disparaisse dans les cas graves — empyème ou hémothorax. En-dehors de ces signes évidents, il est possible de définir un signe statique et un dynamique (Fig. 2). Critère statique, la forme s'inscrit toujours dans un dièse (signe du dièse). Critère dynamique, sa mobilité décrit une sinusoïde dans le temps (signe de la sinusoïde). La sensibilité de l'échographie, sous couvert de cette sémiologie, est de 92 %, et sa spécificité de 93 %, la référence étant le scanner [13]. La spécificité monte à 97 % quand la référence est l'obtention de liquide pleural à l'aiguille [14].

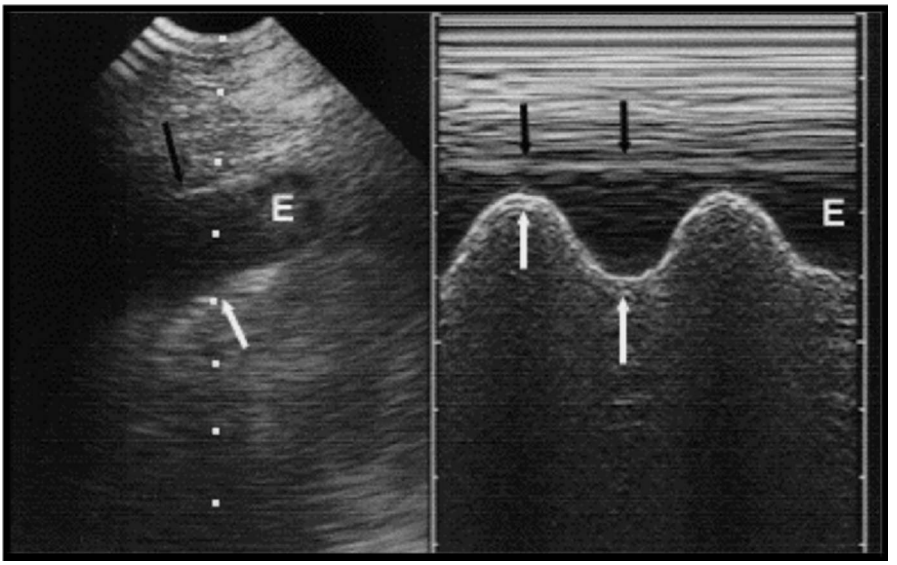


Fig. 2. — Epanchement pleural liquidien.

Gauche : temps réel. Petit épanchement, visualisé par abord intercostal. Noter ses limites régulières (flèches) à l'origine du signe du dièse.

Droite : mode temps-mouvement. L'épaisseur de la lame diminue à l'inspiration, à l'origine du signe de la sinusoïde, un signe spécifique qui traduit le mouvement centrifuge inspiratoire du poumon. E, épanchement.

La ponction pleurale après repérage échographique est, sous couvert de critères précisément définis, un geste sûr et simple même chez un patient ventilé, bénéficiant d'une PEEP, et même si l'épanchement échappe à la radiographie, car ce geste est pratiqué à vue [14, 15]. On peut ainsi connaître l'origine de l'épanchement, s'affranchissant des spéculations fréquentes dans ce domaine.

Consolidation alvéolaire

Elle est visible à l'échographie dès le moment où elle atteint la plèvre viscérale, ce qui est le cas dans 98,5 % des formes aiguës [16]. Là encore, la radiographie manque d'acuité [17]. Peu d'études ont décrit cette possibilité [18], et encore moins l'ont évaluée par rapport au scanner.

L'image peut être décrite comme intra-thoracique, d'allure tissulaire, à limite profonde irrégulière et dépourvue de mouvement sinusoïde comme le ferait un épanchement (Fig. 3). La sensibilité de l'échographie est de 90 % et sa spécificité de 98 % [16].

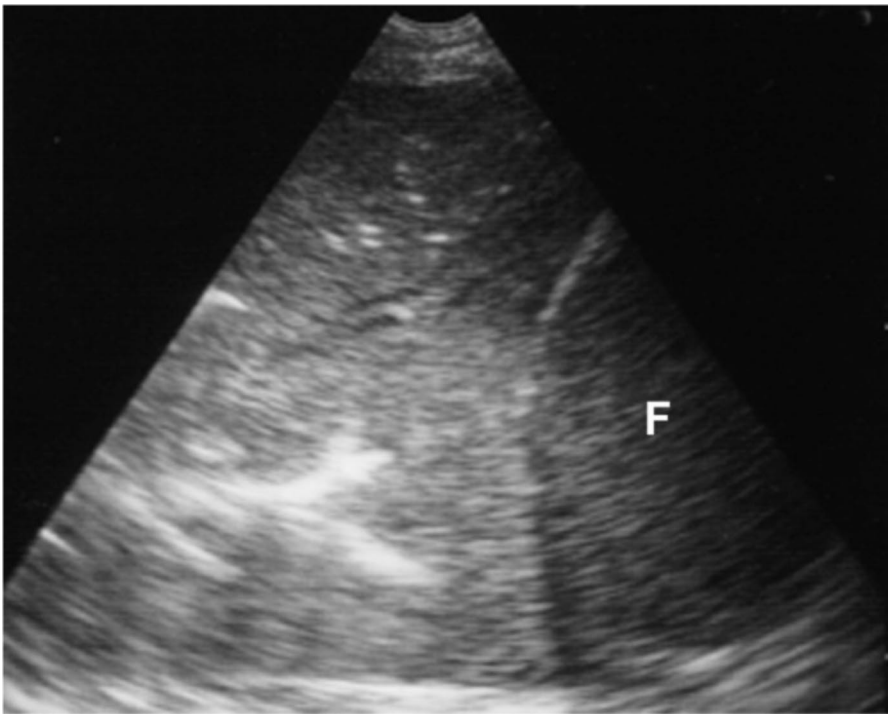


Fig. 3. — Consolidation alvéolaire massive du lobe inférieur, donnant cet aspect tissulaire, " hépatisé ", au-dessus du diaphragme. Les points clairs traduisent les bronchogrammes aériques. F : foie.

De nombreux signes d'intérêt clinique ne seront pas décrits dans cette brève revue [19]. Ils permettent entre autres de distinguer une pneumonie d'une atélectasie [20], un œdème pulmonaire lésionnel d'un œdème cardiogénique...

Syndrome interstitiel

C'est par une analyse délibérée des artefacts — structures en principe indésirables, qu'on accède à ce diagnostic. Le signe élémentaire est la " ligne B ", un artefact en queue de comète défini comme naissant de la ligne pleurale, inépuisable en longueur, bien défini comme un rayon laser, effaçant les lignes A et glissant avec le glissement pleural (Fig. 4).

Les " fusées pleurales ", terme désignant plusieurs lignes B visibles sur une même coupe, sont corrélées avec le syndrome interstitiel avec une sensibilité et une spécificité de 93 % avec la radiographie comme référence, et une concordance totale quand c'est le scanner qui est pris comme référence [21]. La ligne B est générée par la coexistence de deux éléments à l'impédance acoustique opposée, eau et air.

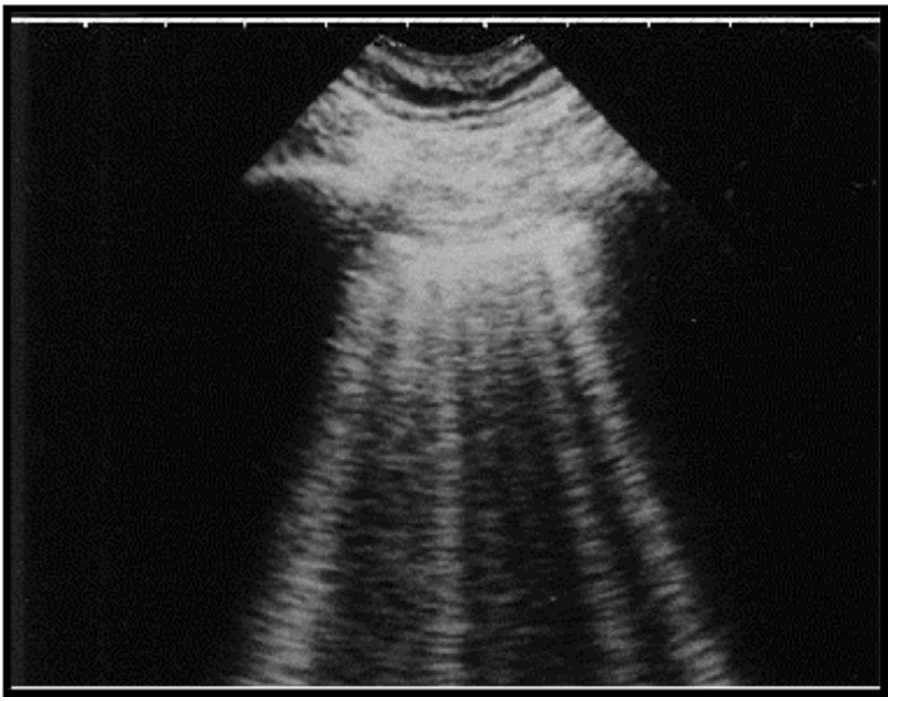


Fig. 4. — Syndrome interstitiel. Six ou sept artefacts de type " ligne B " sont visibles. L'ensemble évoque une fusée au décollage, d'où le terme de " fusées pleurales ". Noter leur longueur et l'effacement des lignes A.

L'échographie révèle des structures hydriques de très petite taille entourées d'air, présentes à la surface pulmonaire, distantes les unes des autres d'environ 7 mm, labiles sous traitement. Les lignes B traduisent l'épaississement des septa interlobulaires sous-pleuraux, et sont l'équivalent échographique des lignes de Kerley [22]. On comprendra que, par une approche antérieure, l'échographie a une acuité très supérieure à la radiographie de face pour détecter les éléments septaux sous-pleuraux antérieurs.

On distinguera la ligne B de la ligne Z (artefact mal défini, court, n'effaçant pas les lignes A, statique, probable parasite) ou des lignes E (naissant au-dessus de la ligne pleurale, et générées par l'emphysème pariétal). Les lignes Z sont présentes chez 80 % des sujets normaux [10].

Quel est l'intérêt pratique de ce diagnostic ? Il n'y a pas de signe clinique propre au syndrome interstitiel. La radiographie en urgence ne le détecte qu'imparfaitement. Le scanner est bien sûr le gold standard incontesté pour ce diagnostic, et son interprétation est relativement simple. Toutefois, son accès dans l'urgence est limité.

De fait, le réanimateur a pris l'habitude de ne pas intégrer la part interstitielle du syndrome alvéolo-interstitiel dans sa démarche clinique. L'aide de l'échographie est pourtant précieuse. Dans le cadre d'une dyspnée aiguë, dont le diagnostic peut être délicat [23], la détection de lignes B diffuses permet de distinguer en un instant l'œdème aigu pulmonaire de la poussée de bronchopathie chronique, avec une sensibilité pour l'œdème pulmonaire de 100 %, et une spécificité de 92 % [24]. Dans l'embolie pulmonaire massive, le signal habituel est l'aspect normal, que l'on retrouve dans plus de 92 % des cas [25]. Un profil de lignes B diffuses rend le diagnostic improbable et indique une pathologie interstitielle. Enfin, les lignes B sont précieuses quand on recherche un pneumothorax.

Pneumothorax

Cette application repose encore sur l'analyse des artefacts. La sémiologie est simple, codifiée, aisément reproductible. Elle passe par une à trois étapes. En acceptant cette démarche, c'est en un instant que l'opérateur saura éliminer le diagnostic, et en moins d'une minute qu'il pourra l'affirmer.

— L'abolition du glissement pleural

Ce signe est basique. Des recherches rétrospectives nous ont montré qu'il avait déjà été remarqué chez... le cheval [26]. Avec le scanner en référence, la sensibilité est de 100 % [27]. Un glissement conservé permet d'éliminer le pneumothorax. L'abolition du glissement génère le signe de la stratosphère (Fig. 5). La spécificité, de 91 % avec une population saine [27], chute jusqu'à 60 % chez le patient critique [28]. Il est donc crucial de préciser que ce signe, qui peut être généré par de nombreuses situations (atélectasie, symphyse pleurale, fibrose, effondrement de l'ampliation pulmonaire, apnée, technique non appropriée ...) ne résume pas la sémiologie.

— Le signe de la ligne A

Voir une pathologie interstitielle (à l'échographie), c'est voir le poumon. Partant de cette base physique, on constate l'absence constante de toute ligne B en regard du décollement. Ce signe a une sensibilité de 100 %, et une spécificité de 60 % [29]. La présence de la moindre ligne B élimine le diagnostic sur la zone étudiée [29]. Cet apport est précieux dans les nombreux cas où le glissement pleural est aboli. Des lignes Z sont habituelles [10].

— Le point poumon

Un glissement aboli avec lignes A n'est que suggestif du diagnostic, ce qui est insuffisant quand la sanction est d'insérer un drain thoracique. L'augmentation inspiratoire, même minime, du volume du poumon décollé permettra le diagnostic. L'opérateur notant un profil suggestif de pneumothorax en niveau 1 (glissement aboli et lignes A) éloigne sa sonde de la ligne médiane jusqu'au point précis où il verra un profil de poumon aéré (glissement pleural, lignes B notamment) prendre de

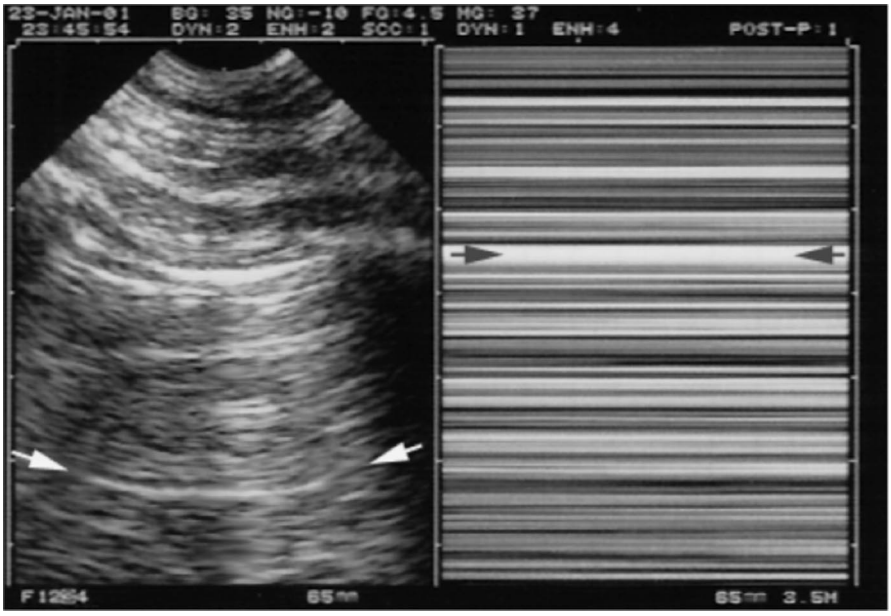


FIG. 5. — Pneumothorax.

Gauche : temps réel. Sur cette image, seules des lignes A sont visibles (flèches) : signe de la ligne A.

Droite : mode temps-mouvement. La disparition du glissement pleural génère cet aspect de lignes horizontales régulières, rappelant des traînées stratosphériques (signe de la " stratosphère "), et remplaçant l'aspect sablé physiologique en profondeur de la ligne pleurale (flèches).

façon instantanée et rythmée par la respiration la place de la sémiologie précédente (Fig. 6). Un pneumothorax massif ne pourra pas générer de point poumon. De fait, la sensibilité de l'échographie est de 66 %, mais la spécificité est de 100 % [28]. Détecter un point poumon, c'est prouver le pneumothorax, apprécier son volume, et permettre le drainage immédiat en cas de mauvaise tolérance. Le point poumon permet d'affirmer 79 % des pneumothorax non radio-visibles [10].

D'autres signes pourraient être décrits mais alourdiraient notre propos. Les applications cliniques sont multiples. Dans les cas les plus dramatiques (dyspnée majeure, arrêt cardiaque), l'échographie permettra d'effectuer un drainage salvateur sans radiographie. La possibilité d'éliminer un pneumothorax après un geste thoracique, chez un patient ventilé, ou celle de contrôler le bon accolement d'un poumon après drainage permettra un gain en coût et en irradiation, d'autant que l'échographie est plus sensible que la radiographie [10].

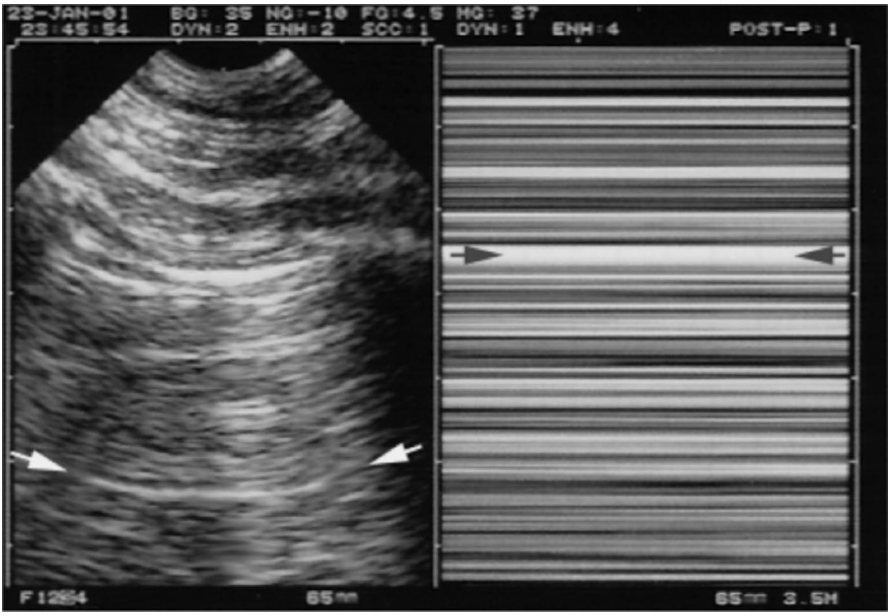


FIG. 6. — Point poumon objectivé en temps-mouvement (flèche). Abord latéral. Un aspect en " bord de mer " fait brutalement place à un aspect en " stratosphère ", selon le temps respiratoire où le poumon est accolé ou non à la paroi.

Autres applications de l'échographie pulmonaire

L'approche échographique du patient dyspnéique aidera le clinicien dans les formes atypiques, de plus en plus nombreuses, d'œdème pulmonaire, de poussée de BPCO, d'asthme, d'embolie... L'échographie fournit une réponse correcte dans 85 % de cas, contre 52 % pour l'approche traditionnelle [30]. Le diagnostic d'atélectasie est accessible dès les premières secondes, quand la radiographie est encore normale, par la mise en évidence du signe du pouls pleural [20]. Un exemple est l'inhalation d'un corps étranger obstruant une bronche souche. Différenciant septa interlobulaire secs et œdématieux, l'échographie pulmonaire trouvera une place intéressante dans la gestion immédiate du patient hémodynamiquement instable [19].

Pourquoi l'échographie pulmonaire ?

L'échographie vient se placer entre radiographie et scanner, bien au-dessus de la radiographie pour presque toutes les indications critiques [13]. Elle répond avec

élégance à l'alternative classique " Radiographie thoracique ou scanner chez le patient en état critique ". C'est donc de tous ses avantages (innocuité, acuité, accès immédiat au lit, faible coût), que le patient bénéficie. Nous disposions dès 1991 d'une résolution d'image supérieure à celle du scanner [9] et d'informations dynamiques cruciales que le scanner ne permettait pas telles que pouls pleural, bronchogramme aérien dynamique, fonction phrénique... Les scanners de toute dernière génération, au prix d'un effort financier accru, atteindront peut-être ce niveau d'information. Dans notre pratique, nous réservons le scanner (s'il est disponible) chez un patient stabilisé, dès l'instant où l'échographie n'a pas répondu à la question clinique, et dans tous les cas où une pathologie profonde, hilaire ou médiastinale, est recherchée, car le scanner fournit alors en quelques instants (une fois le patient sur la table) des renseignements incomparables.

La méthode est aisée à apprendre [13, 16]. Elle trouvera un sens en réanimation, aux urgences, mais aussi en cardiologie, pneumologie, chirurgie thoracique, médecine interne, partout où il importe de voir son patient en transparence — comme en pédiatrie, où le caractère délétère des radiations ionisantes est démontré [7]. Au regard des ultrasons et à quelques subtilités près, le thorax d'un nouveau-né est un thorax d'adulte en miniature.

Troncs veineux

La question de l'embolie pulmonaire, le contrôle des voies centrales et de l'infection sont impliquées. Notre appareil simple et une technique simple sont adéquats. Ici encore, nous ne ferons que survoler un vaste domaine [19].

L'échographie veineuse simple peut supplanter la phlébographie. Nous n'utilisons pas le Doppler [31], une option par ailleurs partagée [32]. Dans les rares cas où un examen Doppler nous semble vraiment requis, nous demandons l'assistance d'un spécialiste extérieur. Au quotidien, par l'usage d'une sonde micro-convexe, c'est la quasi-totalité du réseau veineux profond qui est accessible. Avant toute compression, nous analysons la veine, à la recherche d'une thrombose flagrante (Fig. 7), et de son caractère flottant (fig. 8). En l'absence thrombose déjà évidente, nous autorisons une compression, *très modérée*. Si la paroi proximale rejoint la paroi distale, la compression est poursuivie, et doit aboutir à un collapsus complet de la lumière veineuse [19]. Si les parois proximale et distale fuient la compression sans se rapprocher (signe de la fuite), la manœuvre est aussitôt interrompue, le diagnostic est acquis. Une compression non contrôlée ne nous paraît pas anodine. En situation critique (détresse respiratoire, choc), on peut très vite contrôler les principaux axes, et revenir plus calmement sur le reste du territoire veineux. La thrombose veineuse est fréquente en réanimation, notamment après cathétérisme [33]. Elle est alors potentiellement infectée.

Par l'échographie interventionnelle, on ponctionne à vue (cathétérisme écho-guidé), et on évite les troncs collabés ou thrombosés (cathétérisme écho-éclairé). Il est prouvé de longue date que les gros troncs sont plus faciles à cathétériser que les

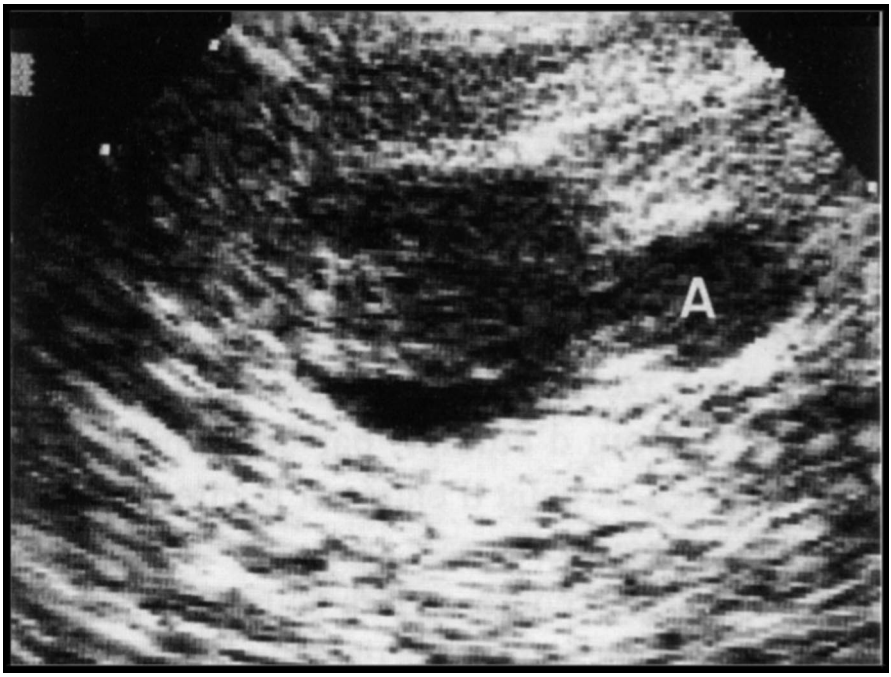


FIG. 7. — Thrombose sub-occlusive de la veine fémorale commune. Le seul aspect tissulaire de la lumière veineuse permet le diagnostic, même sans compression ni analyse Doppler. (A), artère satellite.

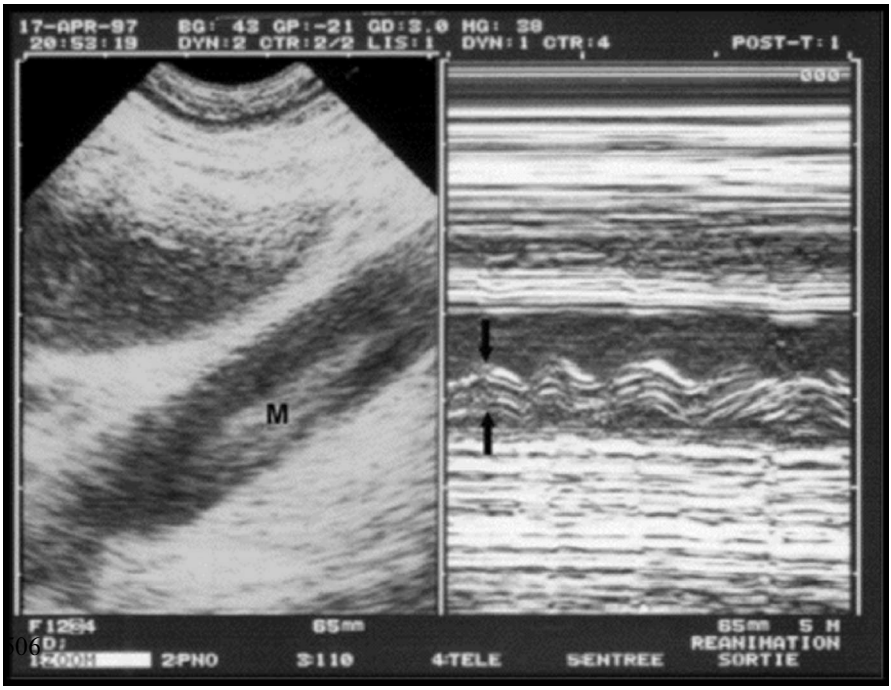


FIG. 8. — Thrombose flottant librement dans la lumière de la veine iliaque. Ce caractère flottant est objectifié grâce au mode temps-mouvement (droite). Ici encore, compression et analyse Doppler sont inutiles (voire nocifs).

petits [34]. Cette découverte, qui allait certes de soi, invitait à l'époque à pourvoir les services en échographes légers. Lors du cathétérisme écho-guidé, sous une aseptie aisée à obtenir, on visualise la progression de l'aiguille vers le tronc veineux [35]. On sait que par les méthodes aveugles, le taux d'échecs croît de façon dramatique avec le degré d'urgence [36]. La présente application procure un taux de succès proche de 100 %. Par ailleurs, si on ponctionne à vue, négliger la voie sous-clavière pour la jugulaire interne nous semble sous-optimal. Cette voie " royale " en réanimation est la plus sûre sur le plan infectieux. Si on préfère quand même l'abord jugulaire, il faut savoir que le côté droit n'est dominant que dans 3/4 des cas [37]. A l'admission en réanimation, dans plus d'un quart des cas le calibre est inférieur à 0.4 cm^2, laissant augurer d'une ponction difficile [37]. L'échographie devrait faire repenser le bien-fondé éthique des méthodes aveugles.

Au total, l'échographie veineuse est un moyen simple de s'affranchir de problèmes délicats : pathologie thrombo-embolique à la clinique égarante, état de choc, arrêt cardiaque, fièvre sans cause évidente, abord veineux difficile.

Abdomen

Des cibles familières (anévrisme, colique hépatique...) sont loin de résumer le potentiel de cette méthode. Des signes peu connus permettent paradoxalement des diagnostics cruciaux. L'air, obstacle classique mais déjà apprivoisé au niveau pulmonaire, sera ici aussi *analysé* car sa présence peut signer un processus pathologique. Le tube digestif, habituel absent des compte-rendus d'échographie, regorge d'informations. Nous verrons d'abord deux indications concernant l'extrême urgence mais paradoxalement peu connues.

Le pneumopéritoine

Loin de gêner notre approche, l'air sera étudié afin d'accélérer la décision chirurgicale. L'image est purement aérique avec lignes " type A " et abolition du glissement péritonéal. Le mode temps-mouvement aboutit, comme pour le pneumothorax, au signe le plus simple qu'il soit possible de concevoir (Fig. 9). La sensibilité de l'échographie est de 100 %, sa spécificité de 92 % [38]. Par ailleurs, la visualisation de structures abdominales pleines, signe appelé " splanchnogramme ", et qui serait impossible en cas d'interposition aérique, élimine le diagnostic.

L'infarctus mésentérique

Cette affection, torpide et souvent reconnue trop tard, occasionne dans 87 % des cas une abolition du péristaltisme digestif, un signe spécifique à 88 % [39]. La détection d'une aéroportie, d'une thrombose veineuse mésentérique supérieure (sans Doppler) auront un intérêt clair (Fig. 10). Une sémiologie Doppler a été décrite [40]. L'abolition du péristaltisme est un signe dynamique qui ne sera donc pas visible au scanner, un examen intéressant quoique parfois pris en défaut.

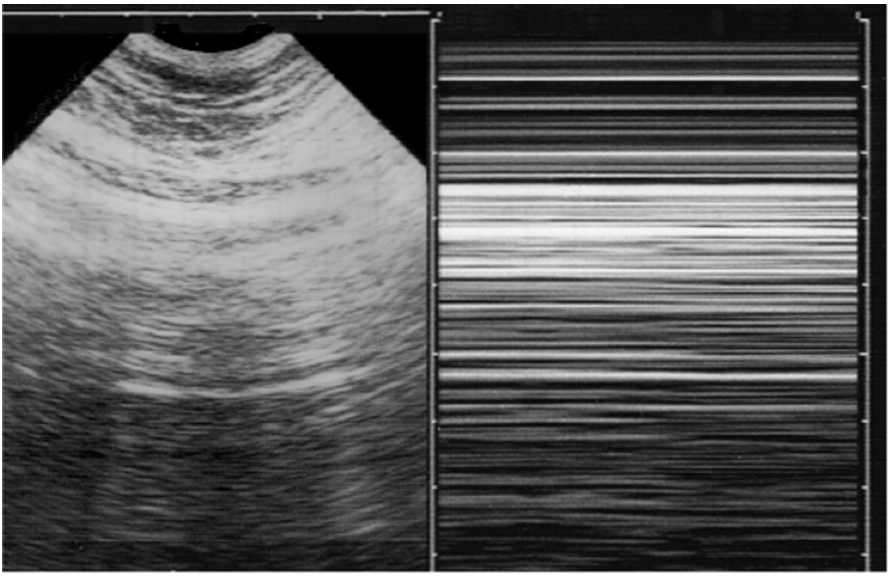


Fig. 9. — Pneumopéritoine libre, abord abdominal par voie antérieure. L'abolition absolue du glissement péritonéal est démontré à droite par le mode temps-mouvement. Noter l'aspect purement aérique des artefacts (lignes type A).

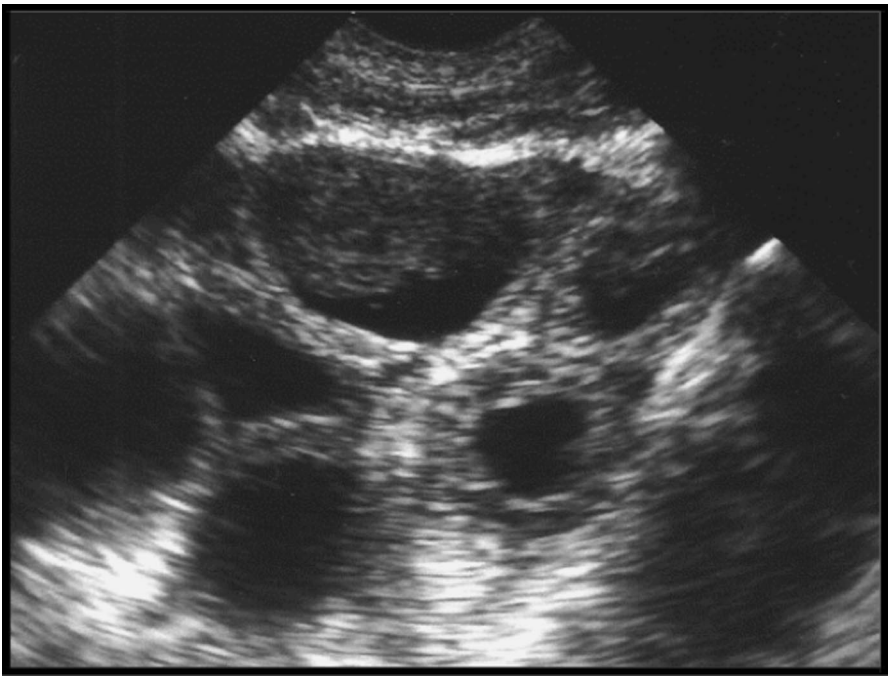


Fig. 10. — Infarctus mésentérique.

Anses agglomérées dans le pelvis, à la paroi épaissie, et dépourvues du moindre péristaltisme (aspect objectivable en mode TM).

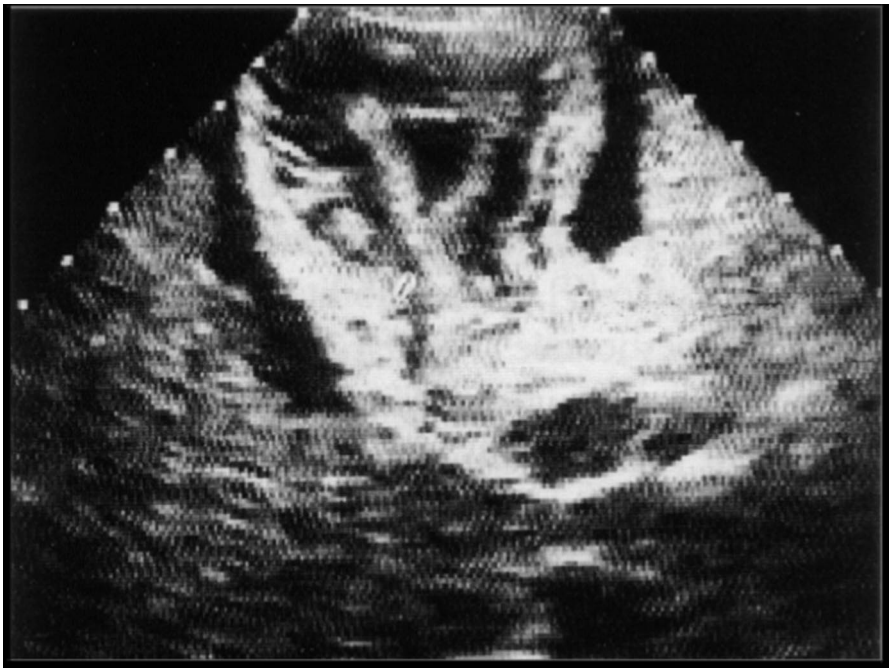


FIG. 11. — Vésicule cardiaque.

Cette vésicule à la paroi extrêmement épaissie (de 10 à 20 mm) chez un patient présentant un SDRA s'est avérée indemne de lésion aiguë histologique. " Vésicule cardiaque ", fréquente dans le cadre d'un cœur pulmonaire aigu.

Cholécystite aiguë

La place de l'échographie n'est pas nouvelle [41]. Bien que ce rôle soit familier pour détecter la cholécystite aiguë alithiasique (CAA) de réanimation, nos observations ne vont pas dans ce sens. En réanimation médicale, paroi épaissie, volume augmenté, boue vésiculaire sont fréquents, sans que l'évolution dévoile pour autant une CAA (Fig. 11). Preuve histologique à l'appui, la CAA semble en fait très rare en réanimation médicale. En réanimation chirurgicale, une vésicule sur deux est retirée de façon illégitime, et la cause du désordre qui a fait suspecter la CAA n'est pas résolue par la chirurgie.

Gros vaisseaux

La détection d'un anévrisme de l'aorte abdominale est à elle seule une justification de l'échographie d'urgence. C'est un grand classique. La mesure du calibre de la veine cave inférieure donne une idée du niveau de volémie du patient critique. Aplatie, elle indique une PVC effondrée et suggère l'hypovolémie [42, 43].

Organes pleins

Les organes pleins et les voies biliaires sont rarement l'occasion de découvertes débouchant sur des changements thérapeutiques dans notre expérience (menée en réanimation médicale d'un pays occidental). Abcès et tumeurs sont des domaines du radiologue. Laissons aussi pour simplifier le pancréas aux moyens usuels (scanner).

Voies urinaires

La détection d'une pyélo-néphrite, d'un abcès rénal..., est affaire de spécialiste, mais la mise en évidence d'une dilatation des cavités pyélo-calicielles est basique. Le globe vésical est un diagnostic très simple, presque une invitation à introduire l'échographie dans la routine médicale.

Autres affections abdominales

L'analyse du calibre des anses, de l'épaisseur de leur paroi, de leur dynamique, permet le diagnostic d'affections telles que syndrome occlusif, colite pseudo-membraneuse. En pédiatrie, sténose du pylore, invagination intestinale aiguë et appendicite sont de belles indications [44].

L'épanchement péritonéal est un classique — à tel point qu'il résume pour certains l'intérêt de l'échographie par l'urgentiste [45]. Il est difficile de concevoir la prise en charge d'un traumatisé sans l'aide d'une telle information. C'est toutefois dès 1982 au moins qu'on pouvait équiper tout service d'urgence et de réanimation d'appareils mobiles et diffuser la méthode — sans attendre la floraison des appareils ultraminiatures.

Un matériel plus sophistiqué que celui que nous décrivons permet une approche des urgences gynéco-obstétriques, notamment pour le diagnostic de grossesse extra-utérine (sonde endo-vaginale). L'accès à cette voie mini-invasive est toutefois restreint au cours des syndrome hyperalgiques (torsion d'ovaire).

L'utérus est exploré en routine dans notre pratique chez toute femme en âge de procréer. Pourquoi ? Et que faire en cas de grossesse ? Ici, plus que jamais, tous les potentiels de l'échographie seront exploités pour limiter l'irradiation. Toutes affections thoraciques, mais aussi abdominales, veineuses, voire céphaliques bénéficient d'une approche solide. Les éléments publiés permettent déjà de limiter les radiographies au lit — et ce sans perte de chance. Si l'approche est valable pour une jeune femme enceinte, on comprend qu'elle le sera pour tout autre patient.

Tête

En-dehors du nouveau-né, qui bénéficie de la fenêtre de la fontanelle, l'échographie du crâne a une place en apparence limitée. Voici deux applications, routinières dans notre institution.

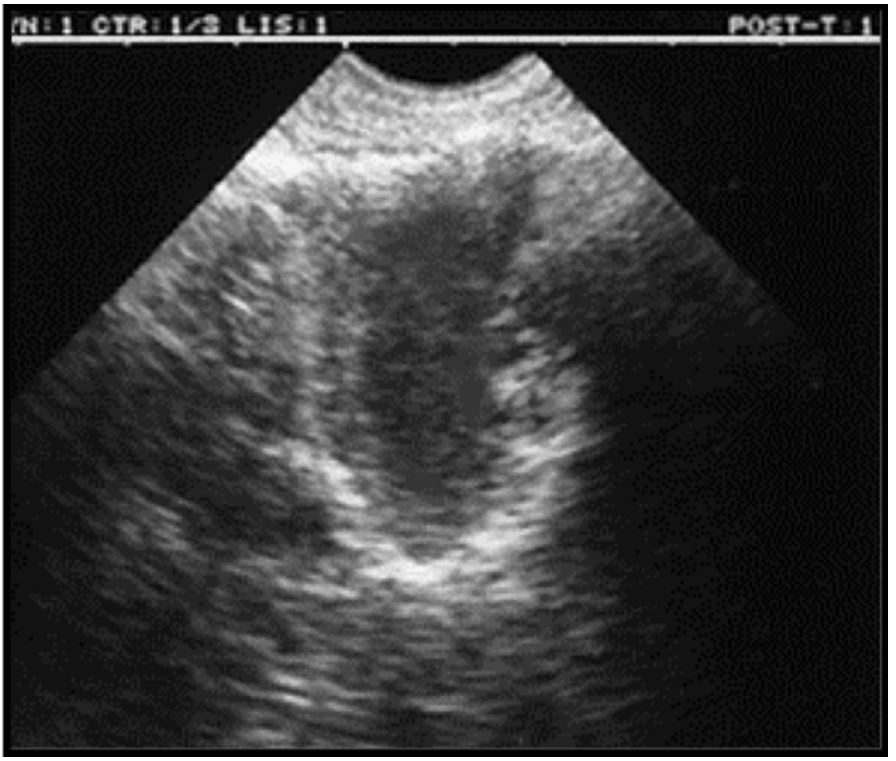


Fig. 12. — Les parois externe, postérieure et interne de ce sinus délimitent un " sinusogramme " complet, témoignant d'un comblement du sinus maxillaire.

Les ultrasons traversaient l'air, ils traversent aussi l'os. Pour le diagnostic de sinusite maxillaire, plutôt que le scanner, nous utilisons l'échographie. Le " sinusogramme ", dans sa forme complète (Fig. 12) offre une sensibilité et une spécificité de 100 % pour la détection du comblement sinusien complet [46].

L'hypertension intra-crânienne est une urgence extrême. Toute augmentation de pression du LCR entraîne sa redistribution là où il peut se stocker, notamment autour du nerf optique, évagination du cerveau entourée de méninges. Analysons ce nerf par un abord trans-palpébral (avec une pression minimale). Le fond d'œil appréciait de face le bombement de la papille. L'échographie fait de même mais de profil, et explore de plus le calibre du nerf optique (Fig. 13). Dans nos observations, un calibre apparent supérieur à 4,5 mm permet le diagnostic avec une sensibilité de 83 % et une spécificité de 85 % [47]. Des finesses permettront d'obtenir des scores plus intéressants et de comprendre les cas discordants. Bien sûr, scanner et Doppler trans-crânien sont des solutions. Notre optique privilégie une approche simple. Provisoirement, nous avons un outil permettant, chez un patient comateux, de

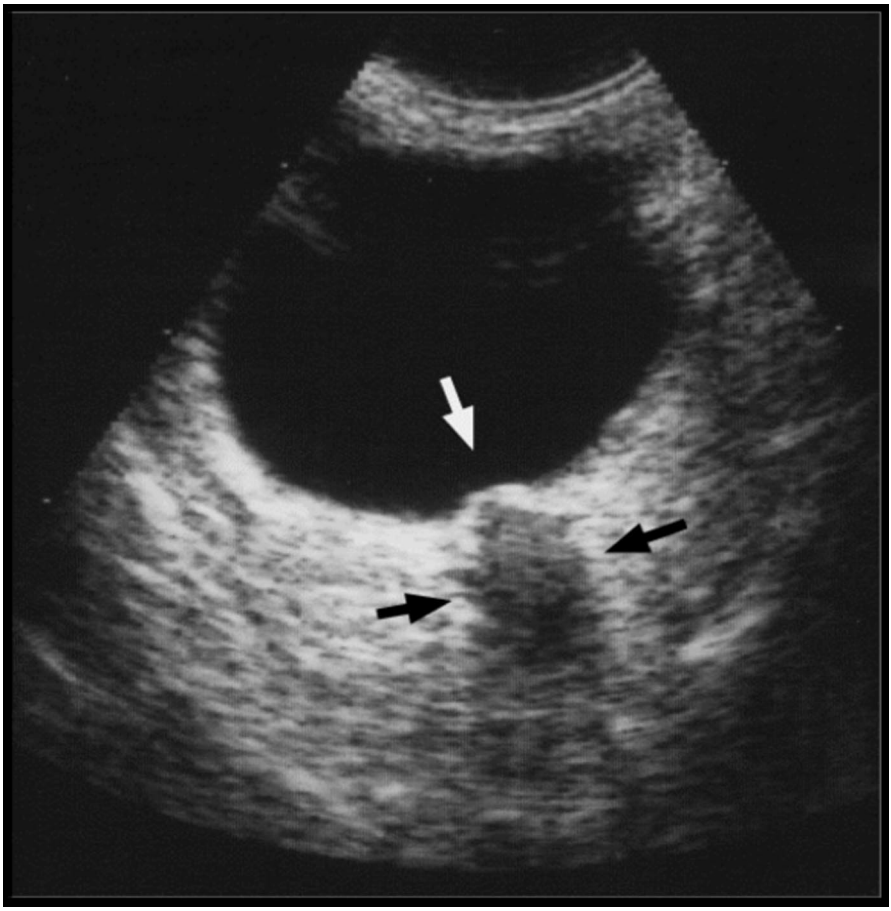


FIG. 13. — hypertension intra-crânienne.

Elargissement du calibre apparent du nerf optique chez un patient présentant une HTIC.

conforter la clinique (simple coma éthylique ici, histoire plus compliquée ailleurs). Le but est d'arriver vite et à bon escient à la demande du scanner.

Autres domaines accessibles

Nous nous devons de garder une place pour le cœur, qui peut aussi être exploré efficacement au moyen de l'appareil simple décrit. La seule approche visuelle permet de saisir des urgences vitales occasionnant tamponnade péricardique, hypokinésie du ventricule gauche, dilatation des cavités droites... A l'occasion, d'autres diagnostics (endocardite, thrombus intra-cardiaque) sont accessibles mais dans les cas où le doute persiste après cette approche simple, on saura aller vers les méthodes avérées, comme l'échographie trans-œsophagienne [48, 49].

Considérations générales

Ce qui se pratique dans l'ambiance pointue du service de réanimation pourra l'être dans des atmosphères moins académiques — service d'urgences, zones isolées. L'idée — simple — d'utiliser l'échographe en pré-hospitalier est déjà ancienne [50].

L'échographie interventionnelle forme un gros chapitre. Toute veine, tout épanchement pleural, péritonéal, péricardique, des abcès parenchymateux peuvent être ponctionnés en sécurité.

Les limites sont rares, notamment et paradoxalement pour le poumon. Un patient pléthorique reste souvent aisé à analyser car la majorité des lésions critiques a une extension superficielle. L'emphysème sous-cutané est un obstacle souvent contournable. Si l'adresse de l'opérateur est une limite classiquement mise en avant, certains signes sont sans doute parmi les plus simples qu'on puisse concevoir (Figs. 4, 5). L'échographie du patient en réanimation est bien plus aisée que l'échographie obstétricale ou cardiaque avec évaluation Doppler des flux, des domaines pointus.

Un débat entre détenteurs habituels de la méthode (radiologues) et cliniciens désireux de l'utiliser est prévisible. Nous nous sommes toujours maintenus éloignés de cette question du transfert des compétences, consacrant la totalité de notre énergie à définir non pas *qui* doit tenir la sonde, mais *ce qu'on* peut faire avec cette sonde, pourvu que la logistique soit correctement utilisée (accès immédiat pour le patient grave).

Le retour à l'échographie simple, rustique pourrait-on dire, peut sembler paradoxal à une époque où on court vers le toujours plus moderne. Est-ce vraiment une marche arrière ? On a évoqué le problème des appareils très modernes, de type digital et moins bien pensés pour le poumon et la réanimation que certains systèmes anciens. Le chapitre sur le poumon a été l'occasion de mettre en lumière des limites, souvent occultes, du scanner.

Espérons que ces éléments soient à l'origine d'une réflexion sur l'avenir de l'échographie, déjà chez le patient lourd de réanimation, qui précisément ne peut pleinement profiter des techniques " de pointe ". La souplesse et l'innocuité de l'échographie en font un outil clinique unique, qui peut se fondre sans inconvénient dans le cadre d'un examen physique traditionnel.

Conclusion

L'échographie du patient en état critique apporte souvent une réponse précise aux multiples problèmes survenant dans des situations d'urgence, notamment dans des domaines où on ne l'attendait pas, comme le poumon. Cette réponse est construite autour d'un thème central : la simplicité.

Ces possibilités permettent de considérer l'échographie comme une forme de *médecine visuelle* pour le patient en état critique. Ses applications pulmonaires permettent

d'entrevoir des retombées dans d'autres domaines, cardiologie, médecine d'urgence, pédiatrie, chirurgie thoracique, anesthésie notamment [51].

Stéthoscope de demain pour certains, l'échographie est déjà un stéthoscope d'aujourd'hui : une méthode permettant d'observer (*Scopein*) à travers... la paroi thoracique (*Stethos*).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Denier A. — Les ultrasons, leur application au diagnostic. *Presse Méd.* 1946, *22*, 307-308.

[2] Lichtenstein D. & Axler O. — Intensive use of general ultrasound in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1993, *19*, 353-355.

[3] Guidelines of the British Medical Ultrasound Society 2000.

[4] Weinberger S.E. & Drazen J.M. — Lung diseases. in *Harrison's principles of internal medicine.* Ed. 14. McGraw-Hill, New York, 1998, 1639.

[5] Williams F.H. — A method for more fully determining the outline of the heart by means of the fluoroscope together with other uses of this instrument in medicine. *Boston Med. Surg. J. ;* 1996, *135*, 335-337.

[6] Greenbaum D.M. & Marschall K.E. — The value of routine daily chest X-rays in intubated patients in the medical intensive care unit. *Crit. Care Med.,* 1982, *10*, 29-30.

[7] Berrington de Gonzales A., Darby S. — Risk of cancer from diagnostic X-Rays. *Lancet* 2004, *363*, 345-351.

[8] Lichtenstein D. — Lung ultrasound in the critically ill. 2004 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine pp. 625-644 (Springer-Verlag).

[9] Lichtenstein D. & Peyrouset O. — Lung ultrasound superior to CT ? The example of a CT-occult necrotizing pneumonia. *Intensive Care Med.,* 2006, *32*, 334-335.

[10] Lichtenstein D., Meziere G., Lascols N., Biderman P., Courret J.P., Gepner A. et *al.* — Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit. Care Med.,* 2005, *33*, 1231-1238.

[11] Joyner C.R., Herman R.J., Reid J.M. — Reflected ultrasound in the detection and localisation of pleural effusion. *J. Am. Med. Assoc.,* 1967, *200*, 399-402.

[12] Ruskin J.A., Gurney J.W., Thorsen M.K. *et al.* — Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. *Am. J. Roentgenol.,* 1987, *148*, 681-683.

[13] Lichtenstein D., Goldstein I., Mourgeon E., Cluzel P., Grenier P. & Rouby J.J. — Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology,* 2004, *100,* 9-15.

[14] Lichtenstein D., Hulot J.S., Rabiller A. *et al.* — Feasibility and safety of ultrasound-aided thoracentesis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.,* 1999, *25*, 955-958.

[15] Mayo P.H., Goltz H.R., Tafreshi M. & Doelken P. — Safety of ultrasound-guided thoracentesis in patients receiving mechanical ventilation. *Chest,* 2004, *125,* 1059-1062.

[16] Lichtenstein D., Lascols N., Meziere G. & Gepner A. - Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med.,* 2004, *30,* 276-281.

[17] Ivatury R.R. & Sugerman H.J : — Chest radiograph or computed tomography in the intensive care unit ? *Crit. Care Med.,* 2000, *28*, 1033-1039.

[18] Weinberg B., Diakoumakis E.E., Kass E.G. *et al.* — The air bronchogram : sonographic demonstration. *Am. J. Roentgenol.,* 1986, *147*, 593.

[19] Lichtenstein D. — L'échographie générale en réanimation, 2e Ed., Paris, Springer, 2002, 1-200.

[20] Lichtenstein D., Lascols N., Prin S. and Meziere G. — The lung pulse : an early ultrasound sign of complete atelectasis. *Intensive Care Med.* 2003, *29*, 2187-2192

[21] Lichtenstein D., Meziere G., Biderman P. *et al.* — The comet-tail artifact : an ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, *156*, 1640-1646.

[22] Kerley P. — Radiology in heart disease. *Br. Med. J.,* 1933, *2*, 594.

[23] Wasserman K. — Dyspnea on exertion : is it the heart or the lungs ? *J. Am. Med. Assoc.,* 1982, *248*, 2039-2043.

[24] Lichtenstein D. & Meziere G. — A lung ultrasound sign allowing bedside distinction between pulmonary edema and COPD : the comet-tail artifact. *Intensive Care Med.,* 1998, *24*, 1331-1334.

[25] Lichtenstein D. & Loubiere Y. — Lung ultrasonography in pulmonary embolism. *Chest,* 2003, 123, 2154.

[26] Rantanen N.W. — Diseases of the thorax. *Vet. Clin. North Am.,* 1986, *2,* 49-66.

[27] Lichtenstein D. & Menu Y. — A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill : lung sliding. *Chest,* 1995, *108*, 1345-1348.

[28] Lichtenstein D., Meziere G., Biderman P., Gepner A. — The lung point : an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med.,* 2000, *26*, 1434-1440.

[29] Lichtenstein D., Meziere G., Biderman P., Gepner A. — The comet-tail artifact, an ultrasound sign ruling out pneumothorax. *Intensive Care Med.,* 1999, *25*, 383-388.

[30] Lichtenstein D. & Meziere G. — Ultrasound diagnosis of an acute dyspnea. *Critical Care,* 2003, *7,* supplt 2 : S93.

[31] Lichtenstein D. & Jardin F. — Diagnosis of internal jugular vein thrombosis. *Intensive Care Med.,* 1997, *23*, 1188-1189.

[32] Cronan J.J. — Venous thromboembolic disease : the role of ultrasound, state of the art. *Radiology,* 1993, *186* , 619630.

[33] Chastre J., Cornud F., Bouchama A., Viau F., Benacerraf R., Gibert C. — Thrombosis as a complication of pulmonary-artery catheterization via the internal jugular vein. *N. Engl. J. Med.,* 1982, *306,* 278-280.

[34] Lichtenstein D. — Relevance of ultrasound in predicting the ease of central venous line insertions. *European J. Emergencies,* 1994, *7*, 46.

[35] Lichtenstein D., Saïfi R., Augarde R., Prin S., Schmitt J.M., Page B. *et al.* — The internal jugular veins are asymmetric. — Usefulness of ultrasound before catheterization. *Intensive Care Med.,* 2001, *27*, 301-305.

[36] Denys B.G., Uretsky B.F., Reddy P.S., Ruffner R.J., Shandu J.S. & Breishlatt W.M. — An ultrasound method for safe and rapid central venous access. *N. Engl. J. Med.,* 1991, *21*, 566.

[37] Skolnick M.L. — The role of sonography in the placement and management of jugular and subclavian central venous catheters. *Am. J. Rœntgenol.,* 1994, *163*, 291-295.

[38] Lichtenstein D., Meziere G. & Courret J.P. — L'abolition du glissement péritonéal : un signe échographique de pneumopéritoine. *Réanimation,* 2002, *11* Supplt 3, 165s.

[39] Lichtenstein D., Mirolo C., Meziere G. — Un signe échographique d'infarctus mésentérique : l'abolition du péristaltisme digestif. *Réan. Urg.,* 2001, *10* Supplt 1, 203s.

[40] Danse E., Beers B.V., Goffette P., Dardenne A., Laterre P., Pringot J. — Acute intestinal ischemia due to occlusion of the superior mesenteric artery : detection with Doppler sonography. *J. Ultrasound Med.,* 1996, *15*, 323-326.

[41] Howry D.H., Bliss W.R. — Ultrasonic visualization of soft tissue structures of the body. *J. Lab. Clin. Med.,* 1952, *40*, 579-592.

[42] Jue J., Chung W., Schiller N. — Does inferior vena cava size predict right atrial pressures in patients receiving mechanical ventilation ? *J. Am. Soc. Echocardiogr.,* 1992, *5*, 613-619.

[43] Lichtenstein D. & Jardin F. — Appréciation non invasive de la pression veineuse centrale par la mesure échographique du calibre de la veine cave inférieure en réanimation. *Réan. Urg.,* 1994, *3*, 79-82.

[44] Puylaert J.B.C.M. — Acute appendicitis : ultrasound evaluation using graded compression. *Radiology,* 1986, *158*, 355-360.

[45] Rose J.S., Levitt M.A., Porter J. *et al*. — Does the presence of ultrasound really affect computed tomographic scan use ? *J. Trauma,* 2001, *51*, 545-550.

[46] Lichtenstein D., Biderman P., Meziere G. & Gepner A. — The " sinusogram ", a real-time ultrasound sign of maxillary sinusitis. *Intensive Care Med.,* 1998, *24*, 10571061.

[47] Lichtenstein D., Bendersky N., Meziere G. & Goldstein I. — Diagnostic de l'hypertension intra-crânienne par la mesure échographique du nerf optique. *Réanimation,* 2002, *11*, Supplt 3, 170s.

[48] Jardin F., Dubourg O. — *L'exploration échocardiographique en médecine d'urgence*, 1st Ed. Paris, Masson, 1986, 3-154.

[49] Vignon P. & Goarin J.P. — *Echocardiographie-Doppler en réanimation, anesthésie et médecine d'urgence*, collection Réanimation-Europe, Elsevier, 2002, 814 pages.

[50] Lichtenstein D., Courret J.P. — Feasibility of ultrasound in the helicopter. *Intensive Care Med.,* 1998, *24*, 1119.

[51] Van der Werf T.S., Zijlstra J.G. — Ultrasound of the lung : just imagine. *Intensive Care Med.,* 2004, *30*, 183-184.

DISCUSSION

M. Emmanuel CABANIS

Utilisez-vous une sonde plus puissante (jusqu'à 7 MHz p.ex.) pour l'examen transversal antérieur, dans sa détection d'un syndrome alvéolaire ? Réalisez-vous un enregistrement papier systématique des examens qu'il réalise, à la fois pour le suivi évolutif et le dossier patient (technique " opérateur dépendant ") ? Quelles sont les principales causes d'artéfacts (cathéters...) ? Une expérience de plusieurs années conduit-elle à recommander la sécurité d'un geste échotomographique, comme préalable à toute ponction pleurale au lit du patient en réanimation ? Un nombre suffisant de machines est-il disponible ? Un enseignement se structure-t-il au sein du diplôme inter-universitaire national d'échographie (DIUE) ?

Notre sonde microconvexe de 5 MHz nous permet, avec l'appareil qui lui est attaché, cette détection. Ce couple offre une capacité telle que nous avons pu avec son seul apport écrire trois ouvrages sur l'échographie corps entier chez l'adulte. Nos examens sont enregistrés sur papier et sur support vidéo quand l'urgence est extrême. La principale cause d'artefact est selon nous l'artefact en queue de comète issu du mélange air/fluide, artefact que nous utilisons largement dans notre pratique clinique, centrée sur l'échogra-

phie pulmonaire. Nous n'envisageons pas de pratiquer une ponction pleurale sans repérage échographique préalable quand ce n'est pas l'échographie qui nous apprend l'existence d'un épanchement qui n'était suspecté ni cliniquement ni sur la radiographie au lit. La vertu principale des appareils récents dits dédiés à l'urgence et la réanimation est leur caractère ultraminiature, une propriété dont l'intérêt nous semble limité en milieu hospitalier. Cet intérêt devient discutable si l'ultraminiaturisation se fait au détriment de points critiques et aisément évitables. Notre texte long précise nos exigences matérielles. Précisons seulement que des appareils simples, disponibles depuis au moins seize ans, répondent, peut-être involontairement mais parfaitement, à des questions auxquelles les appareils récents sus-mentionnés n'ont à notre sens pas répondu. Ce type d'appareil, avec la sonde unique décrite plus haut, qui réunit toutes les qualités que nous exigeons, est de façon non expliquée très peu connu dans les milieux de réanimation et d'urgence. Un de nos souhaits est de bénéficier d'un appui universitaire afin de faire pleinement profiter les collègues d'une approche basée, par un hasard bénéfique, sur la simplicité. L'enseignement tel qu'il se pratique dans les cadres officiels reste souvent centré sur une approche classique de l'échographie, paradoxalement plus complexe et s'ouvrant peu sur des champs critiques comme le poumon. Toutefois, des premiers essais incluant notre optique se sont mis en place, au niveau international. Au niveau national, ils sont en projet imminent pour l'urgentiste, mais restent à mettre en place pour le réanimateur.

M. Jean-Daniel SRAER

Est-il concevable que l'imagerie soit l'examen en première intention avant l'examen clinique ?

L'approche que vous craignez serait réductrice. L'examen clinique est un temps qui permet souvent le diagnostic, et que personne ne songerait à négliger. Votre question nous donne toutefois l'occasion de parler de la vraie valeur des signes physiques, un point qui n'a pas toujours été évalué. Nous avons eu l'opportunité d'évaluer scientifiquement en double aveugle les signes classiques de l'examen physique pulmonaire en milieu de réanimation chirurgicale. Si certains sont de grande valeur, il semble important que les praticiens connaissent l'acuité réelle de chacun d'eux (Anesthesiology 100 : 9-15). La clinique ne doit pas nous égarer et nous devons prendre le meilleur d'elle. La réalisation facile d'une échographie permettra immédiatement de conforter et de sécuriser son impression clinique.

M. Yves CHAPUIS

Il m'a semblé, au cours de votre expérience, qu'une des difficultés de l'échographie, dans certains territoires, tenait à l'expérience et à la formation de l'explorateur, si l'on veut des informations fiables. Quel est votre point de vue à ce sujet ?

Paradoxalement, c'est précisément au niveau du territoire le plus vital (le poumon) que se retrouvent les signes les plus simples et les plus utiles pour la gestion des urgences majeures. D'autres approches classiques peuvent être extrêmement simplifiées (approche veineuse en urgence notamment). Des domaines plus délicats (région cœliaque, rétropéritoine) sont d'intérêt moins quotidien. Enfin, certains (analyse sophistiquée du cœur, échographie obstétricale) relèvent franchement d'opérateurs et de matériels dédiés.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 519-533, séance du 13 mars 2007

COMMUNICATION

Manifestations vasculaires au cours des thrombocytémies essentielles

MOTS-CLÉS : THROMBOCYTÉMIE HEMORRAGIQUE/SANG

Vascular complications of essential thrombocythemia

KEY-WORDS (Index Medicus) : THROMBOCYTHEMIA/BLOOD

Sylvia BELLUCCI *

RÉSUMÉ

Les manifestations vasculaires constituent le principal problème clinique des thrombocytémies essentielles (TE). Il s'agit de thromboses artérielles dans 30 à 40 % des cas, de thromboses veineuses dans 5 % des cas et de manifestations ischémiques touchant la microcirculation. Elles sont surtout observées à la phase initiale de l'affection et leur fréquence diminue au cours de l'évolution sans s'annuler toutefois. Leur pathophysiologie met en jeu une dysmégacaryocytopoïèse responsable d'une activation des plaquettes, des leucocytes et des cellules endothéliales vasculaires. La découverte récente dans 50 à 60 % des cas de TE de la présence de la mutation V617F sur la tyrosine kinase JAK2 définit un nouveau sous-groupe se rapprochant de la Polyglobulie de Vaquez. Cet article récapitule les différentes études biologiques et les corrélations avec la survenue de thromboses ; cependant, à ce jour, la stratification du risque vasculaire, de façon consensuelle, s'appuie sur des critères cliniques étayés sur une étude clinique cas/témoin ; un âge supérieur à soixante ans et/ou des antécédents thrombotiques. A ces critères on a adjoint par la suite une majoration rapide de l'hyperplaquettose pour dépasser 1 500 G/l, entraînant alors une aggravation du risque hémorragique. C'est chez ce groupe de patients que le traitement cytoréducteur est préconisé. Si de nombreux tests biologiques, reflétant la dysmégacaryocytopoïèse et l'hyperactivité cellulaire qui l'accompagne, ont pu être associés à un risque thrombotique accru, aucun en règle n'est réalisable à grande échelle pour permettre de définir un groupe de risque vasculaire intermédiaire. Le rôle de la mutation V617F de JAK2 dans l'accroissement du risque thrombotique reste controversé. Néanmoins, d'ores et déjà, quelque soit le groupe vasculaire, le traitement antiagrégant plaquettaire ayant recours en règle à l'aspirine est volontiers prescrit, d'autant plus qu'une grande étude prospective contrôlée, l'ECLAP, a montré son efficacité statistiquement significative pour diminuer le nombre de thromboses, au cours de la Polyglobulie de Vaquez, syndrome myéloprolifératif très proche de la TE.

---

* Hématologie Biologique, Hôpital Lariboisière 2, rue Ambroise Paré — 75010 Paris et Université Paris 7 — Denis Diderot — 75010 Paris, email : sylvia.bellucci@lrb.ap

Tirés à part : Professeur Sylvia BELLUCCI, même adresse
Article reçu le 18 octobre 2006, accepté le 14 décembre 2006.

SUMMARY

Vascular manifestations are the main clinical complication of essential thrombocythemia (ET). They include arterial thrombosis (30-40 % of patients), venous thrombosis (5 %), and ischemia due to microcirculatory disorders. Their incidence is highest at disease onset and diminishes gradually thereafter. The pathophysiology of ET involves dysmegakaryocytopoiesis, leading to platelet, leukocyte and vascular endothelial cell activation. The recent discovery of the V617F mutation of the JAK2 tyrosine kinase in 50-60 % of patients with ET defined a new subgroup resembling polycythemia vera. This review examines biological findings and their correlation with the risk of thrombosis. Until now, stratification of the vascular risk has relied on a clinical case-control study showing that thrombotic and vascular complications are more frequent in patients over 60 and those with a history of thrombosis. These criteria, along with a rapid increase in thrombocytosis (>1 500 G/L) leading to an increase in the bleeding risk, define a high-vascular-risk subgroup of patients warranting cytoreductive therapy. Although many biological markers of dysmegakaryocytopoiesis and cellular hyperactivation have been linked to an increase in the thrombotic risk, none is available for large-scale prediction of an intermediate vascular risk. The role of the JAK2 V617F mutation itself is controversial. Whatever the ET subgroup, antiplatelet therapy is largely used, based on the results of the ECLAP prospective controlled trial that showed a statistically significant reduction in thrombotic complications in patients receiving aspirin for polycythemia vera, a very similar myeloproliferative disorder.

INTRODUCTION

Avec la Polyglobulie de Vaquez (PV), la Thrombocytémie Essentielle (TE) est le syndrome myéloprolifératif Philadelphie négatif le plus fréquent. Le diagnostic est évoqué devant une hyperplaquettose persistante, pouvant aller de 450 à plus de 2 000 G/L, en l'absence de toute autre cause d'hyperplaquettose : syndrome inflammatoire, carence martiale ou hypersplénisme (qui toutefois peuvent lui être associés).

Les manifestations vasculaires constituent la principale complication clinique des TE. Sur le long terme, les transformations en myélofibrose, polyglobulie ou leucémie aigüe font toute la gravité de l'affection mais restent exceptionnelles [1] ceci d'autant plus que le diagnostic de TE aura été retenu après avoir éliminé avec soin les autres syndromes myéloprolifératifs (Myélofibrose, Polyglobulie de Vaquez) en particulier à leur phase débutante grâce aux critères histologiques de l'OMS [2]. Plus récemment la découverte de la mutation V617F sur la tyrosine kinase JAK2 dans la plupart des cas de PV [3-7] et dans environ 50 % des cas de TE permet d'envisager une sous-classification de celles-ci. En effet, les formes portant la mutation sur JAK2 se rapprochent des cas de PV, ayant un taux d'hémoglobine statistiquement plus élevé [8].

Dans cette revue, nous aborderons l'étude sémiologique des manifestations vasculaires tenant compte en particulier des résultats d'une métaanalyse de onze séries retrospectives [9] et leur mécanisme. Le rôle de la mutation V617F sur JAK2 dans la

genèse des manifestations thrombotiques est encore controversé. Une classification du risque vasculaire sera proposée dans le but de préciser les indications thérapeutiques.

SÉMIOLOGIE DES MANIFESTATIONS VASCULAIRES

On distingue les complications artérielles, veineuses et celles touchant la microcirculation. Une étude rétrospective cas-témoin a estimé l'incidence annuelle globale des thromboses à 1,7 % chez les sujets jeunes de moins de 40 ans comparée à 6,3 % et 15,1 % chez les patients de 40-60 ans et de plus de 60 ans respectivement [10].

Les thromboses artérielles

Observées chez environ 30 % des patients à la phase initiale, leur fréquence diminue en cours d'évolution si un traitement cytoréducteur a été institué, comme le suggèrent les études rétrospectives [9] et comme le démontre une étude prospective contrôlée [11]. Par fréquence, les thromboses artérielles touchent d'abord les vaisseaux à destinée céphalique et cérébraux, puis les artères des membres inférieurs d'autant plus qu'existe une artériopathie oblitérante athéromateuse sous-jacente, et enfin les artères coronaires. Au plan neurologique, l'on distingue ainsi des accidents vasculaires cérébraux transitoires ou constitués (12-14), des accidents occlusifs des artères rétiniennes [12], voire des manifestations de névrite optique ou vestibulaire. Au plan cardiaque, on a décrit des manifestations d'ischémie myocardique : angor stable, ou instable, voire véritables tableaux d'infarctus du myocarde [13] : à partir de cent soixante-dix cas de TE, Rossi *et al* ont retrouvé 9,4 % d'infarctus du myocarde [15]. Les complications artérielles peuvent aussi toucher les artères périphériques (que le mécanisme soit thrombotique ou thrombo-embolique) responsables de tableaux de claudication intermittente des membres inférieurs, de thrombose de pontage ou de thrombose de stent pouvant entraînant une évolution vers l'ischémie critique [16]. Des thromboses des artères des membres supérieurs ont été exceptionnellement rapportées. La découverte de thrombi affectant la circulation utéro-placentaire peut expliquer une insuffisance vasculaire responsable d'accidents obstétricaux.

Les thromboses veineuses

Elles peuvent toucher les territoires profonds ou superficiels et se compliquer d'embolie pulmonaire [13, 16]. Elles sont particulièrement graves lorsqu'elles touchent les sinus veineux intra-cérébraux [12, 14]. Un siège inaugural atypique et grave est parfois retrouvé : veine mésentérique, veine porte, syndrome de Budd-Chiari, pouvant conduire au diagnostic de l'affection [17]. Un priapisme lié à une thrombose des corps caverneux a été également rapporté. La fréquence initiale de ces thromboses veineuses est estimée à 5 % [9] et diminue au cours de l'évolution si un traitement cytoréducteur est institué [11].

Les troubles de la microcirculation

Les atteintes de la microcirculation ont été fréquemment décrites [9,12-14]. Il peut s'agir de céphalées, de sensations vertigineuses, d'acrosyndromes, de livedo souvent particuliers par leur composante nécrotique, de gangrène digitale comme au cours du syndrome de l'orteil bleu. L'érythromélalgie, caractérisée par de violentes douleurs à type de brûlures de la plante des pieds et des orteils très érythrosiques, associées à une augmentation de la chaleur locale est une manifestation rare mais suggestive de cette affection [18]. On en rapprochera les ulcérations cutanées à type d'ulcères de jambe ou d'angiodermite nécrosante.

DONNÉES PHYSIOPATHOGÉNIQUES DES MANIFESTATIONS THROMBOTIQUES

Il existe au cours de la TE, un état préthrombotique lié à l'hyperactivation de plusieurs types cellulaires : plaquettes, leucocytes, cellules endothéliales vasculaires.

L'hyperactivation plaquettaire

Elle est suggérée devant la présence d'amas plaquettaires sur les frottis sanguins, ou devant celle de plaquettes avec de nombreux pseudopodes en ultrastructure. Les tests d'agrégation peuvent objectiver une agrégation plaquettaire spontanée et paradoxalement une hypoagrégation *in vitro* après stimulation par différents inducteurs (ADP, collagène) expliquée en fait par la dégranulation des plaquettes circulantes [19]. Il existe une synthèse accrue *in vivo* du thromboxane A_2 d'origine plaquettaire, non corrélée au chiffre plaquettaire comme l'atteste la mesure de l'élimination urinaire du métabolite stable principal le 2-3 dinorthromboxane B_2 [20]. Par ailleurs, l'augmentation du taux circulant de béta-thromboglobuline (βTG), constituant normalement présent dans les granules alpha plaquettaires, reflète une sécrétion accrue *in vivo* [21] comme le suggère également, une augmentation à l'état basal à la membrane plaquettaire du taux de thrombospondine endogène [22, 23], ou de P selectine [23], autres constituants intra alpha granulaires, ou encore celui du CD36 [22, 24, 25].

Finalement, on peut concevoir qu'au cours de cette affection la lignée mégacaryocyto-plaquettaire, à tous les stades de différenciation/maturation, soit hyper-réactive à la thrombopoïétine, facteur de croissance de cette lignée d'une part et facteur sensibilisant les plaquettes aux principaux stimuli d'autre part expliquant l'hyperactivation observée [26].

L'hyperactivation leucocytaire

Elle touche les polynucléaires, mise en évidence *in vivo* devant l'expression du CD11b membranaire, devant l'augmentation du contenu en phosphatases alcalines,

en élastase ou en myéloperoxydase [27, 28] et également les monocytes estimée par l'augmentation à leur surface du facteur tissulaire [29]. Du fait d'un métabolisme transcellulaire de l'acide arachidonique une synthèse accrue de thromboxane A_2 par les plaquettes favorise celle de leucotriènes par les polynucléaires et inversement [30]. La présence de plaquettes activées et celle de polynucléaires ou monocytes activés est à l'origine de la formation d'agrégats mixtes plaquettes-monocytes ou plaquettes-polynucléaires [29, 31, 32].

L'activation de la cellule endothéliale vasculaire

Dès 1993, nous suggérions une tendance à l'activation de la cellule endothéliale vasculaire jugée sur l'augmentation du taux plasmatique de marqueurs, qu'il s'agisse des taux du facteur von Willebrand ou de l'activateur du plasminogène (tpA) reflétant un processus aigü, ou bien de celui de la thrombomoduline, ou de l'inhibiteur de type 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) reflétant un processus plus chronique [33]. D'autres auteurs ont retrouvé cette activation de la cellule endothéliale vasculaire estimée sur les mêmes marqueurs ou sur l'augmentation du taux plasmatique d'adhésines solubles comme sVCAM d'origine endothéliale [34, 35].

Au total, l'activation de ces différents types cellulaires est concomitante à un degré variable. Ainsi l'activation des plaquettes s'accompagne de celle de la cellule endothéliale vasculaire [33-35] ou bien de celle des polynucléaires et des monocytes [29] ; l'activation des polynucléaires peut aussi être associée à celle de la cellule endothéliale vasculaire voire à celle de la coagulation plasmatique [27].

La présence de la mutation V617F sur la tyrosine kinase JAK2

Elle a été rapportée dans 50 % environ des cas de TE [3-7]. Pour la première fois, Arellano-Rodrigo et al ont montré un pourcentage statistiquement plus élevé de plaquettes activées chez les patients atteints de TE avec la mutation JAK2 [29]. Par contre il n'existe pas de différence concernant l'activation leucocytaire ou le pourcentage d'agrégats plaquettes-leucocytes [29]. Une étude non encore publiée suggérerait une activation des plaquettes et également des polynucléaires plus importante non à l'état basal mais après stimulation par leurs agonistes respectifs en cas de TE avec mutation de JAK2 [36].

ESTIMATION DU RISQUE VASCULAIRE

Celui-ci peut être estimé, en tenant compte de différents facteurs qui peuvent être intriqués à des degrés divers. Certains facteurs sont inhérents à la thrombocytémie elle-même. D'autres sont biologiques, génétiques ou acquis, entraînant un risque vasculaire accru, ou socioculturels.

Facteurs inhérents à la TE

Facteurs témoignant d'une dysmégacaryocytopoïèse

Le caractère monoclonal de l'affection retrouvé dans deux tiers des cas environ est corrélé à une fréquence plus grande de thromboses [35]. Néanmoins les contraintes techniques font que ce test de monoclonalité, réalisable par ailleurs uniquement chez les femmes jeunes, ne peut être utilisé à grande échelle.

La culture des progéniteurs mégacaryocytaires, effectuée par de nombreuses équipes retrouve une pousse spontanée des progéniteurs mégacaryocytaires *in vitro*, dans 80 % des cas environ [19]. L'équipe de Juvonen [38] a pu démontrer l'existence d'une corrélation entre la sévérité de l'affection et l'intensité de la pousse spontanée. Toutefois, là encore, cette technique longue, coûteuse, délicate ne peut être utilisée à grande échelle.

La surexpression du mRNA du gène PRV-1 (codant pour un récepteur de la famille des récepteurs à l'urokinase) initialement montrée au niveau des polynucléaires de patients atteints de PV, a été ensuite retrouvée chez 20 % à 50 % des patients ayant une TE, et serait associée à une évolution plus fréquente vers un tableau franc de PV et à une fréquence plus élevée de thromboses [39].

Facteurs liés à l'activation des plaquettes, des polynucléaires neutrophiles et des monocytes

L'hyperactivation plaquettaire a pu être rendue responsable d'accidents thrombotiques artériels, voire de la micro-circulation comme certaines études de corrélation bio-cliniques ont pu le suggérer [24, 29, 34, 35] ; il en est de même de l'importance de l'hyperactivation des polynucléaires neutrophiles [29, 32, 39] ou des monocytes [29].

Facteurs liés à l'activation de la cellule endothéliale vasculaire

Une corrélation entre une activation plaquettaire et endothéliale vasculaire plus élevées et le risque de survenue d'érythromélalgie ou de thrombose a été rapportée [35].

La présence de la mutation V617F sur JAK2

La présence de cette mutation ne semble pas strictement corrélée à l'augmentation du mRNA de PRV1 au niveau leucocytaire ni à une pousse spontanée des progéniteurs érythroblastiques, contrairement à ce qui avait pu être suggéré initialement sur un plus petit nombre de patients [40]. Son rôle comme facteur favorisant les thromboses est controversé. Certaines études [29, 40, 41] ne retrouvent pas d'association aux thromboses de même que l'étude déjà mentionnée portant sur plus de huit cents patients [8] qui montrerait toutefois une tendance à une fréquence plus élevée de thromboses veineuses. Deux études plus récentes au contraire montrent une association significative à un taux plus élevé de thromboses [42, 43]. Cette discordance pourrait être expliquée par une certaine hétérogénéité au niveau des

critères de sélection des patients comme au niveau de l'analyse sémiologique des manifestations vasculaires.

Facteurs de risque vasculaire liés au terrain

Le diabète, l'HTA, l'hypercholestérolémie doivent être recherchés systématiquement. En effet, trois études rétrospectives ont bien montré leur responsabilité dans l'accroissement du risque thrombotique [13, 44, 45]. Ce n'est pas le cas de l'homocystéinémie. Par ailleurs, si un travail a montré que la présence de l'anomalie de type V Leiden augmentait la fréquence des thromboses veineuses avant le diagnostic de TE et celle des rechutes par la suite [46], il s'agissait en fait d'une étude portant à la fois sur les PV et les TE dont le risque thrombotique veineux est différent [19]. Une étude rétrospective multicentrique française récente concernant cent cinquante patients atteints de TE ne retrouve en fait aucune corrélation entre la présence des anomalies de thrombophilie (V Leiden, II Leiden, et mutation C677T homozygote sur le gène de l'enzyme méthyltétrahydrofolate réductase) et la survenue de thromboses artérielles ou veineuses (S. Bellucci, communication personnelle).

Au plan socio-culturel, la consommation de tabac majore le risque thrombotique comme le montrent trois études retrospectives déjà citées [14,44,45]. Enfin, toute situation prédisposant déjà par elle-même à un risque thrombotique est susceptible de majorer celui inhérent à la TE : c'est le cas par exemple de la grossesse, des interventions chirurgicales, d'un alitement prolongé ou d'une position immobile lors de voyages de longue durée, de la prise des oestroprogestatifs ou du traitement hormonal substitutif qui sont contre-indiqués.

INCIDENCES THERAPEUTIQUES

Données générales

Au plan thérapeutique, ce sont les données de l'étude cas-témoins de Cortelazzo *et al* [9] qui guident en premier lieu la conduite à tenir**. Cette étude a permis d'individualiser au sein des patients ayant une TE un groupe à fort risque vasculaire (patients de plus de 60 ans et/ou ayant présenté des antécédents de thrombose ou d'accidents vasculaires)**. Les patients ayant une hyperplaquettose s'aggravant rapidement pour atteindre un chiffre supérieur à 1 500 G/L ont été ultérieurement également inclus dans ce groupe [47]. Chez ce groupe de patients, à fort risque vasculaire, une étude prospective contrôlée a bien montré, de façon statistiquement significative un effet positif d'un traitement cytoréducteur par hydroxyurée sur la prévention des accidents thrombotiques [11]. Cet effet de poursuit après soixante-treize mois de suivi [48]. Notons que, à ce jour, la présence de la mutation V617F sur la tyrosine kinase JAK2, en l'absence de démonstration d'un accroissement significatif du risque vasculaire, ne constitue pas un critère de fort risque vasculaire.

Attitude pratique

L'attitude thérapeutique va donc être différente selon que ce patient appartient ou non à ce sous-groupe dit de fort risque vasculaire [47].

Indication d'un traitement cytoréducteur

Si le patient appartient au groupe à fort risque vasculaire, le traitement cytoréducteur sera prescrit en utilisant en France, en première ligne, l'hydroxyurée. L'Anagrélide est réservé aux patients présentant une résistance ou une intolérance à l'hydroxyurée. Dans le futur, les patients ayant la mutation sur JAK2 présentant une TE se rapprochant d'un tableau de PV pourraient bénéficier à ce titre de choix thérapeutiques analogues à ceux institués dans la PV telle l'utilisation de PEG-interféron qui dans un essai phase 2 a montré son efficacité pour diminuer le pourcentage du clone JAK2 muté [49].

Le cas particulier de la découverte d'une hyperplaquettose devant une complication vasculaire doit être souligné. En effet, la majorité des complications thrombotiques ou vasculaires notées au cours des TE sont inaugurales ou précèdent de peu le diagnostic [1, 9]. Pour envisager la prescription d'un traitement cytoréducteur, il convient donc de recueillir suffisamment d'arguments en faveur du diagnostic de TE. L'on s'aidera alors en urgence de la recherche de la mutation V617F sur JAK2 ; c'est aussi dans ces situations que l'on aura recours à la réalisation de tests d'hémostase spécialisés : augmentation du CD36 plaquettaire [25], présence d'une agrégation plaquettaire spontanée, défaut de réactivité plaquettaire à l'adrénaline [19]. Enfin si le tableau clinique le permet, en cas d'absence de mutation sur JAK2, la pratique d'une biopsie de moelle, voire d'une culture des progéniteurs mégacaryoblastiques peut s'imposer rapidement.

Indications d'un traitement antiagrégant plaquettaire

Celui-ci a le plus souvent recours à l'aspirine faibles doses (100 à 160 mg/j), voire au clopidogrel en cas de contre-indication à l'aspirine. Il est préconisé dans le groupe de fort risque vasculaire car le traitement cytoréducteur, s'il diminue le chiffre plaquettaire ne corrige ni la thrombopathie ni l'hyperactivabilité cellulaire [19, 33]. Dans le groupe de risque vasculaire intermédiaire, marqué uniquement par un âge compris entre 40 et 60 ans, il est volontiers prescrit surtout s'il existe des anomalies biologiques évoquant un état préthrombotique inhérent à la TE comme nous l'avons détaillé plus haut, puisque ces anomalies à elles-seules ne justifient pas jusqu'à présent la prescription d'un traitement cytoréducteur. Une indication particulière intéressante est l'existence de manifestations d'érythromélalgie qui classiquement sont réputées sensibles à l'aspirine [18]. Finalement, les données de l'étude randomisée ECLAP [50] qui ont montré une diminution significative des accidents cumulés thrombotiques veineux et artériels chez les patients ayant une polyglobulie de Vaquez et traités par aspirine, incitent de plus en plus à prescrire ce traitement chez tous les patients ayant une TE, du fait de la parenté physiopathogénique de ces

deux syndromes myéloprolifératifs à fortiori dans les formes de TE avec la mutation V617F sur JAK2.

Par ailleurs, bien évidemment les anomalies métaboliques d'origine génétique ou liées à d'autres pathologies devront être corrigées au maximum. La consommation de tabac fortement déconseillée, la prescription d'oestroprogestatifs contre-indiquée.

CONCLUSION

La TE est un état préthrombotique. Le traitement cytoréducteur est indiqué en première ligne dans le groupe des patients présentant un fort risque vasculaire, défini selon des données sémiologiques cliniques qui doivent être rigoureuses. Le traitement antiagrégant plaquettaire est volontiers prescrit, quelque soit le groupe vasculaire. Dans le futur, l'avancée des connaissances physiopathogéniques et celles de facteurs biologiques de risque vasculaire devrait permettre une meilleure stratification de la TE. La disponibilité possible de médicaments ciblés, par exemple dirigés contre la tyrosine kinase JAK2 mutée, à l'instar de ce qui est proposé dans la leucémie myéloïde chronique avec l'utilisation des inhibiteurs de la tyrosine kinase couplée au transcript BCR-Abelson, amènera alors à redéfinir la stratégie thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Passamonti F., Rumi E., Pungolino E., Malabarba L., Bertazzoni P., Valentini M. *et al.* — Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am. J. Med.*, 2004, *117*, 755-761.

[2] Thiele J., Kvasnicka H.M. — Chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia : a comparative study of two classification systems (PVSG, WHO) on 839 patients. *Ann. Hematol.*, 2003, *82*, 148-152.

[3] James C., Ugo V., Le Couedic JP., Staerk J., Delhommeau F., Lacout C. *et al.* — A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. *Nature*, 2005, *434*, 1144-1148.

[4] Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J., East C., Fourouclas N., Swanton S. *et al.* — Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet,* 2005, *365,* 1054-1061.

[5] Lévine R.L., Wadleigh M., Cools J., Ebert B.L., Wernig G., Huntly B.J. *et al.* — Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell,* 2005, *7,* 387-397.

[6] Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S., Teo S.S., Tiedt R., Passweg J.R. et *al.* — A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.*, 2005, *352,* 1779-1790.

[7] Zhao R., Xing S., Li Z., Fu X., Li Q., Krantz SB et *al.* — Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J. Biol. Chem.*, 2005, *280,* 22788-22792.

[8] Campbell P.J., Scott L.M., Buck G., Wheatley K., East C.L., Marsden J.T. *et al.* — Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status : a prospective study. *Lancet*., 2005, *366,* 1945-1953.

[9] Barbui T., Finazzi G., Dupuy E., Kiladjian J.J., Brière J. — Treatment strategies in essential thrombocythemia. A critical appraisal of various experiences in different centers. *Leuk. Lymphoma,* 1996, *22 Suppl 1*, 149-160.

[10] Cortelazzo S., Viero P., Finazzi G., D'Emilio A., Rodeghiero F., Barbui T. — Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocytemia. *J. Clin. Oncol.,* 1990, *8*, 556-562.

[11] Cortelazzo S., Finazzi G., Ruggeri M., Vestri O., Galli M., Rodeghiero F. *et al.* — Hydroxyurea in the treatment of patients with essential thrombocythemia at high risk of thrombosis : a prospective randomized trial. *New Eng. J. Med.,* 1995, *332*, 1132-1136.

[12] Koudstaal P.J., Koudstaal A. — Neurologic and visual symptoms in essential thrombocythemia : efficacy of low-dose aspirin. *Semin. Thromb. Hemost*., 1997, *23*, 365-70.

[13] Watson K.Y., Key N. — Vascular complications of essential thrombocythaemia : a link to cardiovascular risk factors. *Br. J. Haematol.* 1993, *83*, 198-203.

[14] Kesler A., Ellis M.H., Manor Y., Gadoth N., Lishner M. — Neurological complications of essential thrombocytosis (ET). *Acta Neurol. Scand.,* 2000, *102*, 299-302.

[15] Rossi C., Randi M.L., Zerbinati P., Rinaldi V., Girolami A. — Acute coronary disease in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J. Intern. Med*., 1998, *244*, 49-53.

[16] Hachulla E., Rose C., Trillot N., Caulier-Leleu M.T., Pasturel-Michon V. — Devant quelles manifestations vasculaires rechercher un syndrome myéloprolifératif ? *Journal des Mal. Vascul.*, 2000, *25*, 382-387.

[17] Denninger M.H., Chait Y., Casadevall N., Hillaire S., Guillin M.C., Bezeaud A., *et al.* — Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults : the role of multiple concurrent factors. *Hepatology*, 2000, *31*, 587-91.

[18] Van Genderen P.J., Michiels J.J. — Vascular complications in polycythemia vera. *Semin. Thromb. Hemost*., 1997, *23*, 441-54.

[19] Bellucci S., Michiels J.J. — The role of JAK2 V617F mutation, spontaneous erythropoiesis and megakaryocytopoiesis, hypersensitive platelets, activated leukocytes, and endothelial cells in the etiology of thrombotic manifestations in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin. Thromb. Hemost*., 2006, *32*, 381-398.

[20] Rocca B., Ciabattoni G., Tartaglione R., Cortelazzo S., Barbui T., Patrono C. *et al* — Increased thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia. *Thromb. Haemost.,* 1995, *74,* 1225-1230.

[21] Boughton B.J., Allington M.J., King A. — Platelet and plasma β thromboglobulin in myeloproliferative syndromes and secondary thrombocytosis. *Br. J. Haematol.,* 1978, *40,* 125-132.

[22] Legrand C., Bellucci S., Disdier M., Edelman L., Tobelem G. — Platelet thrombospondin and glycoprotein IV abnormalities in patients with essential thrombocythemia : effect of α-Interferon treatment. *Am. J. Hematol.,* 1991, *38*, 307-313.

[23] Griesshammer M., Beneke H., Nussbaumer B., Grunewald M., Bangerter M., Bergmann L. — Increased platelet surface expression of P-selectin and thrombospondin as markers of platelet activation in essential thrombocythaemia. *Thromb.Res.,* 1999, *96*, 191-196.

[24] Jensen M.K., De Nully Brown P., Lund By., Nielsen O.J., Hasselbalch H.C. — Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders. *Br. J. Haematol.,* 2000, *100,* 116-124.

[25] Thibert V., Bellucci S., Cristofari M., Gluckman E., Legrand C. — Increased platelet CD36 constitutes a common marker in myeloproliferative disorders. *Br. J. Haematol.,* 1995, *91,* 618-624.

[26] Usuki K., Iki S., Endo M., Izutsu K., Inoue K., Nishimura T *et al.* — Influence of thrombopoietin on platelet activation in myeloproliferative disorders. *Br. J. Haematol.,* 1997, *97,* 530-537.

[27] Falanga A., Marchetti M., Evangelista V., Vignoli A., Licini M., Balicco M. *et al.* — Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood,* 2000, *96,* 4261-4266.

[28] Burgaleta C., Gonzalez N., Cesar J. — Increased CD11/CD18 expression and altered metabolic activity on polymorphonuclear leukocytes from patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Acta Haematol.*, 2002, *108,* 23-28.

[29] Arellano-Rodrigo E., Alvarez-Larran A., Reverter J.C., Villamor N., Colomer D., Cervantes F. — Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica*, 2006, *91,* 169-175.

[30] Maugeri N., Evangelista V., Celardo A., Dell'Elba G., Martelli N., Piccardoni P. *et al.* — Polymorphonuclear leukocyte-platelet interaction : role of P-selectin in thromboxane B2 and leukotriene C4 cooperative synthesis. *Thromb. Haemost.*, 1994, *72,* 450-456.

[31] Falanga A., Marchetti M., Vignoli A., Balducci D., Barbui T. — Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp. Hematol.*, 2005, *33,* 523-530.

[32] Jensen M.K., De Nully Brown P., Lund B.V., Nielsen O.J., Hasselbalch H.C. — Increased circulating platelet-leukocyte aggregates in myeloproliferative disorders is correlated to previous thrombosis, platelet activation and platelet count. *Eur. J. Haematol.,* 2001, *66,* 143-151.

[33] Bellucci S., Ignatova E., Jaillet N., Boffa M.C. — Platelet hyperactivation in patients with essential thrombocythemia is not associated with vascular endothelial cell damage as judged by the level of plasma thrombomodulin, protein S, PAI-1, t-PA and vWF. *Thromb. Haemost.,* 1993, *70,* 736-742.

[34] Blann A., Caine G., Bareford D. — Abnormal vascular, platelet and coagulation markers in primary thrombocythaemia are not reversed by treatments that reduce the platelet count. *Platelets*, 2004, *15,* 447-449.

[35] Karakantza M., Giannakoulas N.C., Zikos P., Sakellaropoulos G., Kouraklis A., Aktypi A. *et al.* — Markers of endothelial and *in vivo* platelet activation in patients with essential thrombocythemia vera. *Int. J. Hematol.,* 2004, *79,* 253-259.

[36] Falanga A., Marchetti M., Balducci D. *et al.* — Distinct hemostatic profile of leucocytes in Essential Thrombocythemia (ET) carrying the JAK2 V617F mutation. *Blood,* 2005, *106,* 114a-378 abst.

[37] Harrison C.N., Gale R.E., Machin S.J., Linch D.C. — A large proportion of patients with a diagnosis of essential thrombocythemia do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. *Blood*, 1999, *93,* 417-24.

[38] Juvonen E, Ikkala E, Oksanen K, Ruutu T. — Megakaryocyte and erythroid colony formation in essential thrombocythaemia and reactive thrombocytosis : diagnostic value and correlation to complications. *Br. J. Haematol.,* 1993, *83,* 192-197.

[39] Johansson P., Ricksten A., Wennström L., Palmqvist L., Kutti J., Andreasson B. — Increased risk for vascular complications in PRV-1 positive patients with essential thrombocythaemia. *Br. J. Haematol.,* 2003, *123,* 513-516.

[40] Antonioli E., Guglielmelli P., Pancrazzi A., Bogani C., Verrucci M., Ponziani V. *et al.* — Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia,* 2005, *19,* 1847-1849.

[41] Wolanskyj A.P., Lasho T.L., Schwager S.M., McClure R.F., Wadleigh M., LEE SJ. *et al.* — JAK2 mutation in essential thrombocythaemia : clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br. J. Haematol.,* 2005, *131,* 208-213.

[42] Cheung B., Radia D., Pantelidis P., Yadegarfar G., Harrison C. — The presence of the JAK2 V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythaemia. *Br. J. Haematol*., 2006, *132,* 244-245.

[43] Heller P.G., Lev P.R., Salim J.P., Kornblihtt L.I., Goette N.P., Chazarreta C.D. *et al.* — JAK2 V617F mutation in platelets from essential thrombocythemia patients : correlation with clinical features and analysis of STAT5 phosphorylation status. *Eur. J. Haematol*., 2006, *77,* 210-216.

[44] Essses C., Cervantes F., Perreira A., Florensa L., Sole F., Hernandez-Boluda JC. *et al.* — Major vascular complications in essential thrombocythemia : a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia,* 1999, *13,* 150-154.

[45] Jantunen R., Juvonen E., Ikkala E., Oksanen K., Anttila P., Ruutu T. — The predictive value of vascular risk factors and gender for the development of thrombotic complications in essential thrombocythemia. *Ann. Hematol.,* 2001, *80,* 74-78.

[46] Ruggeri M., Gisslinger H., Tosetto A., Rintelen C., Mannhalter C., Pabinger I. *et al.* — Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am. J. Hematol.,* 2002, *71,* 1-6.

[47] Barbui T., Barosi G., Grossi A., Gugliotta L., Liberato L.N., Marchetti M. *et al.* — Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation.*Haematologica*, 2004, *89*, 215-232.

[48] Finazzi G., Ruggeri M., Rodeghiero F., Barbui T. — Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea : long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br. J. Haematol.,* 2000, *110,* 577-583.

[49] Kiladjian J.J., Cassinat B., Turlure P., Cambier N., Roussel M., Bellucci S *et al.* — High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon {alpha -2a. *Blood,* 2006, *108,* 2037-2040.

[50] Landolfi R., Marchioli R., Kutti J., Gisslinger H., Tognoni G., Patrono C. *et al.* — Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.,* 2004, *350,* 114.

DISCUSSION

M. Michel ARTHUIS

Existe-t-il des cas rapportés chez l'enfant ? J'ai observé, avec Stéphane Thieffry, deux cas de paralysie faciale liée à une thrombocytémie sur des enfants de moins de dix ans.

Oui il existe plusieurs cas rapportés chez l'enfant dans différents points du globe. Le problème est alors de faire la distinction entre une thrombocytémie essentielle et une hyperplaquettose familiale.

M. Jacques CAEN

Pouvez-vous nous dire si, dans les thrombocytémies essentielles, la culture des mégacaryocytes est thrombopoïétine indépendante, la culture des granuleux est-elle G-CSF indépendante ? Quelle est l'importance des acrosyndromes ? L'activation plaquettaire, granulocytaire et endothéliale m'intéresse beaucoup : pouvez-vous nous dire si les chiffre plaquettaire et leur activation induit l'activation des PMNα de la cellule endothéliale ?

Dans 80 % des cas environ la culture des progéniteurs mégacaryocytaires montre au cours des Thrombocytémies Essentielles une pousse spontanée indépendante de la thrombopoïétine facteur de croissance de cette lignée. La tyrosine kinase JAK2 est aussi impliquée dans la voie de signalisation G-CSF dépendante. L'on peut donc prédire que la culture des précurseurs des granuleux, si elle était étudiée, montrerait qu'elle est également GCSF indépendante : toutefois ces études n'ont pas été faites récemment à ma connaissance. Les acrosyndromes sont fréquents au cours de cette affection, du tableau évocateur de l'érythromélagie aux formes plus courantes comme les syndromes de Raynaud, les dysesthésies des extrémités...L'activation plaquettaire en effet peut être responsable de la survenue de ces acrosyndromes ce qui explique leur net amendement après prescription d'un antiagrégant plaquettaire comme l'aspirine. L'activation plaquettaire, plus que le chiffre plaquettaire, favorise l'activation des polynucléaires neutrophiles et la formation d'agrégats plaquettes/leucocytes, du fait de l'exposition à la membrane plaquettaire de protéines adhésives comme la Psélectine qui entraîne donc l'adhésion des polynucléaires neutrophiles. Il existe aussi un métabolisme transcellulaire de l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines : l'activation des plaquettes entraîne donc une activation des polynucléaires et vice-versa. Par ailleurs, nous avons montré que l'activation plaquettaire mesurée sur une sécrétion accrue des constituants normalement contenus dans les alpha granules comme la bétathromboglobuline est associée à une activation des cellules endothéliales vasculaires estimée sur le taux plasmatique du facteur von Willebrand de la thrombomoduline de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène...activation qui n'atteint pas toutefois le degré de significativité.

M. André VACHERON

Vous avez souligné l'intérêt de l'aspirine pour prévenir les complications de thrombose. Le clopidogrel a-t-il une place dans cette prévention et l'association clopidogrel aspirine serait-elle plus efficace que l'aspirine seule ?

Si le taux des thromboses est bien diminué sous Aspirine il ne s'annule toutefois pas complètement. Le Clopidogrel qui inhibe la fixation de l'ADP stimulus des plaquettes à la membrane de celles-ci a donc sa place dans la prévention thrombotique au cours de cette affection. L'association Clopidogrel/Aspirine serait donc probablement plus efficace que l'Aspirine seule. Un essai international est prévu pour tester cette association.

M. Michel BOUREL

Vous avez mélangé les malades de votre expérience (votre cohorte) et ceux de la littérature colligée. Avez-vous donné les pourcentages de complication et de risques qui sont propres à votre expérience ?

Notre cohorte comportant 94 patients a constitué la première grande série de la littérature concernant la Thrombocytémie Essentielle, montrant une survie de 80 % des patients à huit ans. Ces données ont été confirmées dans toutes les études rétrospectives de la littérature et plus récemment dans l'étude de la MayoClinic, portant sur 605 patients suivis pendant au moins sept ans. Cette dernière étude permet de caractériser des facteurs de mauvais pronostic non identifiés jusqu'à présent : un âge supérieur à 60 ans, un taux d'hémoglobine inférieure à la normale, ou un taux de leucocytes supérieur à $15x10^9$/L (au diagnostic). Selon la présence ou non de ces facteurs de risque, la médiane de survie est très différente : allant de 278 mois (en l'absence de ces facteurs) à 211 mois (lorsque deux ou trois facteurs sont présents). La différence selon les auteurs étant liée aux complications thrombotiques.

M. Pierre GODEAU

Devant une hyperplaquettose non classée, faut-il ou non demander la recherche d'une mutation sur JAK2 ? En cas de thrombocytose, vous avez signalé que c'est pour le chiffre de un million de plaquettes qu'existe un risque thrombolique significatif. Qu'en est-il des chiffres inférieurs ?

Devant une hyperplaquettose non classée lorsqu'il existe en particulier un doute entre une hyperplaquettose secondaire liée à un état inflammatoire ou une carence martiale et une hyperplaquettose de syndrome myéloprolifératif qui d'ailleurs peuvent être associés, la recherche de la mutation V617F sur JAK2 peut apporter une réponse précieuse : en effet si elle est retrouvée elle signe la présence d'un syndrome myélorpoliférátif. S'agissant du risque thrombotique il n'y a pas de relation entre le chiffre plaquettaire et le risque thrombotique comme cela a pu être montré par l'ensemble des séries de la littérature.

M. Charles-Joël MENKÈS

Certains rhumatismes inflammatoires s'accompagnent d'une augmentation très importante du nombre de plaquettes. Y a-t-il une limite à partir de laquelle il faut évoquer une origine hématologique de type thrombocytémie ?

Certaines maladies inflammatoires d'origine rhumatismale ou intestinale s'accompagne effectivement d'une hyperplaquettose parfois très importante, il n'y a pas de limite supérieure à partir de laquelle il faut évoquer une origine hématologique à ce type de thrombocytémie puisque aussi bien des hyperplaquettoses supérieures à $2\,000 \times 10^9$/L peuvent être observées en cas d'hyperplaquettoses secondaires.

M. Jean-Yves LE GALL

La mutation V617 de JAK 2 induit-elle une prolifération hématopoïétique à l'état hétérozygote ou après des remaniements chromosomiques aboutissant à une hémizygotie ou une homozygotie ? Comment expliquer que la même mutation dans le même gène soit responsable de plusieurs phénotypes pathologiques différents ? Y a-t-il nécessité d'autres mutations dans d'autres gènes pour assurer cette différenciation ?

La mutation V617F sur JAK2 peut être à l'état hétérozygote ou homozygote ; pour expliquer que la même mutation dans le même gène soit responsable de plusieurs

phénotypes pathologiques différents à l'origine des différents syndromes myéloprolifératifs on peut envisager trois hypothèses : la première serait que le niveau d'atteinte des cellules souches hématopïètiques serait différent : cette hypothèse jusqu'à présent n'est pas retenue du moins en ce qui concerne les progéniteurs déjà commis vers les différentes lignées hématologiques ; on peut aussi envisager que la mutation sur JAK2 s'accompagne d'un deuxième événement mutationnel à l'origine des différents syndromes myéloprolifératifs : là encore cette hypothèse n'a pas été étayée. Enfin l'on peut penser que le degré d'atteinte hétérozygote ou homozygote est important et de fait la mutation est souvent retrouvée à l'état homozygote dans la Polyglobulie de Vaquez ce qui n'est pas le cas dans la thrombocytémie essentielle.

M. Jacques-Louis BINET

Un mot tout de même du diagnostic différentiel : quand peut-on affirmer qu'il s'agit d'une thrombocytémie essentielle et sur quels examens ?

S'agissant du diagnostic différentiel, l'on parle de thrombocytémie essentielle après avoir éliminé les hyperplaquettoses secondaires liées à une carence martiale ou à un syndrome inflammatoire voire à une asplénie ou à un hyposplénisme. Le diagnostic de Thrombocytémie Essentielle doit ensuite éliminer les autres syndromes myéloprolifératifs : en premier lieu la Polyglobulie de Vaquez par la mesure de la masse érythrocytaire isotopique et la myélofibrose par la pratique d'une biopsie de moelle. Enfin il est de bonne règle d'éliminer également la leucémie myéloïde chronique dans sa forme hyperplaquettaire en vérifiant l'absence du chromosome Philadelphie et/ou du transcript BCR/Abelson. La classification internationale de l'OMS souligne en particulier le rôle important des données fournies par l'histologie médullaire qui montre un nombre augmenté de mégacaryocytes volontiers de grande taille, homogènes, avec un noyau très hyperlobé et regroupés en amas.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 535-547, séance du 13 mars 2007

COMMUNICATION

Thrombocytémie essentielle. Apport de la mutation V617F de JAK2 pour la stratégie diagnostique, la physiopathologie et les modalités évolutives

Mots-clés : Janus kinase 2. Syndromes myeloproliferatifs. Chromosome philadelphie.Thrombocytemie hemorragique. Polyglobulie primitive essentielle. Metaplasie myeloïde.

Essential Thrombocythemia. Contribution of the V617F JAK2 mutation to the pathophysiology, diagnosis and outcome.

Key-words (Index Medicus) : Janus kinase 2. Myeloproliferative disorders. Thrombocythemia, hemorragic. Philadelphia chromosome. Polycythemia vera. Myeloid metaplasia.

Jean BRIERE *

RÉSUMÉ

L'augmentation du nombre des plaquettes sanguines répond à des causes peu nombreuses mais qu'il n'est pas toujours aisé de distinguer. Les unes sont liées à un processus réactionnel, aigu ou chronique, une asplénie. Ces cas sont généralement faciles à reconnaître. Beaucoup plus rarement, l'augmentation des plaquettes est due à une affection constitutionnelle évoquée par l'enquête familiale. Mais la majorité des thrombocytoses observées en pratique hématologique relève de maladies médullaires primitives, presque toujours dans le cadre d'un syndrome myéloprolifératif chronique (leucémie myéloïde chronique, maladie de Vaquez, myélofibrose primitive, thrombocytémie essentielle), plus rarement à un syndrome myélodysplasique. Dans ces affections, la thrombocytose est souvent le premier signe reconnu. La présence du chromosome Philadelphie ou de son équivalent moléculaire (transcrit BCR-ABL) permet d'identifier sans difficulté une leucémie myéloïde chronique. En revanche, affirmer le caractère primitif d'une thrombocytose isolée est plus aléatoire l'OMS, le PVSG ont ainsi défini des listes de critères diagnostiques où figurent en bonne place l'examen histologique de la moelle osseuse, le caryotype médullaire. La mutation V617F de JAK2 récemment décrite dans ces syndromes myéloprolifératifs Ph négatifs est un témoin

* Hématologie, Hôpital d'Argenteuil, 97105 cedex.

Tirés à part : Professeur Jean Brière, même adresse.
Article reçu le 18 octobre 2006, accepté le 15 janvier 2007

objectif d'hématopoïèse clonale. Elle est décelée dans 90 % des cas de polyglobulie de Vaquez, 43 to 67 % des cas de myélofibrose primitive et 50 % des thrombocytémies essentielles classées selon les critères OMS ou du PVSG. Lorsqu'elle est décelée, elle permet de rattacher avec certitude une thrombocytose à ce cadre, ce qui modifie la stratégie diagnostique classique. Cependant, parce qu'elle leur est commune, cette mutation ne permet pas de distinguer ces trois affections l'une de l'autre (polyglobulie de Vaquez, myélofibrose primitive, thrombocytémie essentielle), distinction qui reste basée sur des critères phenotypiques. Le traitement des TE vise à prévenir les manifestations thrombotiques ou hémorragiques et les indications dépendent principalement d'une évaluation de ces risques. L'évolution est chronique, la transformation en leucémie aiguë, en myélodydplasie ou d'évolution vers un aspect de mylofibrose sont des évènements rares et tardifs. Dans l'état actuel de nos connaissances, la présence de la mutation JAK2, observée dans la moitié des cas de TE, ne semble pas prédire un risque vasculaire spécifique ou une modalité évolutive particulière

SUMMARY

An increased platelet number in blood depends on a limited spectrum of causes, which aren't always simple to identify. Secondary thrombocytosis is a reactive process in relation with acute or chronic inflammatory diseases, or asplenia. The infrequent inherited thrombocytoses disorders are suspected when similar cases are observed in the same family. However, the most frequent causes of chronic thrombocytosis in adults are the so-called chronic myeloproliferative syndromes (chronic myelocytic leukaemia, polycythemia vera, primary myelofibrosis, essential thrombocytemia), and to a lesser extent, myelodysplastic syndromes. In the course of these disorders, thrombocytosis is often the first recognized abnormality. Chronic myelocytic leukaemia is easily diagnosed owing to the presence of either the Philadelphia chromosome or the BCR-ABL fusion gene product. The next step still relies upon a distinction according to the PVSG or the WHO criteria of Polycythemia Vera (PV) and Idiopathic myelo fibrosis (IMF) to finally confirm genuine Essential Thrombocythemia (ET). The recent description of the V617F mutation of JAK2 in 90 % of PV patients, 43 to 67 % with IMF and 50 % of ET diagnosed according to either the PVSG or the WHO criteria is a definite characteristic of clonality now accessible in haematology practice. However, this mutation is neither specific nor constant in any of the Philadelphia negative myeloproliferative disorders, which outlines the importance of the WHO criteria of megakaryocytic abnormalities on bone marrow biopsy as the hallmark of Ph negative MPDs. The exclusion of PV and of IMF, including pre fibrotic and early fibrotic forms is still required for the diagnosis of " true " ET. Disease stratification and treatment strategy are targeted on the evaluation and prevention of vascular complications. Acute leukaemia or myelodysplasia, and other clonal progressions like myelofibrotic transformation, are infrequent and delayed events. However, according to the present data, the risk of fibrotic progression or of leukæmic transformation is not related to the mutation status of ET patients.

INTRODUCTION

William Dameshek propose en 1951 de regrouper sous le terme de « syndromes myéloprolifératifs chroniques » (SMP), un ensemble de maladies sanguines parta-

geant certains aspect cliniques, hématologiques et évolutifs, et probablement des mécanismes physiopathologiques communs. Ces syndromes myéloprolifératifs chroniques sont la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de Vaquez (PV), la Splénomégalie myéloïde (SM) et la Thrombocytémie essentielle (TE). La transformation constante de la LMC en leucémie aiguë et la description du chromosome Philadelphie en 1961 confèrent une individualité nosologique solide à la LMC. En l'espace de deux décennies sont découverts les mécanismes moléculaires de la maladie : le produit du gène de fusion BCR-ABL issu de la translocation 9 ; 22, exerce une activité tyrosine kinase stimulant la multiplication des cellules qui en sont porteuses. Dès lors, les hématologistes redéfinissent un cadre de syndromes myéloprolifératifs dits chromosome Philadelphie négatifs. Parallèlement, à partir des années 1960, le Polycythemia Vera Study Group (PVSG) sous l'impulsion de Louis Wasserman définit des critères diagnostiques reproductibles permettant de distinguer la polyglobulie de Vaquez de la splénomégalie myéloïde et des hyperplaquettoses primitives isolées, principalement pour une meilleure sélection des patients inclus dans des essais thérapeutiques menés par ce groupe. Les critères du PVSG sont établis [1] distinguant les SMP Ph négatifs selon leur expression clinique et hématologique : augmentation du volume globulaire total pour la PV, myélofibrose et métaplasie myéloïde pour la SM. Le diagnostic de TE, dont la présentation est généralement une hyperplaquettose isolée, n'est dès lors retenu qu'après exclusion des précédents. Cependant, bien avant la mise en évidence de la mutation V617F de JAK2 [26], certaines particularités biologiques renforcent les critères diagnostiques du PVSG et tendent parfois même à s'y substituer [7-12]. C'est notamment le cas de la croissance spontanée des progéniteurs érythroblastiques *in vitro* en l'absence d'érythropoïétine (EEC) [7], de la surexpression de l'ARN messager de PRV1 dans les polynucléaires sanguins [8, 9], de la diminution des taux d'érythropoïétine sérique [13]. Ces critères biologiques, d'abord considérés comme caractéristiques de la maladie de Vaquez, sont loin d'être spécifiques, car observés aussi dans certains cas de TE et de SM [8]. On doit aux anatomopathologistes allemands Burckhardt, Georgii et finalement Thiele — d'avoir décrit avec précision les aspects histologiques de la moelle permettant de distinguer des hyperplaquettoses réactionnelles, la leucémie myéloïde chronique et les syndromes myéloprolifératifs Ph négatifs [14-17]. Les critères diagnostiques de l'OMS [18] à la fin des années 1990 mettent en avant l'augmentation du nombre des mégacaryocytes, leur degré de gigantisme et leur groupement en amas, comme les meilleurs critères du diagnostic de SMP Ph négatif, sans préjuger de sa variété. Depuis, cette approche anatomopathologique s'est affinée, reconnaissant un aspect histologique médullaire particulier à chacun des trois SMP Ph négatifs [16]. Bien que cette correspondance ne soit pour l'instant pas unanimement acceptée ni reproduite parmi les anatomopathologistes, son intérêt est de reconnaître à chacun des trois SMP Ph négatifs l'existence d'une spécificité morphologique précédant l'acquisition des caractères cliniques et hématologiques qui les distinguent classiquement. C'est ce qui ressort de la description de formes préfibrotiques (IMF0 et IMF1) de thrombocytémies, considérées comme des étapes précédant les formes typiques de SM mais dépourvues â ce stade de myélo-

fibrose et de métaplasie myéloïde [15] et des formes précoces de PV sans augmentation de la masse sanguine [16, 17].

La mutation acquise V617F de JAK2, de description récente (2005), ne permet aujourd'hui, pas plus que les marqueurs biologiques précédents, de distinguer entre eux les syndromes myéloprolifératifs Ph négatifs. On observe en effet cette mutation dans 65 à 97 % des PV, 23 â 57 % des ET et 43 à 67 % des SM classées à partir des critères du PVSG [2-5]. Le classement selon l'OMS de 2001 n'améliore pas ce niveau de correspondance [19]. La technique de détection de la mutation JAK2 utilise une amplification d'ADN des neutrophiles sanguins. Le résultat est exprimé en pourcentage du matériel examiné porteur de la mutation. Lorsque ce pourcentage dépasse largement 50 %, on peut évoquer la probabilité d'une mutation homozygote (bi-allèlique). Dans le cas de pourcentages inférieurs à ce seuil, on ne peut établir la distinction entre une mutation hétérozygote (mono-allèlique) ou une mutation bi-allèlique exprimée par une faible proportion de cellules. En conséquence, la description de la mutation V617F de JAK2, en permettant de parvenir plus simplement et rapidement au diagnostic de syndrome myéloprolifératif primitif Ph négatif, justifie d'en redéfinir la stratégie diagnostique. Cependant, cette avancée ne dispense pas de recourir aux autres critères du diagnostic dans les formes JAK2 sauvages (non mutées) d'une part, et d'autre part pour distinguer ces syndromes les uns des autres que JAK2 soit mutée ou pas. Par exemple, chez un patient thrombocytémique, l'examen de la masse sanguine se justifie toujours pour déceler une éventuelle polyglobulie de Vaquez latente, et l'examen histologique médullaire une forme initiale de myélofibrose [20].

Diagnostic de TE

Reconnaître un SMP primitif. Traditionnellement, le diagnostic de TE est posé après avoir d'abord écarté la possibilité d'une hyperplaquettose secondaire, d'une hyperplaquettose familiale [21] ou, parfois difficile à distinguer d'un authentique SMP, d'une hyperplaquettose dans un contexte de syndrome myélodysplasique [22-24]. Une seconde étape consiste à rassembler les arguments du diagnostic de TE au sein des SMP primitifs avec hyperplaquettose.

Dans la première de ces deux étapes, plusieurs arguments démonstratifs d'une prolifération clonale autonome de l'hématopoïèse ont été exploités. Ces critères avaient vocation â remplacer ceux du PVSG auxquels on reprochait d'être exclusivement des critères d'élimination

De ces critères de clonalité, on ne rappellera ici que les principaux.

L'étude du caryotype médullaire est généralement décevante : seules 5 % des TE ont une anomalie cytogénétique clonale. L'étude directe du caractère clonaI de l'hématopoïèse myéloïde en utilisant la polyclonalité des lymphocytes T comme preuve d'un événement acquis n'est possible que chez la femme par l'étude du polymorphisme des gènes liés au chromosome X. Cette méthode ne s'est pas imposée en

clinique. On lui oppose, outre sa complexité, la possibilité d'observer une clonaIité lymphocytaire, dont la fréquence augmente avec l'âge [25, 26], indépendante de tout SMP. Surtout, un certain nombre de TE dont l'hématopoïèse reste majoritairement polyclonale par cette méthode expriment en fait la mutation clonale de JAK2 [27, 28] dont le mode de recherche est beaucoup plus sensible.

Le phénomène de pousse spontanée ou d'hypersensibilité des progéniteurs érythrocytaires (EEC) à plusieurs facteurs de croissance dont l'érythropoïétine (Epo) *in vitro* a eu au contraire un succès durable. Il a été très tôt reconnu comme un argument très convaincant en faveur du caractère primitif d'une polyglobulie. Ce phénomène de pousse spontanée *in vitro* (EEC), aussi observé dans près de la moitié des cas de TE, a été ensuite proposé comme un argument en faveur du caractère primitif d'une hyperplaquettose, puis rejoint dans cette construction diagnostique par le phénomène de pousse spontanée ou d'hypersensibilité des progéniteurs mégacaryocytaires vis-à-vis de la thrombopoïétine *in vitro* [7, 29].

Selon une logique identique la diminution spécifique du taux d'Epo circulante, les modifications d'expression du récepteur de la thrombopoïétine (cMpl) [10, 11] à la surface des éléments mégacaryocytoplaquettaires, l'augmentation de l'expression de l'ARNm de PRV-1 [9, 12] ou de NF-E2 dans les polynucléaires neutrophiles [8], ont été utilisées comme critères diagnostiques de maladie de Vaquez où elles ont été initialement décrites. Retrouvées également chez une partie des patients atteints d'autres syndromes myéloprolifératifs Ph négatifs, TE notamment, avec des fréquences de 16 à 67 % pour l'augmentation de l'ARNm de PRV-1 par exemple [12], ces explorations ont été également proposées comme des arguments en faveur du caractère primitif d'une hyperplaquettose. II est intéressant de constater que parmi les marqueurs proposés pour faciliter la reconnaissance du caractère primitif d'une hyperplaquettose, plusieurs ont aussi une valeur prédictive du risque de thrombotique dans ces affections. Par exemple ce risque est plus faible en cas d'hématopoïèse polyclonale [26, 31, 32], plus élevé chez les patients présentant une surexpression de PRV-1, conduisant à recourir à un traitement précoce dans ces cas.

L'approche diagnostique de la clonalité a été littéralement bouleversée par la description de la mutation V617F de JAK2, unique et clonale, située dans le domaine JH2 ou pseudo kinase de JAK2 qui régule négativement l'activité kinase de la protéine. Cette mutation, capable de conférer une hypersensibilité aux cytokines et une indépendance vis-à-vis de l'érythropoïétine d'une partie des lignées cellulaires *in vitro*, rend obsolètes les explorations biologiques qui visaient à démontrer la même catégorie d'anomalies cellulaires [33] : expansion clonale de l'hématopoïèse, surexpression d'ARNm des marqueurs d'activation cellulaire.

Pour des raisons évoquées plus haut, le diagnostic histopathologique de syndrome myéloprolifératif Ph négatif en biopsie médullaire s'est imposé, consacré par les critères diagnostiques de l'OMS. La version de 2001 [18] est reproduite au (tableau nº 1)

Tableau 1. — Thrombocytémie essentielle critères diagnostiques OMS

Critères diagnostiques positifs	Critères d'exclusion
1. Nombre de plaquettes supérieur à 600 10^9/L 2. BM montrant une prolifération prédominant sur la lignée méqacaryocytaire avec augmentation du nombre d'éléments matures et de grande taille groupés en amas.	**1. Absence de polyglobulie primitive :** – Masse globulaire normale ou taux d' Hémoglobine < 18,5gIdl chez l'homme, < 16,5gIdI chez la femme. – Présence de fer médullaire à la coloration de Perls, ferritine normale, VGM normal. Si la condition précédente n'est pas remplie, s'assurer qu'un traitement martial n'augmente pas la masse globulaire ou le taux d'hémoglobine a des valeurs qui sont celles des polyglobulies. **2. Absence de leucémie myéloide chronique :** – Absence de chromosome Philadelphie et du transcrit de fusion BCR/ABL **3. Absence de splénomégalie myéloïde :** – Absence de fibrose collagène – Fibrose réticulinique absente ou minime **4. Absence de syndrome myélodysplasique :** – Absence de délétion du bras long du chromosome 5 del(5q) ; de translocation t(3 ;3) (q21 ; q26) ; d'inversion du chromosome 3 inv(3)(q21q26). – Absence de dysplasie granuleuse significative, absence de ou très rares micromégacaryocytes. **5. Absence d'argument pour une thrombocytose réactionnelle** : – Absence d'inflammation ou d'infection sous jacente. Absence de néoplasie, Absence de splénectomie préalable.

Plus récemment, Jurgen Thiele [16] a proposé des critères permettant de reconnaître des caractéristiques spécifiques de chacun des SMP Ph négatifs par une analyse des caractères morphologiques et topographiques de la mégacaryocytopoïèse, des autres composants de la prolifération myéloïde et de la trame réticulinique. Cet abord anatomopathologique permettrait non seulement d'apporter des arguments diagnostiques pour le caractère primitif d'une hyperplaquettose, mais aussi de reconnaître les états préfibrotiques ou fibrotiques initiaux d'une SM et l'aspect histopathologique spécifique d'une PV débutante.

Reconnaître une TE

La seconde étape diagnostique consiste à identifier, au sein des hyperplaquettoses reconnues comme l'expression d'un SMP, les caractères en faveur d'une TE. Faute d'un marqueur ayant une spécificité analogue à celle du chromosome Philadelphie ou du transcrit BCR-ABL dans le cas de la LMC, cette démarche vise à écarter la possibilité d'autres syndromes myéloprolifératifs responsables d'hyperplaquettose.

Écarter une LMC

Les cas de LMC à expression thrombocytémique initiale ou prédominante sont peu fréquents et faciles à identifier par la présence du chromosome Philadelphie dans les mitoses médullaires et/ou du transcrit BCR-ABL dans les neutrophiles sanguins [34]. Leur aspect histopathologique est aussi très différent, avec des mégacaryocytes de petite taille.

Écarter une maladie de Vaquez

La mutation JAK2 est décelée chez près de 90 % des patients reconnus comme atteints d'une polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) sur les critères diagnostiques classiques de l'OMS ou du PVSG. La présence de cette même mutation chez la moitié environ des patients considérés comme des TE, constitue un argument de poids en faveur d'une prolifération clonale autonome et fournit comme on l'a vu un argument positif au diagnostic de SMP primitif, mais ne saurait être considérée comme spécifique d'une TE. Pour considérer ces patients définitivement comme des TE et pour rester cohérent avec les critères actuels de classement des SMP, il apparaît primordial d'éliminer avec le plus grand soin une maladie de Vaquez en ayant recours à titre systématique à la mesure isotopique du volume globulaire et plasmatique, sachant que l'augmentation du volume globulaire total peut être sous-évalué s'il existe une carence en fer [20].

Ces critères de classement sont remis en question par ceux qui sont tirés de l'aspect anatomopathologique de la biopsie médullaire : l'aspect polymorphe des mégacaryocytes en amas et l'hyperplasie des trois lignées myéloïdes, permettrait en effet de déceler une forme initiale de polyglobulie avant l'emballement de l'érythropoïèse [16]. Mais l'interrogation de fond est celle de l'indépendance nosologique réelle de ces deux affections. L'une des équipes ayant présidé à la description de la mutation JAK2 apporte des arguments en faveur d'un continuum physiopathologique reliant les TE porteuses de la mutation JAK2 et les PV JAK2 + [19]. Cette parenté était déjà pressentie avant la description de la mutation de JAK2, étayée par une pousse spontanée des progéniteurs érythrocytaires, des taux bas d'EPO et une augmentation de l'ARNm de PRV1 chez de nombreux de patients chez qui le diagnostic de TE est retenu [12].

Les TE JAK2 négatives expriment des caractères de clonalité dont la mise en évidence ne se prête pas à la routine diagnostique [27, 28]. Les arguments en faveur du caractère primitif de l'hyperplaquettose, reposent dès lors principalement sur l'aspect de la biopsie médullaire. Il est possible d'en renforcer la probabilité si l'on observe une pousse spontanée des progéniteurs érythrocytaires et mégacaryocytaires *in vitro*. Que la TE soit associée ou non à la présence de la mutation V617K de JAK2, la biopsie médullaire est essentielle pour identifier les SMP accompagnés d'emblée ou susceptibles d'évoluer rapidement vers la myélofibrose.

Reconnaître une splénomégalie myéloïde débutante ou une hyperplaquettose susceptible d'évoluer rapidement vers la myélofibrose

Les critères du PVSG fixent comme frontière diagnostique entre TE et splénomégalie myéloïde l'intensité de la fibrose collagène, considérée comme un argument en faveur du second diagnostic lorsqu'elle est supérieure au tiers de la surface médullaire explorée. Cette modalité diagnostique a conduit à méconnaître des formes subtiles de splénomégalie myéloïde caractérisées par la seule fibrose réticulinique [1]. Il est vraisemblable que certains patients considérés comme atteints de TE puissent être en réalité atteints d'une forme débutante de splénomégalie myéloïde.

Selon les critères retenus par l'OMS, le diagnostic de TE n'est recevable qu'en l'absence de fibrose collagène et de myélofibrose réticulinique [18]. Ceci souligne l'importance d'une évaluation soigneuse du réseau réticulinique dans les SMP, qui fait l'objet d'une codification précise récemment proposée par un collège d'anatomopathologistes [35].

Ainsi, l'analyse histopathologique montre qu'une hyperplaquettose primitive peut être la manifestation initiale d'une myélofibrose. On reconnaît ces formes préfibrotiques et fibrotiques débutantes en l'absence de toute myélofibrose collagène et même réticulinique par l'hyperplasie des trois lignées myéloïdes, un aspect hyperchromatique et un contour peu segmenté « en nuage » des noyaux de mégacayocytes, un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique. Leur identification prédit une évolution fibrosante précoce et une perte significative d'espérance de vie [16, 36].

Une mutation JAK2 est décelée chez la moitié des patients atteints d'une splénomégalie myéloïde patente. On a cherché une éventuelle relation entre la probabilité d'une mutation bi-allèlique (« homozygote ») et l'évolution vers la fibrose. De fait, les cas classables comme homozygotes se concentrent surtout dans les SM et les PV, et notamment des PV ayant évolué vers une myélofibrose, contrastant avec la faible proportion d'homozygotes dans le groupe des TE [37]. Cependant une analyse des biopsies médullaires de patients atteints de TE JAK2 positives ou négatives mais dont le résultat concernant la recherche de la mutation n'était pas révélé aux examinateurs n'a décelé aucune différence de répartition : les formes préfibrotiques se répartissent également parmi les variétés JAK2 positives ou négatives [19]. Dans

la SM, la présence de la mutation pourrait en revanche revêtir une valeur pronostique [38].

Évolution et stratification pronostique de la TE

La TE, telle que définie par les critères diagnostiques actuels, ne modifie que peu ou pas l'espérance de vie des patients qui en sont atteints [39, 40]. Plusieurs publications récentes reviennent cependant sur cette notion, démontrant que l'espérance de vie peut être écourtée dans certaines variétés de cette maladie fortement hétérogène. C'est en particulier le cas des formes préfibrotiques ou fibrotiques débutantes [16] ou lorsque la survie est évaluée à partir d'une cohorte de patients recrutés dans un centre de référence en matière de thrombose [41]. A l'opposé, une espérance de vie analogue à celle d'une population témoin est observée dans une étude portant sur une cohorte de soixante-quatorze femmes dont la TE est reconnue avant l'âge de 50 ans. Le pronostic, globalement peu inquiétant, doit cependant ne pas faire méconnaître les complications observées au moment des grossesses [42]. Ces disparités évolutives et pronostiques soulignent l'hétérogénéité de la TE et l'importance d'une prise en compte de facteurs de risques associés susceptibles d'influencer la survenue de complications.

Incidence de la description de JAK2 sur l'évolution lointaine de la TE et sur le traitement

Autant la mutation de JAK2 revêt une importance évidente dans la compréhension physiopathologique d'une partie des TE, autant son intérêt pour présumer du risque évolutif du clone vers la constitution d'une myélofibrose ou d'une transformation en leucémie aiguë ou en myélodysplasie paraît incertain.

Une progression vers une polyglobulie est mentionnée chez 5 % à 6,5 % des cas de TE [43]. Certains critères biologiques associés à un risque majoré d'une telle évolution avaient déjà été identifiés, notamment la pousse spontanée des progéniteurs érythrocytaires, l'augmentation de l'expression de l'ARNm de PRV-1, autant de marqueurs biologiques pouvant témoigner d'un chevauchement entre les deux maladies [12]. La comparaison des données cliniques de patients inclus dans une étude prospective a permis récemment de préciser cette parenté phénotypique entre TE JAK2 positives et PV [19]. Les TE portant la mutation de JAK2 comparées à celles qui en sont dépourvues ont des taux d'hémoglobine et un nombre de polynucléaires circulants significativement plus élevés, une hyperplasie érythrocytaire et granuleuse plus importante et, au contraire, un nombre moyen de plaquettes et des taux d'érythropoïétine circulante plus bas. Ces différences restent toutefois marginales individuellement. En revanche dans l'étude citée, les transformations en polyglobulie n'ont été observées que chez les patients porteurs de la mutation V617F ce qui plaide en faveur d'une continuité nosologique possible entre ET JAK2 positives et PV JAK2 positives.

Le risque de progression vers la myélofibrose, malgré la relation suggérée entre le niveau d'expression de la mutation de JAK2 et son caractère homozygote dans les myélofibroses post PV, ne paraît pas influencé par la présence de la mutation ainsi que l'a montré l'étude anatomopathologique déjà citée [19]. Pourtant la myélofibrose apparaît comme une réaction du stroma médullaire aux cytokines libérées par la prolifération du clone hématopoïétique [44, 45]. Il est possible que cette libération soit variable selon le caractère hyperplasique ou dysplasique de l'hématopoïèse, notamment mégacaryocytaire. C'est souligner l'intérêt des critères anatomopathologiques de la classification OMS de la TE et de l'individualisation de formes préfibrotiques d'hyperplaquettose primitive qui ont un risque d'évolution vers un tableau semblable à celui d'une SM classique estimé à 50 % après un délai de 38 ± 30 mois [16].

La transformation en leucémie aiguë ou en myélodysplasie est l'évènement le plus grave qui puisse émailler l'évolution d'une TE. La fréquence rapportée dans la littérature varie entre 0,6 et 6,1 pour cent [46-55]. Il s'agit dans presque toutes les séries publiées d'un phénomène retardé après un délai médian de 6,5 ans [47, 48]. Les facteurs prédictifs du risque de transformation sont la présence d'anomalies cytogénétiques, d'une myélofibrose et l'utilisation d'un traitement cytotoxique [46].

Ce risque semble surtout dépendre des traitements. De très rares cas de transformations survenues en dehors de tout traitement préalable ont été signalés dans la littérature [46], mais dans trois études comparant l'évolution de TE traitées et non traitées, aucun cas de transformation n'est observé chez les patients non traités [50-52]. Le rôle leucémogène des traitements alkylants et du ^{32}P est bien établi. L'augmentation du risque leucémique lors de l'utilisation de traitements séquentiels est aussi démontrée [48]. La séquence thérapeutique semblant exposer à ce risque évolutif comporte la prise d'alkylants suivie par l'hydroxyurée ou l'hydroxyuree combinée à un autre traitement cytotoxique, le plus souvent Pipobroman [14 % de LA pour Sterkers [48]. La même démonstration a été faite dans la polyglobulie [55]. En revanche, le rôle leucémogène de l'hydroxyurée utilisée seule ne peut être considéré comme démontré [50, 53].

La présence ou l'absence de la mutation de JAK2 se répartit également chez les patients progressant vers une leucémie ou une myélodysplasie et chez ceux qui y échappent, dans la seule étude prospective consacrée à l'évaluation de ce risque actuellement disponible [10].

CONCLUSION

La définition de la TE est encore fondée actuellement sur des critères qui font une large part aux caractères cliniques, hématologiques et histologiques des SMP Ph négatifs (critères du PVSG et de l'OMS). La découverte de la mutation de JAK2

modifie substantiellement dette approche. Ce bouleversement était prévisible en raison du chevauchement des caractères biologiques d'une maladie à l'autre, et de l'absence de recoupement entre ces critères et les limites nosologiques des trois SMP Ph négatifs. Des travaux anatomopathologiques menés de manière indépendante aboutissent aux mêmes interrogations en décrivant des formes de début de PV et de SM empiétant sur les limites imparties aux TE. Tout en reconnaissant l'importance diagnostique de la mutation V617F de JAK2, il est sûrement prématuré de lui reconnaître une signification pronostique ou d'en tirer des conclusions à visée thérapeutique. A n'en pas douter, d'autres mutations devraient dans l'avenir contribuer à une meilleure compréhension physiopathologique des diverses formes de TE et orienter la définition de nouvelles cibles thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Murphy S., Peterson P., Illand H., Lazlo J. — Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia : a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin. in Hematol.,* 1997, *34*, 29-39.

[2] James C., Ugo V., Le Couedic J.P., *et al.* — A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia Vera. *Nature,* 2005, *434*, 144-148.

[3] Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. *et al.* — A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.,* 2005, *352*, 1779-1790.

[4] Baxter J., Scott L.M., Campbell P.J. *et al* — Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*, 2005, *365*, 1054-1061.

[5] Lévine R.L., Wadleigh M., Cools *et al.* — Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer. Cell,* 2005, *7*, 387-397.

[6] Kaushansky K.A. — On the molecular origins of the chronic myeloproliferative disorders : it all makes sense. *Blood,* 2005, *105*, 4187-4190.

[7] Mossuz P. Groupe d'études multicentriques des syndromes Myéloprolifératifs (GEMSMP) — Influence of the assays of endogenous colony formation and serum erythropoietin on the diagnosis of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2006, *32*, 246-50.

[8] Kralovics R., Buser S.A., Teo S.S., Coers J., Tichelli A., Skoda R. — Comparison of molecular markers in a cohort of patients with chronic myeloproliferative disorders. *Blood,* 2003, *102*, 1869-1871.

[9] Klippel S., Pahi H.L. — Molecular markers for the diagnosis of philadelphia chromosome negative myeloproliferative disorders. *Pathologie & Biologie,* 2004, *52*, 280-284.

[10] Horikawa Y., Matsumara I., Hashimoto K. *et al.* — Markedly reduced expression of platelet cmpl receptor in essential thrombocythemia. *Blood,* 1997, *90*, 4031-38.

[11] Li J., Xia Y., Kuter D.J. — The platelet megakaryocyte receptor number and function are markedly decreased in patients with essential thrombocythemia. *Br. J. Haematol.,* 2000, *111*, 943-63.

[12] Griesshammer M., Klippel S., Strunck E., Temerinac S., Mohr U., Heimpel H., Pahi H.L. — PRV1 mRNA expression discriminates two types of essential thrombocythemia. *Ann. Hematol.*, 2004, *83*, 364-70.

[13] Messinezy M., Westwood N.B., Elhemaidi I., Marsden J.T., Sherwood R.S., Pearson I.C. — Serum erythropoietin values in erythroses and in primary thrombocythaemia. *Brit. J. Haematol.,* 2002, *117*, 47-53.

[14] Georgili A., Buhr T., Buesche G., Kreft A., Choritz H. — Classification and staging of Phnegative myeloproliferative disorders by histopathology from bone marrow biopsies. *Leuk & Lymphoma,* 1996, *22* (suppl *1*), 15-29.

[15] Thiele J., Kvasnicka H.M. — Chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia : a comparative study of two classification systems (PVSG, WHO) on 839 patients. *Ann. Hematol.*, 2003, *82*, 148-152.

[16] Thiele J., Kvasnika H.M. — Clinicopathological criteria for differential diagnosis of thrombocythemias in various myeloproliferative disorders. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2006, *32*, 219-230.

[17] Chait Y., Condat B., Cazalshatem D. *et al.* — Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorders in patients with splanchnic thrombosis. *Br. J. Haematol.,* 2005,*129* , 553-560.

[18] Imbert M., Pierre R., Thiele J., Vardiman J.W., Brunning R.D., Flandrin G. — In Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours. — Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *Essential thrombocythaemia.* Lyon, France, IARC Press, 2001, 39-41.

[19] Campbell P.J., Scott L.M., Buck G. *et al.* — Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status : a prospective study. *Lancet,* 2005, *366*, 1945-1953.

[20] Campbell P.J., Green A.R. — Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program),* 2005, 201-208.

[21] Kondo T., Okabe M., Sanada M., *et al* — Familial essential thrombocythemia associated with onebase deletion in the 5untranslated region of the thrombopoietin gene. *Blood*, 1998, *96*, 1091-1096.

[22] Jelinek J., Oki Y., Gharibyan V., *et al.* — JAK2 mutation 1849G>T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphiachromosome negative CML and megakaryocytic leukemia. *Blood,* 2005, *106*, 3370-3373.

[23] Szpurka H., Tiu R., Murugesan *et al.* — Refractory anemia with ringed sideroblasts associted with marked thrombocytosis (RART), another myeloproliferative condition characterised by JAK2 V617F mutation. *Blood,* 2006, *108*, 217-381.

[24] Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., *et al.* — World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues : report of the Clinical Advisory Committee meetingAirlie House, Virginia. *J. Clin. Oncol.*, 1999, *17*, 3835-3849.

[25] El Kassar N., Hetet G., Brière J., Grandchamp B. — Clonality analysis of haematopoiesis in essential thrombocythemia : advantages of studying T-lymphocytes and platelets. *Blood,* 1997, *89*, 128-34.

[26] Harrsson C.N., Gale R.E., Machin S.J., Linch D.C. — A large proportion of patients with a diagnosis of essential thrombocythaemia do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. *Blood,* 1999, *93*, 417-24.

[27] Antonioli E., Guglielmmelli P., Pancrazzy A. *et al.* — Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia,* 2005, *19*, 1847-1849.

[28] Kiladjian J.J., Elkassar N., Cassinat B., *et al.* — Essential thrombocythemias without V617F JAK2 mutation are clonal hematopoietic stem cell disorders. *Leukemia*, 2006, *20*, 1181-3.

[29] Dobo I., Donnard M., Girodon F., *et al.* — Standardization and comparison of endogenous erythroid colony assays performed with bone marrow or blood progenitors for the diagnosis of polycythemia vera. *Hematol. J.*, 2004, *5*, 161-7.

[30] Messinezy M., Westwood N.B., Woodstock S.P., Strong R.M., Pearson T.C. — Low serum erythropoietin : a strong diagnostic criterion of primary polycythaemia even at normal haemoglobin levels. *Clin. Lab. Haematol.,* 1995, *17*, 217-220.

[31] Chiusolo P., La Barbera E.O., Laurenti L., *et al.* — Clonal hematopoiesis and risk of thrombosis in young female patient with essential thrombocythemia. *Experimental Hematology,* 2001, *29*, 670-676.

[32] Shih L.Y., Lin T.L., Lai C.L., *et al.* — Predictive values of Xchromosome inactivation patterns and clinicohematologic parameters for vascular complications in female patients with essential thrombocythemia. *Blood,* 2002, *100*, 1596-1601.

[33] Goerttler P.S., Steimle C., Marz E. *et al.* — The JAK2V617F mutation, PRV-1 overexpression and EEC formation define a similar cohort of MPD patients. *Blood,* 2005, *106*, 2862-2864.

[34] Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens, *et al.* — Philadelphia (Ph) chromosomepositive thrombocythemia without features of chronic myeloid leukemia in peripheral blood : natural history and diagnostic differentiation from Ph negative essential thrombocythemia. *Ann. Hematol.,* 2004, *83*, 504-512.

[35] Barosi G., Bordessoule D., Brière J., *et al.* — Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia : results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET). *Blood*, 2005, *106*, 2849-2853.

[36] Thiele J., Kvasnika H.M., Zankhovich R., Diehl V. — Relevance of bone marrow features in the differential diagnosis between essential thrombocythemia and early stage idiopathic myelofibrosis. *Haematologica*, 2000, *85*, 1126-1134.

[37] Passamonti F., Rumi E., Pietra D., et *al.* — Relation between JAK2 (V61 7F) mutation status, granulocyte activation, and constitutive mobilization of CD34+ cells into peripheral blood in myeloproliferative disorders. *Blood,* 2006, *107*, 3676-3682.

[38] Campbell P.J., Griesshammer M., Dohner K., *et al.* - V617F mutation in JAK2 is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis. *Blood,* 2006, *107*, 2098-2100.

[39] Rozman C., Giralt M., Feliu E. — Life expectancy of patients with chronic myeloproliferative disorders. *Cancer,* 1991, *67*, 2658-63.

[40] Passamonti F., Rumi E., Pungolino E., *et al.* Life expectancy and prognostic factors for survival in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am. J. Med.,* 2004, *117*, 755-761.

[41] Bazzan M., Tamponi G., Schinco P., *et al.* — Thrombosisfree survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. *Ann. Hematol.,* 1999, *78*, 539-543.

[42] Tefferi A., Fonseca R., Pereira D.L., Hoagland H.C. — A long term retospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo. Clin. Proc.,* 2001, *76*, 22-28.

[43] Jantunen R., Juvonen E., Ikkala E., Oksanen K., Antilla P., Ruutu T. — Development of erythrocytosis in the course of essential thrombocythemia. *Ann. Hematol.,* 1999, *78*, 219-222.

[44] Le Boussekerdiles M.C., Martyre M.C. — Dual implication of fibrogenic cytokines in the pathogenesis of fibrosis and myeloproliferation in myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Ann. Hematol.,* 1999, *78*, 362-371

[45] Cervantes F., Alvarezlarran A., Talarn C., Gomez M,, Montserrat E. — Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythaemia : actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br. J. Haematol.,* 2002, *118*, 786-90.

[46] Anderson P.O., Ridell B., Wadenvik H., Kutti J. — Leukemic transformation of essential thrombocythemia without previous cytoreductive treatment. *Ann. Hematol.,* 2000, *79*, 40-42.

[47] Shibata K., Shimamoto Y., Suga K., Sano M., Matsuzaki M. — Essential thrombocythemia terminating in acute leukemia with minimal myeloid differentiation : a bref review of recent literature. *Acta Haematol.,* 1994, *91*, 84-88.

[48] Sterkers Y., Preudhomme C., Lai J.L, *et al.* — Acute leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea : high proportion of cases with 17p deletion. *Blood,* 1998, *91*, 616-622.

[49] Spivak J.L., Barosi G., Tognoni G. et *al.* — Chronic myeloproliferative disorders. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program),* 2003, 200-224.

[50] Finazzi G., Barbui T. — Treatment of essential thrombocythemia with special emphasis on leukemogenic risk. *Ann. Hematol.,* 1999, *78*, 389-392.

[51] Randi M.L., Fabris F., Girolami A. — Second malignancies in patients with essential thrombocythemia. *Br. J. Haematol.,* 2002, *116*, 293-294.

[52] Finazzi G., Ruggieri M., Rodeghiero F., Barbui T. — Second malignancies in patients with essential thrombocythemia treated with busulfan and hydroxyurea : long term follow up of a randomised clinical trial. *Br. J. Haematol.,* 2002, *116*, 924-924.

[53] Harrison C., Campbell P.J., Buck G. *et al.* — Hydroxyurea compared to Anagrelide in Highrisk essential thrombocythemia. *N. Engl. J. Med,*. 2005, *353*, 33-45.

[54] Nielsen I., Hasselbatch H.C. — Acute leukemia and myelodysplasia in patients with Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulphan. *Am. J. Hematol.,* 2003, *74*, 26-31

[55] Campbell P.J., Baxter E.J., Beer P.A., *et al.* — Mutation of JAK2 in the myeloproliferative disorders : timing, clonality studies, cytogenetic associations and role in leukemic transformation. *Blood,* 2006, *108*, 3548-3555.

[56] Najean Y., Rain J.D., for the French Polycythemia study group. — Treatment of polycythemia vera : the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood,* 1997, *90*, 3370-3379.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 549-567, séance du 20 mars 2007

COMMUNICATION

Localisations réno-aortiques de la maladie de Takayasu

Mots-Clés : Maladie de takayasu. Artere renale. Hypertension renovasculaire

Renal and aortic involvement in Takayasu's disease

Key-Words (Index Medicus) : Takayasu's Arteritis. Renal Artery. Hypertension, Renovascular.

Michel LACOMBE *

RÉSUMÉ

De 1972 à 2003, vingt-cinq patients (dix-sept femmes, huit hommes) porteurs d'une atteinte réno-aortique de la maladie de Takayasu ont été opérés. L'âge moyen était de 18,5 ± 11,2 ans. Tous ces patients avaient une hypertension artérielle sévère non contrôlée par le traitement médical. Dix-neuf avaient des lésions aortiques et rénales associées, six des lésions isolées de l'artère rénale, dix des lésions des artères digestives. L'angioplastie endo-luminale des artères rénales, tentée dans quatre cas, a été constamment suivie d'échec. Du fait de lésions bilatérales chez treize patients, le traitement chirurgical a comporté trente-huit gestes chirurgicaux (trois néphrectomies et trente-cinq réparations de l'artère rénale). Un pontage aortique a été effectué chez sept patients et la revascularisation d'autres artères viscérales chez quatre. Le suivi va de un à vingt ans (moyenne : cinq ans). Il n'y a pas eu de mortalité chirurgicale dans cette série. Trois thromboses post-opératoires sont survenues : rénale (N = 2), mésentérique (N = 1). Les résultats immédiats sur l'hypertension artérielle ont été une normalisation des chiffres de tension chez dix-huit patients (72 %), une amélioration chez quatre (16 %) et un échec avec tension inchangée chez trois (12 %). À terme, une évolution de la maladie a été observée chez onze patients (44 %) : quatre récidives de sténose de l'artère rénale, trois évolutions au niveau des troncs supra-aortiques, trois aggravations de lésions aortiques sans atteinte des rénales avec pontage prothétique chez un patient à trois ans, enfin, une atteinte coronaire (pontage chez un patient à huit ans et demi). À longue échéance, du fait des dégradations anatomiques secondaires ou tardives, les résultats du traitement chirurgical sur l'hypertension artérielle ont été les suivants : guérison chez quatorze patients (56 %), amélioration chez cinq (20 %), échec chez six (24 %).

---

* Service d'urgences, Hôpital Beaujon, 92118 Clichy Cedex

Tirés à part : Professeur Michel Lacombe, 49 rue Guersant 75017 — Paris
Article reçu le 6 décembre 2006, accepté le 12 février 2007.

SUMMARY

From 1972 to 2003, we surgically treated 25 patients (17 females) for aortic and renal complications of Takayasu's disease. Their mean age was 18.5 ± 11.2 years. Despite heavy medical treatment, all had severe uncontrollable hypertension. Nineteen patients had associated lesions of the aorta and renal arteries, 6 had isolated lesions of a renal artery, and 10 had lesions of the mesenteric arteries. Percutaneous transluminal angioplasty of the renal artery or arteries was attempted in four cases and was always unsuccessful. Thirteen patients with bilateral lesions underwent nephrectomy (three cases) and renal artery repair (35 cases). Aortic bypass was performed in 7 patients and revascularization of other visceral arteries in 4 patients. Follow-up ranges from 1 to 20 years (mean 5 years). There were no deaths. Three thromboses occurred post-operatively, two in a renal artery and one in the superior mesenteric artery. Immediately after the operation blood pressure normalized in 18 patients (72 %), was improved in 4 (16 %) and remained unchanged in 3 (12 %). The disease progressed in 11 patients (44 %), with four recurrent stenoses of renal arteries, 3 aggravations of aortic lesions (requiring an aortic bypass in one patient at three years), 3 aggravations of supraaortic artery involvement, and one case of coronary insufficiency requiring bypass at 8.5 years. Long term blood pressure normalized in 14 patients (56 %), was improved in 5 patients (20 %) and remained unchanged in 6 patients (24 %), owing mainly to secondary or late anatomical deterioration.

INTRODUCTION

En 1908, Takayasu, ophtalmologiste japonais, décrivit des anévrysmes artério-veineux avec anastomose en couronne péri-papillaire chez une femme de 21 ans [1]. La même année, Onishi observa des lésions semblables et signala leur association avec une abolition des pouls aux membres supérieurs. Les descriptions initiales de la maladie de Takayasu faisaient état uniquement d'atteintes des troncs artériels supra-aortiques mais les études ultérieures ont montré que la maladie pouvait atteindre la totalité de l'aorte et de ses branches. Les lésions des artères rénales et de l'aorte sont la cause majeure de l'hypertension artérielle chez ces patients. Elles sont retrouvées chez 40 à 60 % des patients explorés par angiographie [2-4]

Le traitement chirurgical de cette localisation particulière de la maladie, la possibilité de détériorations secondaires ou tardives des réparations artérielles liées à son évolution et l'étude des résultats à longue échéance de ces réparations justifient la présentation de notre série.

PATIENTS ET MÉTHODES

Population

De 1972 à 2003, vingt-cinq patients porteurs d'une atteinte rénale et/ou aortique de cette maladie ont été opérés. Il s'agissait de dix-sept femmes et huit hommes, âgés de

7 à 54 ans (moyenne : 18,5 ± 11,2). Leur origine géographique était la suivante : bassin méditerranéen (N = 8), Afrique noire (N = 2), Antilles (N = 2), Ile Maurice (N = 1), Portugal (N = 1), Extrême Orient (N = 1), France (N = 10).

Tous avaient une hypertension artérielle symptomatique avec, notamment, des céphalées et, chez une patiente, une encéphalopathie hypertensive sévère avec coma, régressive sous traitement médical. Cette hypertension n'était pas contrôlée malgré le traitement médical. Sous traitement, la moyenne de la pression artérielle de l'ensemble des patients était à 207,2 ± 27,9 mm Hg pour la pression systolique et à 115,4 ± 18,2 mm Hg pour la pression diastolique.

Trois patients avaient, au moment de leur prise en charge, une altération modérée de la fonction rénale. Les autres avaient une fonction rénale strictement normale.

Quatre avaient des symptômes dans le territoire des troncs supra-aortiques, notamment des signes de déficit circulatoire aux membres supérieurs.

Dix avaient une atteinte cardiaque (valvulopathie, atteinte coronaire, cardiopathie hypertensive éventuellement décompensée).

Aucun n'avait de troubles artériels aux membres inférieurs.

L'ensemble des données concernant cette série de patients figure sur le tableau 1.

Bilan pré-opératoire

Il a comporté :

— L'évaluation du retentissement de l'hypertension artérielle par l'exploration de l'état cardiaque (E.C.G., échocardiographie) et l'examen du fond d'œil,

— L'étude de la fonction rénale : dosages de créatininémie, mesure de la clairance de la créatinine.

— Des investigations vasculaires morphologiques : radiographies d'abdomen sans préparation à la recherche de calcifications artérielles, écho-Doppler, opacification vasculaire par aorto-artériographie classique ou, depuis 1982, angiographie numérisée par voie artérielle, tomodensitométrie abdominale sans et avec injection pour étudier les modifications de la paroi aortique et de l'atmosphère péri-aortique, scanner 3D et/ou angioIRM pour les cas les plus récents.

— La recherche d'un syndrome inflammatoire : mesure de la vitesse de sédimentation, dosages du fibrinogène, de la C réactive protéine, des fractions du complément.

— Le bilan de l'atteinte des autres territoires artériels : en dehors de l'atteinte aorto-rénale abdominale, l'exploration de l'aorte thoracique, des troncs supra-aortiques, des coronaires a été effectuée par écho-Doppler et éventuellement tomodensitométrie ou opacifications vasculaires spécifiques.

Tableau 1. — Tableau récapitulatif des patients avec leurs paramètres pré- et post-opératoires.

Patient N°, sexe, âge	TA pré-op (1)	Retentissement cardiaque	Retentissement nerveux	Créatininémie, Clairance créat	TA post-opprécoce	TA post-op éloignée
1. M, 22	200/120	0	F0 : stade II	80 µmol/l 113 ml/min	130/80 *	120/70 *
2. F, 19,5	230/140	0	FO : normal	75 µmol/l 115 ml/min	125/70	120/60
3. M, 7	200/110	0	FO : normal	60 µmol/l 120 ml/min	115/65	110/60
4. F, 15	230/130	0	Encéphalopathie avec coma	65 µmol/l 118 ml/min	140/75	110/65
5. F, 25	220/140	0	FO : stade II	85 µmol/l 115 ml/min	130/80	180/95 **
6. F, 19	230/100	0	FO : stade II	73 µmol/l 124 ml/min	160/90 **	220/130 **
7. M, 12,5	240/150	HVG	FO : normal	78 µmol/l 118 ml/min	140/85 *	130/75 *
8. F, 19	240/130	0	FO : stade II	80 µmol/l 120 ml/min	120/75	185/105
9. M, 17	180/110	HVG	FO : stade II	66 µmol/l 130 ml/min	100/60	110/65
10. M, 39	210/120	0	FO : stade III	180 µmol/l 45 ml/min	160/100 **	190/110 **
11. F, 54	230/120	0	FO : stade I	124 µmol/l 75 ml/min	140/ 70	130/65 *
12. F, 14,5	190/100	0	FO : normal	60 µmol/l 135 ml/min	110/70	110/60
13. M, 41	185/100	0	FO : stade II	130 µmol/l 70 ml/min	165/95 **	170/100 **
14. M, 13	175/95	0	FO : normal	70 µmol/l 130 ml/min	105/65	110/70
15. F, 18,5	220/120	IC et OAP (+ valves mitrale et aortique)	FO : stade II	85 µmol/l 105 ml/min	140/65 *	135/60 *
16. F, 7,5	240/130	HVG	FO : normal	75 µmol/l 118 ml/min	135/70 *	130/70 *
17. F, 13	175/100	0	FO : stade I	58 µmol/l 127 ml/min	110/60	118/57
18. F, 15	180/95	0	FO : stade II	56 µmol/l 130 ml/min	110/65	105/65
19. F, 7	185/100	HVG	FO : normal	63 µmol/l 125 ml/min	105/60	100/60
20. F, 19	210/130	0	FO : stade II	85 µmol/l 120 ml/min	125/70	120/60
21. F, 20	280/150	HVG	FO : stade III	90 µmol/l 115 ml/min	130/70	125/65
22. F, 16,5	185/100	HVG (+ valve mitrale)	FO : stade I	70 µmol/l 123 ml/min	120/75	160/90 **
23. F, 8	190/100	0	FO : normal	68 µmol/l 126 ml/min	115/60	110/55
24. F, 7	170/95	0	FO : stade I	72 µmol/l 120 ml/min	130/60	120/65
25. M, 14	180/100	0	FO : stade II	75 µmol/l 122 ml/min	125/70	130/70

(1) Les chiffres de TA pré-opératoire sont ceux observés sous traitement médical lourd.
* Les chiffres indiqués sont ceux observés sous traitement médical allégé (malades considérés comme améliorés)
** Échecs thérapeutiques : TA et traitement médical inchangés par rapport à l'état pré-opératoire.
TA : tension artérielle. FO : fond d'œil. HVG : hypertrophie ventriculaire gauche. IC : insuffisance cardiaque. OAP : œdème aigu du poumon.

Traitements pré-opératoires

Tous ces patients recevaient un traitement médical lourd qui contrôlait mal l'hypertension artérielle. Dix-huit d'entre eux avaient une trithérapie associant un diurétique, un beta-bloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion, les sept autres avaient une quadri-thérapie avec, en plus du traitement précédent, un inhibiteur calcique ou un anti-hypertenseur central.

Deux patients ont eu un traitement anti-tuberculeux en raison d'un antécédent d'atteinte pulmonaire : une tri-thérapie par isoniazide, rifampicine et éthambutol a été instituée pendant six mois à un an.

Quatre patients avaient un syndrome inflammatoire (myalgies, élévation de la vitesse de sédimentation ou de la CRP). Un traitement corticoïde par prednisone (1mg/kg/jour) a été institué. La durée du traitement a été de une à cinq semaines. L'intervention n'a été effectuée qu'après régression du syndrome inflammatoire (normalisation de la vitesse de sédimentation, baisse de la CRP au dessous de 12). Aucun des patients de cette série n'a eu de traitement immuno-suppresseur.

Enfin, quatre patients ont eu une tentative de dilatation endo-luminale des artères rénales avec un échec immédiat complet dans tous les cas, l'aspect radiologique de la sténose restant inchangé au contrôle après angioplastie. La dilatation a été impossible malgré des pressions élevées de gonflage du ballonnet et même après utilisation du rotablator chez une patiente porteuse de calcifications aortiques massives (fig. 1). Par voie de conséquence, l'échec de l'angioplastie sur le contrôle de l'hypertension artérielle a été constant.

Traitement chirurgical

Du fait de la bilatéralité des lésions des artères rénales chez treize patients, le traitement chirurgical a comporté trente-huit gestes chirurgicaux soit trente-cinq réparations de l'artère rénale et trois néphrectomies. Les réparations ont été effectuées par chirurgie conventionnelle sur le rein en place dans vingt-quatre cas et par chirurgie extra-corporelle suivie de réimplantation du rein dans onze cas. Les techniques réparatrices utilisées figurent sur le tableau 2.

Un pontage aortique par prothèse a été fait chez sept patients. Chez un, il a été effectué préalablement à une réparation artérielle rénale, réalisée dans un second temps. Chez les six autres il a été fait simultanément à la revascularisation rénale. Enfin, chez deux de ces sept patients, une réparation de l'artère rénale opposée a été faite secondairement après pontage aortique et réparation artérielle rénale unilatérale.

Une revascularisation mésentérique a été associée à la revascularisation rénale chez quatre patients.

FIG. 1. — Radiographie d'abdomen sans préparation montrant des calcifications massives de l'aorte chez une jeune fille de 18 ans atteinte de maladie de Takayasu sévère.

Un substitut artériel rénal a été utilisé vingt fois. Chez ces sujets jeunes, l'autogreffe artérielle (le plus souvent, artère hypogastrique) a été préférée chaque fois que possible (dix-sept fois sur vingt).

Surveillance post-opératoire

Tous les patients ont eu un contrôle angiographique de leur(s) réparation(s) artérielle(s) avant leur sortie.

TABLEAU 2. — Techniques réparatrices de l'artère rénale

Réimplantation aortique				
— directe (dans une prothèse aortique)			5	17
— indirecte par substitut artériel				
• autogreffe artérielle	9	12		
• autogreffe veineuse	2			
• mixte (prothèse + artère)	1			
Anastomoses splanchno-rénales				
— spléno-rénales			5	7
— hépato-rénales			2	
Chirurgie extra-corporelle avec réimplantation du rein				
• simple			3	11
• avec autogreffe artérielle			8	

Ultérieurement, la surveillance a été clinique et par écho-Doppler. Une opacification artérielle a été faite secondairement chez dix patients, notamment en cas de récidive de l'hypertension artérielle et chez les patients les plus jeunes afin d'étudier le devenir des réparations artérielles avec la croissance.

Le suivi des patients va de 1 à 18 ans (moyenne : 5 ans).

RÉSULTATS

Mortalité, morbidité

Aucune mortalité post-opératoire n'a été observée dans cette série.

Trois thromboses post-opératoires sont survenues : deux d'une artère rénale réparée entraînant la perte du rein et une d'une revascularisation mésentérique ; cette dernière thrombose est restée cliniquement muette du fait de la suppléance circulatoire digestive par une grosse arcade de Riolan.

Lésions observées

Chez six patients seulement (24 %), l'atteinte des artères rénales était isolée sans aucune autre localisation de la maladie au moment de la prise en charge chirurgicale.

Dix-neuf patients (76 %) présentaient des lésions multiples. A l'étage abdominal, des lésions de l'aorte étaient associées à l'atteinte des artères rénales et, chez dix patients, existait aussi une lésion des artères digestives (anévrysme, sténose ou obstruction), intéressant le plus souvent la mésentérique supérieure.

Six patients (24 %) avaient des atteintes des troncs supra-aortiques : sténoses, obstructions ou anévrysmes des axes huméro-sous-claviers et/ou carotidiens.

Six patients (24 %) avaient une ou plusieurs autres atteinte(s) : valvulopathie cardiaque mitrale et/ou aortique (N = 2), atteinte des artères pulmonaires (N = 2), malformation artério-veineuse médullaire (N = 1), coronarite (N = 2) ; l'atteinte coronarienne était stabilisée au moment de la prise en charge chirurgicale chez ces deux patients.

L'examen histologique des lésions artérielles a été effectué chez vingt patients (80 %). Les difficultés de dissection n'ont pas permis de prélèvement artériel chez les cinq autres patients. Cet examen a montré, dans la majorité des cas, des lésions essentiellement fibreuses souvent infiltrées de néo-vaisseaux et plus rarement des infiltrats inflammatoires lympho-plasmocytaires. Des adénopathies avec réaction inflammatoire ont été observées à plusieurs reprises au voisinage des vaisseaux, notamment de l'aorte.

Résultats anatomiques

Les contrôles angiographiques post-opératoires immédiats ont tous montré un bon résultat anatomique, en dehors des trois thromboses signalées plus haut.

L'évolution de la maladie a entraîné une dégradation secondaire ou tardive des réparations artérielles rénales chez quatre patients (16 %). Ceux-ci ont eu, au cours de la première année, une récidive de sténose d'une artère rénale après réimplantation de celle-ci dans l'aorte. Elle était due soit à une atteinte de l'artère rénale réimplantée soit à l'aggravation de lésions de l'aorte, peu marquées au moment de l'intervention. Deux de ces patients n'ont pas été réopérés car la sténose récidivée n'était pas très serrée, les deux autres ont été réopérés après tentative infructueuse de dilatation endo-luminale. Une réparation itérative par prothèse en PTFE a été effectuée chez eux. Une nouvelle récidive de sténose est survenue chez un des deux patients.

Évolution de la tension artérielle

Avant l'intervention, tous ces patients avaient une hypertension sévère qui s'accompagnait d'un retentissement cardiaque important chez sept (28 %) sous forme d'une cardiopathie hypertensive avec hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie dilatée, et épisodes d'œdème aigu du poumon, parfois révélateurs. Cette cardiopathie hypertensive était majorée chez deux patients par une lésion valvulaire associée (mitrale chez un, mitro-aortique chez l'autre).

TABLEAU 3. — Valeur des chiffres de tension artérielle avant et à long terme après l'opération

Patients	TA pré-opératoire *	TA post-opératoire éloignée *
Série globale (N = 25)	207,2 ± 27,9 / 115,4 ± 18,2	133,9 ± 31,5 / 74,3 ± 19,5
Patients guéris (N = 14)	198,2 ± 30,4 / 111,07 ± 18,5	114,5 ± 8,5 / 62,6 ± 4,5
Patients améliorés (N = 5)	226 ± 16,7 / 128 ± 13	129 ± 5,4 / 68 ± 5,7
Patients inchangés (N = 6)	211,6 ± 22,9 / 113,3 ± 16,3	184,1 ± 20,6 / 105 ± 14,1

* Les chiffres indiqués sont les valeurs moyennes et l'écart-type

L'évolution post-opératoire immédiate s'est faite vers la normalisation complète des chiffres de tension artérielle chez dix-huit patients (72 %) qui n'ont ni régime ni traitement particulier et une amélioration de l'équilibre tensionnel chez quatre autres (16 %), pour qui le traitement anti-hypertenseur a pu être allégé de façon très importante et réduit à une bithérapie voire une simple monothérapie. Enfin, chez trois patients (12 %), un échec avec persistance sans changement de l'hypertension artérielle a été observé.

À distance, la dégradation des résultats anatomiques s'est accompagnée d'une altération parallèle des résultats sur l'évolution de la maladie hypertensive : le pourcentage de guérisons a baissé de 72 à 56 % (N = 14), celui des améliorations est passé de 16 à 20 % (N = 5), celui des échecs a doublé, à 24 % (N = 6).

Les chiffres de tension artérielle avant et à long terme après l'opération sont indiqués sur le tableau 3.

Évolution de la fonction rénale

Vingt-deux patients avaient une fonction rénale normale avant l'intervention et celle-ci est restée normale pendant toute la durée du suivi (tableau 1).

Trois patients avaient une altération de la fonction rénale au moment de leur prise en charge chirurgicale. Cette altération était modérée deux fois : créatininémie respectivement à 124 et 130 μmol/l pour des clairances à 75 et 70 ml/min. Elle était un peu plus marquée chez le dernier patient avec une créatininémie à 180 μmol/l et une clairance à 45 ml/min. Après l'intervention, une seule normalisation de la fonction rénale a été observée après revascularisation d'un rein unique porteur d'une sténose serrée. Les deux autres patients ont conservé une fonction rénale stable au cours de leur suivi (tableau 1).

Évolution de la maladie artérielle

Outre les récidives de sténoses des artères rénales signalées ci-dessus et responsables de la réapparition de l'hypertension artérielle, une évolution s'est produite dans d'autres territoires chez sept patients (28 %).

Chez trois (12 %), une aggravation des lésions de l'aorte sans atteinte des artères rénales réparées est apparue. Pour l'un d'eux, elle a nécessité la réalisation d'un pontage aortique, trois ans après la réparation artérielle rénale.

Chez trois (12 %), des troubles sont apparus ou se sont aggravés au niveau des troncs supra-aortiques. Deux ont développé une sténose carotidienne et n'ont pas été opérés. Un a eu une thrombose de l'artère humérale avec deux tentatives successives de revascularisation chirurgicale de cette artère et évolution finale vers la thrombose définitive.

Chez un des deux patients atteints de coronaropathie (4 %), un syndrome de menace coronarien est survenu à huit ans et demi et a nécessité un pontage coronarien en urgence. Les investigations vasculaires effectuées à cette occasion ont montré la bonne qualité de la réparation artérielle rénale ancienne.

DISCUSSION

La maladie de Takayasu est une artériopathie inflammatoire granulomateuse à cellules géantes. Sa répartition est ubiquitaire avec de grands foyers japonais, indiens, mexicains et africains. L'origine géographique de nos patients était très variée avec une prédominance de pays du bassin méditerranéen (Maghreb, Proche-Orient, Turquie), les français de souche étant loin d'être épargnés.

La pathogénie de la maladie est incertaine.

Une origine infectieuse a été évoquée. L'hypothèse d'une infection streptococcique basée sur l'existence d'arthralgies et d'un taux élevé d'anticorps anti-streptolysines [5, 6] a été abandonnée. Le rôle de la tuberculose a été incriminé car une tuberculose active est plus fréquente chez les patients atteints d'artérite de Takayasu que dans la population générale [7]. A tout le moins, leurs antécédents tuberculeux sont fréquents : plus de 26 % des cas pour Nakao et *al.* [6], 48 % pour Lupi-Herrera et *al.* [5], 31 % pour Fiessinger et coll. [8]. Mais, il n'a jamais été mis en évidence de bacille de Koch ou de nécrose caséeuse à l'examen des lésions artérielles et la relation de cause à effet entre les deux affections n'a pas été formellement démontrée. Il se peut que les agents infectieux éventuels entraînent une artérite spécifique, proche de l'artérite de Takayasu, mais distincte de celle-ci.

L'origine immunitaire repose sur l'association possible de la maladie à des affections dysimmunitaires (lupus, maladie de Crohn, spondylarthrite ankylosante, thyroïdite de Hashimoto, maladie de Stil). La maladie de Crohn y paraît cent fois plus fréquente que dans la population générale [9]. Et l'association d'une spondylarthrite ankylosante à une artérite de Takayasu n'est pas une simple coïncidence [10]. Maladie de Crohn et spondylarthrite peuvent être associées et semblent partager une étiologie commune, les antigènes bactériens des germes intestinaux pouvant jouer un rôle pathogène sur les articulations ; elles partagent aussi une prédisposition génétique attestée par leur survenue dans les mêmes familles et par l'antigène

HLA-B27 commun aux deux maladies. Ces associations font considérer actuellement la maladie de Takayasu comme une maladie auto-immune [11, 12]. Une action pathogène des agents infectieux sur le système artériel peut être évoquée ; elle pourrait être liée à un mécanisme immunitaire, les antigènes bactériens déclenchant une réaction d'hypersensibilité au niveau de la paroi artérielle.

Une prédisposition génétique est possible du fait de la répartition régionale et ethnique de la maladie. L'étude du système HLA a retrouvé une association fréquente avec les antigènes HLA-B52 et HLA-B39 [13] ainsi qu'avec des antigènes de classe II (DRB1-1502 et DPBI-0901) au Japon, avec les antigènes HLA B5 en Inde et avec les antigènes HLA DR 4 et MB 3 aux Etats-Unis. La répartition différente des antigènes HLA dans les diverses ethnies atteintes suggère une origine polygénique de la maladie. Le mécanisme de la susceptibilité génétique à la maladie reste à déterminer.

Les lésions artérielles sont très variables d'un patient à l'autre car la maladie peut toucher l'ensemble du système artériel.

L'atteinte des artères rénales peut être isolée, sans anomalie aortique radiologiquement visible. Le plus souvent, la sténose rénale est longue, commençant dès l'origine du vaisseau et intéressant la majeure partie de la longueur de l'artère. Cette atteinte est la cause essentielle de l'hypertension artérielle au cours de la maladie [12].

L'atteinte de l'aorte abdominale et/ou thoracique est fréquente. Elle s'associe souvent à des lésions des artères rénales et cette association est observée chez, pratiquement la moitié des patients atteints de maladie de Takayasu [2-4]. L'extension de la maladie en hauteur et son siège sont variables d'un patient à l'autre ainsi que la sévérité des lésions de l'aorte : tous les intermédiaires peuvent être observés entre les lésions discrètes qui altèrent peu l'image radiographique de l'aorte et les mutilations sévères de sa paroi (fig. 1 et 2).

Une atteinte des artères digestives est fréquemment associée (40 % de nos patients) aux lésions rénales et aortiques, les lésions prédominant sur l'artère mésentérique supérieure. Habituellement, les obstructions n'ont pas de traduction clinique du fait de la suppléance circulatoire par le développement de l'arcade de Riolan.

Les lésions à distance sont de siège très divers avec une prédominance au niveau des axes carotido-sous-claviers.

Les circonstances de découverte sont représentées essentiellement par l'hypertension artérielle. En règle générale, celle-ci est symptomatique, avec fréquemment des céphalées. Elle est sévère avec, dans plus de la moitié des cas, des chiffres de pression systolique supérieurs à 200 mmHg, malgré le traitement médical. Elle peut être masquée par les lésions de sténose ou d'obstruction des axes sous-claviers et axillaires rendant sa mesure précise impossible aux membres supérieurs et même aux membres inférieurs en cas de sténose aortique serrée.

L'hypertension s'accompagne souvent d'un retentissement neurologique ou cardiaque. Ce dernier constitue un risque à prendre en compte pour l'indication chirurgi-

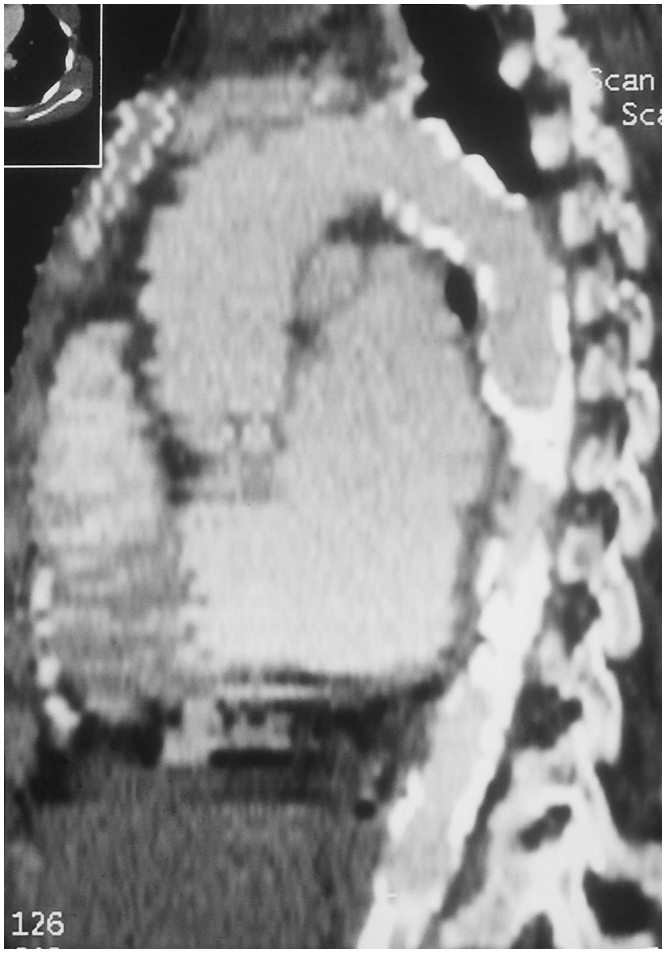


Fig. 2. — Reconstruction par scanner 3 D de l'aorte thoracique de la même patiente que figure 1, montrant l'extension des calcifications à toute la hauteur de l'aorte thoracique descendante.

cale. Il est dû à la gravité de la maladie hypertensive et à l'association possible de lésions coronariennes ou valvulaires liées à la maladie. Les complications neurologiques ou cardiaques peuvent être révélatrices.

Par contre, les lésions de l'aorte, mêmes importantes, n'entraînent pas, en général, de signes de déficit circulatoire des membres inférieurs du fait de la suppléance par la circulation collatérale et notamment par une arcade de Riolan généralement très développée. Celle-ci explique que l'atteinte des troncs artériels digestifs reste cliniquement silencieuse.

Les critères diagnostiques de la maladie, en l'absence de preuve histologique, varient selon les équipes. Les plus constamment pris en compte sont :

— l'âge jeune des patients, en règle générale, inférieur ou égal à 40 ans,
— leur provenance d'un pays d'endémie,
— l'absence de facteur de risque vasculaire chez les sujets atteints,
— l'existence d'un syndrome inflammatoire,
— l'association d'une maladie systémique,
— la multiplicité des atteintes artérielles dans différents territoires, et notamment, l'atteinte des troncs supra-aortiques, avec des symptômes au niveau des membres supérieurs ou du système nerveux, et l'atteinte des artères pulmonaires,
— l'épaississement des parois artérielles à l'échographie ou au scanner et l'aspect des lésions artérielles à l'angiographie.

L'évolution spontanée de la maladie est dominée par l'hypertension artérielle qui est directement responsable de la plupart des décès par complication neurologique ou insuffisance cardiaque. Une étude autopsique de seize cas [15] a montré que l'hypertension était présente chez quatorze de ces sujets (87 %) : l'âge moyen des décès était de 19,5 ans et l'hypertension était responsable de la moitié de ceux-ci par hémorragie cérébrale, insuffisance cardiaque ou encéphalopathie. Dans l'étude de Teoh et *al.* [14], cinq sur neuf des patients traités médicalement dont l'hypertension n'était pas contrôlée sont décédés de causes directement imputables à celle-ci. Les séries de Lagneau *et coll.* [16], de Takagi et *al.* [17] font état d'une mortalité de 13 %, celle de Ishikawa [18] d'une mortalité de 16 %. Dans la classification clinique de ce dernier auteur [18], l'hypertension fait partie des facteurs de mauvais pronostic. Chez l'enfant hypertendu, le pronostic est plus péjoratif encore avec une mortalité à cinq ans de 35 % [19]. Il s'agit souvent de formes très évolutives avec syndrome inflammatoire actif et atteintes artérielles multiples mais la précocité de mise en œuvre du traitement corticoïde peut améliorer le pronostic vital.

Le traitement par angioplastie a été un échec chez tous nos patients où ce geste a été tenté. La longueur du rétrécissement de l'artère rénale, la constance d'une fibrose importante, artérielle et péri-artérielle, constatée opératoirement, et, chez un patient, l'existence de calcifications massives de l'aorte expliquent l'inefficacité de ce mode de traitement dans notre série.

Les publications de la littérature font état d'assez nombreuses tentatives d'angioplastie. La plupart des publications insistent sur les difficultés techniques de ce geste et la possibilité de complications : outre les complications classiques (spasme artériel, hématome au point de ponction, embolies, dissection de l'artère dilatée) observées dans 10 à 15 % des cas, une observation de rupture de la veine rénale lors d'une angioplastie de l'artère a été rapportée [20]. Le pourcentage de succès techniques immédiats est voisin de 85 % dans toutes les séries [21-23] mais, fréquemment, persistent des sténoses résiduelles de 15 à 30 % [23, 24] considérées néanmoins par les opérateurs comme des succès techniques. La réponse tensionnelle immédiate est favorable chez 75 % des patients environ mais le taux de re-sténose, entraînant la

récidive de l'hypertension artérielle, à moyen terme va de 15 à 25 % selon les séries ; Fava et *al.* [25] n'ont que 33 % de perméabilité à cinq ans. Les facteurs qui semblent favoriser la survenue d'une re-sténose sont : le sexe masculin, les sténoses commençant à l'ostium rénal, les sténoses longues, la persistance d'une sténose résiduelle d'au moins 20 % après angioplastie. Les résultats sont donc moins favorables que pour les dysplasies ou l'athérome au prix de difficultés plus grandes et de complications plus fréquentes. Les indications de l'angioplastie doivent donc être sélectives.

Le traitement chirurgical est motivé par la sévérité de l'hypertension artérielle dont les patients sont porteurs, par l'inefficacité du traitement anti-hypertenseur et par l'échec des tentatives d'angioplastie endo-luminale.

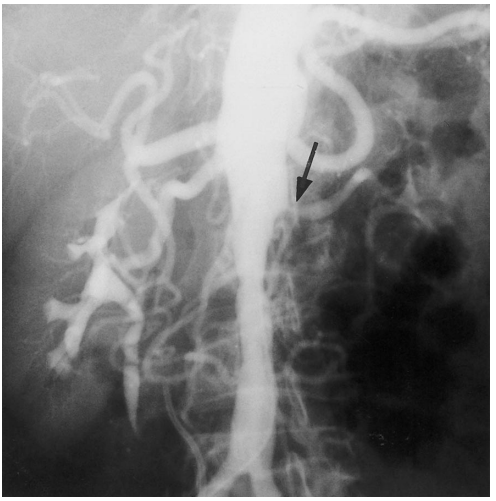
L'existence d'un syndrome inflammatoire actif nécessite un traitement préopératoire par les corticoïdes jusqu'à normalisation des tests de l'inflammation et notamment de la vitesse de sédimentation. Un délai de plusieurs semaines est parfois nécessaire pour la disparition du syndrome inflammatoire mais une intervention rapide peut être indiquée si l'hypertension artérielle paraît menaçante. L'intensité du syndrome inflammatoire serait un facteur de mauvais pronostic selon Nakao et *al.* [6] mais un traitement anti-inflammatoire intense et précoce semble améliorer le pronostic [8].

La réparation artérielle rénale est le traitement de choix. Elle fait appel aux techniques réparatrices classiques mais la complexité des lésions vasculaires et les difficultés de dissection des vaisseaux liées à la fibrose et à l'hypervascularisation locale peuvent conduire à une réparation extra-corporelle : onze cas sur trente-cinq (31 %) dans notre série. La longueur des sténoses des artères rénales nécessite habituellement l'utilisation d'un matériau de substitution.

La réparation artérielle rénale peut être associée à un pontage aortique (sept patients de notre série), à une revascularisation mésentérique (quatre patients de notre série). Nombre de lésions aortiques n'ayant pas de retentissement hémodynamique au niveau des membres inférieurs, le pontage doit être réservé aux lésions très mutilantes du vaisseau (fig. 3). Nous avons récusé pour un pontage aortique les enfants âgés de moins de huit ans (N = 5) en raison de l'aléa du changement éventuel d'une prothèse devenue trop petite avec la croissance.

Les résultats sur l'équilibre tensionnel sont très favorables car ces patients ont une ischémie rénale importante responsable d'une hypertension réno-vasculaire sévère et le rétablissement d'une vascularisation rénale normale influence de façon décisive l'évolution de la tension artérielle. Toutes les séries importantes de la littérature [12, 14, 16, 26, 27] font état d'au moins 80 % de guérison ou d'amélioration de l'hypertension artérielle après reconstruction artérielle rénale chirurgicale.

Mais une évolution de la maladie peut se produire au niveau aortico-rénal, responsable de sténoses itératives et de récidive de l'hypertension artérielle après chirurgie reconstructrice [17, 26]. Lorsque la resténose est très serrée, une réintervention s'impose mais le risque de récidive est majoré. Le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale est, par contre, peu élevé : une étude épidémiologique effectuée au



3A

3B

Fig. 3. — Maladie de Takayasu à localisation réno-aortique chez une femme de 54 ans :

3 A : avant intervention, sténose de l'aorte abdominale aggravée rapidement, sténose de l'artère rénale gauche (flèche). L'artère rénale droite naît au dessus du segment rétréci de l'aorte et n'est pas sténosée.

3 B : résultat après pontage aorto-bi-iliaque et réimplantation de l'artère rénale gauche dans la prothèse (flèche). Guérison de l'hypertension artérielle. L'évolution des lésions aortiques s'est faite vers la thrombose de l'aorte terminale.

Japon [4] a mis en évidence une insuffisance rénale chez 11 % des patients ayant une artérite de Takayasu, la fréquence de l'atteinte de la fonction rénale augmentant avec l'âge.

L'évolution peut aussi se produire dans d'autres territoires artériels : troncs supra-aortiques, artères coronaires, chacune de ces atteintes pouvant nécessiter un geste chirurgical pour son propre compte.

Enfin, chez la femme, la maladie de Takayasu ne contre-indique pas formellement la grossesse sous réserve d'une surveillance étroite et d'un contrôle strict de la pression artérielle. Une de nos patientes a accouché normalement six ans après une revascularisation rénale bilatérale, malgré une réintervention, à un an, pour sténose artérielle rénale itérative. La série de Takagi et *al.* [17] fait état de six accouchements normaux sur vingt-huit femmes opérées.

CONCLUSION

Le traitement chirurgical des lésions réno-aortiques de la maladie de Takayasu est indiqué lorsqu'existe une hypertension artérielle sévère non contrôlée par un traitement médical lourd. L'évolution spontanée chez les patients hypertendus est, en effet, grevée d'une mortalité non négligeable. Le rétablissement de la vascularisation rénale normale est le traitement de choix L'avenir de ces opérés est obéré par l'évolution de la maladie soit localement soit à distance, ce qui peut nécessiter des interventions multiples et successives. Les indications chirurgicales doivent donc être soigneusement pesées. La fréquence des dégradations tardives et l'atteinte possible d'autres territoires justifient un suivi très prolongé des patients.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Takayasu M.A. — A case with unusual changes of the central vessels in the retina. *Acta Soc. Ophtalmol. Jpn.,* 1908, *12*, 554-555.

[2] Sharma B.K., Sagar S., Singh A.P., Curi S. — Takayasu's arteritis in India. *Heart vessels,* 1992, *suppl. 7*, 37-43.

[3] Deyu Z., Ditun F., Lisheng L. — Takayasu's arteritis in China. *Heart vessels,* 1992, *suppl. 7*, 32-6.

[4] Koide K. — Takayasu's arteritis in Japan. *Heart vessels,* 1992, *suppl. 7,* 48-54.

[5] Lupi-Herrera E., Sanchez-Torres G., Marcushamer J., Mispireta J., Horwitz S., Vela J.E. — Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am. Heart J.*, 1977, *93,* 94-103.

[6] Nakao K., Ideda M., Nahtani H. — Takayasu's arteritis. Clinical report on eighty-four cases and immunological studies in seven cases. *Circulation,* 1967, *35,* 1141-55.

[7] Pantell R.H., Goodman B.W. — Takayasu's arteritis : the relationship with tuberculosis. *Pediatrics,* 1981, *67,* 84-8.

[8] Fiessinger J.N., Tawfik-Taher S., Capron L., Laurian C., Cormier J.M., Camilleri J.P. *et al.* — Maladie de Takayasu. Critères diagnostiques. *Nouv. Presse Méd.,* 1978, *7,* 639-642.

[9] Bletry O., Thiollet M., Gudmunson T., Becour B., Thomas D., Godeau P. — Maladie de Takayasu : aspects médicaux. In Kieffer E, Ed. *Chirurgie des artères rénales*. Paris, AERCV, 1993, 297-308.

[10] Cherin P., Bletry O., Ziza J.M., Kieffer E., Arfi S., Estrade G. *et al.* — Association spondylarthrite ankylosante et maladie de Takayasu. Trois nouveaux cas. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.,* 1990, *57,* 33-37.

[11] Chopra P., Datta R.K., Dasgupta A., Bhargava S. — Immunological studies in aortoarteritis. *Indian J. Med. Res.,* 1982, *76,* 436-43.

[12] Pokrovsky A.V., Sultanaliev T.A., Spiridonov A.A. — Surgical treatment of vasorenal hypertension in non-specific aorto-arteritis (Takayasu's disease). *J. Cardiovasc. Surg.,* 1983, *24*, 111-8.

[13] Kimura A., Kitamura H., Date Y., Numano F. — Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int. J. Cardiol.,* 1996, *54* suppl., 65-73.

[14] Teoh P.C., Tan L.K.A., Chia B.L. — Nonspecific aorto-arteritis in Singapore with special reference to hypertension. *Am. Heart. J.,* 1978, *95,* 683-90.

[15] Rose A.G., Sinclair-Smith C.C. — Takayasu's arteritis : a study of 16 autopsy cases. *Arch. Pathol. Lab. Med.,* 1980, *104,* 231-7.

[16] Lagneau P., Michel J.B., Vuong P.N. — Surgical treatment of Takayasu's disease. *Ann. Surg.,* 1987, *205,* 157-66.

[17] Takagi A., Tada Y., Sato O., Miyata T. — Surgical treatment for Takayasu's arteritis. A long-term follow-up study. *J. Cardiovasc. Surg.,* 1989, *30,* 553-8.

[18] Ishikawa K. — Natural history and classification of occlusive thromboaortopathy (Takayasu's disease). *Circulation,* 1978, *57,* 27-34.

[19] Morales E., Pineda C., Martinez-Lavin. — Takayasu's arteritis in children. *J. Rheumatol.,* 1991, *18,* 1081-4.

[20] Sharma S., Arya S., Mehta S.N., Talwar K.K., Rajani M. — Renal vein injury during percutaneous transluminal renal angioplasty in non-specific aortoarteritis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.,* 1993, *16,* 114-6.

[21] Tuagi S., Singh B., Kaul U.A., Arora R., Khalilullah M. — Balloon angioplasty for renovascular hypertension in Takayasu's disease. *Am. Heart J.,* 1993, *125,* 1386-93.

[22] Deyu Z., Lisheng L., Ruping D., Haiying W., Guozhang L. — Percutaneous transluminal renal angioplasty in aortoarteritis. *Int. J. Cardiol.,* 1998, *66*, suppl. 1, 205-11.

[23] Sharma S., Gupta H., Saxena A., Kothari S.S., Taneja K., Guleria S. *et al.* — Results of renal angioplasty in non-specific aortoarteritis (Takayasu disease). *J. Vasc. Interv. Radiol.,* 1998, *3,* 429-35.

[24] Min P.K., Park S., Jung J.H., Ko Y.G., Choi D., Jang Y. *et al.* — Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for occlusive arterial disease in patients with Takayasu's arteritis. *J. Endovasc. Ther.,* 2005, *12,* 28-34.

[25] Fava M.P., Faradori G.B., Garcia C.B., Cruz F.O., Aguilar J.G., Kramer A.S. *et al.* — Percutaneous transluminal angioplasty in patients with Takayasu arteritis : five-year experience. *J. Vasc. Interv. Radiol.,* 1993, *4,* 649-52.

[26] Kieffer E., Bertal A., Bahnini A., Chiche L., Warnier de Wailly G., Koskas F. *et al.* — Lésions des artères rénales au cours de la maladie de Takayasu. In Kieffer E. et Deray G., Eds. *Rein et chirurgie vasculaire*. Paris, AERCV, 2006, 211-26.

[27] Weaver F.A., Kumar S.R., Yellin A.E., Anderson S., Hood D.B., Rowe V.L. *et al.* Renal revascularization in Takayasu arteritis-induced renal artery stenosis. *J. Vasc. Surg.,* 2004, *39,* 749-57.

DISCUSSION

M. Pierre GODEAU

Cette importante série confirme la primauté de la chirurgie. Il faut souligner la difficulté du diagnostic d'HTA chez ces patients. L'évolutivité des lésions anatomiques n'est pas corrélée à la biologie et peut persister malgré la correction du syndrome inflammatoire. Ceci justifie une corticothérapie au long cours pour éviter l'apparition d'autres localisations. On recherche actuellement d'autres critères d'évolutivité. Il est possible que la tomographie par émission des positons apporte une réponse (PET scan). Elle est en cours d'évaluation. En avez-vous l'expérience ?

Je partage votre opinion concernant les difficultés du diagnostic d'hypertension artérielle chez ces patients. L'obstruction des artères des membres supérieurs et la lésion aortique masquent l'hypertension ce qui fait que celle-ci est souvent découverte à l'occasion de phénomènes liés à sa décompensation. Nos opérés n'ont pas eu systématiquement de traitement corticoïde au long cours mais uniquement en cas de syndrome inflammatoire avéré. Nous n'avons pas d'expérience du PET Scan chez ces patients.

M. Charles-Joël MENKÈS

Nous avons l'expérience d'une forme de diagnostic difficile : un homme, de trente ans, italien, adressé pour fièvre, syndrome inflammatoire et arthralgies intenses mais isolées. La maladie a été reconnue par la mise en évidence d'une dilatation du sinus de Valsalva et d'une atteinte de la mésentérique supérieure. Pour votre série, y avait-il des arthralgies révélatrices ? Les formes masculines avaient-elles une atteinte particulière du sinus de Valsalva ?

Quelques-uns de nos patients ont présenté des arthralgies : celles-ci n'étaient pas révélatrices mais s'associaient à un tableau clinique évocateur et à un syndrome inflammatoire actif. Nous n'avons pas observé d'atteinte du sinus de Valsalva dans cette série.

M. Jean NATALI

Comme tu l'as indiqué, le retentissement de l'HTA est essentiellement cardiaque et cérébral et l'insuffisance rénale apparaît peu sévère, comme cela est signalé dans la série de la Salpêtrière rapporté par E. Kieffer. Tous se passe donc comme si l'importance des lésions aortiques et rénales (en dehors de l'occlusion de ces derniers bien sûr) protégeait le parenchyme rénal et explique qu'après intervention et rétablissement d'un flux rénal satisfaisant, on observe un taux élevé des guérisons de l'HTA. As-tu eu l'occasion d'observer des cas de grossesse et accouchement dans ta série ?

Une de nos patientes a présenté une grossesse suivie d'un accouchement normal six ans après sa réparation artérielle rénale et malgré une récidive de sténose de l'artère rénale

avec réintervention un an après l'intervention initiale. Par ailleurs, la série de Takagi fait état de six femmes ayant eu des grossesses avec accouchements normaux sur vingt-huit opérées. La grossesse n'est donc pas contre-indiquée chez ces femmes sous réserve d'une surveillance étroite, notamment de la tension artérielle, au cours de la grossesse.

M. Louis AUQUIER

Y a-t-il eu, dans votre série, une association dans l'immédiat ou dans le suivi avec l'artère temporale ?

Dans notre série, aucun des opérés n'a présenté de lésion associée des artères temporales tant dans l'immédiat qu'à longue échéance.

M. Daniel LOISANCE

Votre expérience des localisations coronaires dans la maladie de Takayasu nous a surpris : ces formes sont rarement associées à des localisations rénales. Vous avez montré la rareté des localisations coronaires dans votre expérience. Pouvez-vous commenter cette curieuse absence de lésions pluri-focales ?

Une atteinte coronarienne n'a été observée que chez deux opérés de cette série, une portugaise et un marocain. La fréquence de l'atteinte coronarienne varie probablement selon les populations sujettes à la maladie. Une prédisposition génétique en est peut-être la cause : la variabilité des antigènes HLA retrouvée dans les différentes ethnies atteintes suggère une origine polygénique avec une symptomatologie différente selon l'antigène retrouvé dans la population en cause.

M. Hedi BENMAIZ

La maladie de Takayasu a, en commun avec la maladie de Behcet, la répartition géographique, le syndrome inflammatoire, l'absence d'une cause précitée et l'effet bénéfique de la corticothérapie. Chez une de nos patientes opérée, à l'âge de dix ans, d'une maladie de Takayasu avec sténose de l'artère, nous avons vu apparaître vingt ans plus tard, une maladie de Behcet typique. Ces deux faits amènent à poser la question : y a-t-il une relation entre ces deux pathologies. Ont-elles des causes communes ?

La pathogénie des deux affections est différente. Clairement, la maladie de Behcet est une affection génétique, congénitale alors que la maladie de Takayasu est une affection acquise inflammatoire auto-immune. Toutefois, la fréquence de cette dernière affection dans les populations du pourtour du bassin méditerranéen et notamment dans les pays du Maghreb rend plausible une association possible des deux affections, avec survenue, à terme, d'une artérite de Takayasu chez une patiente porteuse d'une maladie de Behcet.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 569-583, séance du 20 mars 2007

COMMUNICATION

Transplantation rénale chez l'enfant porteur d'une anomalie du bas appareil urinaire

Mots-clés : Transplantation renale. Enfant. Malformations urogenitales. Insuffisance rénale

Renal transplantation in children with lower urinary tract dysfunction

Key-words (Index Medicus) : Kidney transplantation. Child. Urogenital abnormalities. Renal insufficiency

Christine GRAPIN-DAGORNO*, Julia BOUBNOVA*, Tim ULINSKI**, Georges AUDRY*, Albert BENSMAN**

RÉSUMÉ

La transplantation rénale est le seul traitement de l'insuffisance rénale de l'enfant qui permette à ce dernier de retrouver une vie et une croissance normales. En cas d'anomalie du bas appareil urinaire, le risque est de voir récidiver l'insuffisance rénale en raison des perturbations urodynamiques. Afin d'isoler ce facteur, les auteurs comparent les résultats obtenus après greffe rénale en cas d'anomalie du bas appareil urinaire à ceux obtenus en cas d'anomalie du haut appareil urinaire, à l'exclusion de toute anomalie parenchymateuse susceptible de récidive. Depuis 1988, cent vingt-sept greffes rénales ont été réalisées sur cent dix-huit enfants. Dans dix-sept cas (groupe A), il existait une anomalie du bas appareil : valves de l'urètre postérieur (onze cas), vessie neurologique (quatre cas), exstrophie vésicale (un cas), Prune Belly (un cas), et dans dix-sept cas (groupe B) une anomalie du haut appareil : hypoplasie ou dysplasie (douze cas), jonction pyélourétérale bilatérale (trois cas), dysplasie multikystique bilatérale (deux cas). Dans le groupe A, cinq enfants ont eu une entérocystoplastie, et deux une urétérostomie cutanée. Dans neuf cas la transplantation a été réalisée sans intervention préalable. Les complications chirurgicales et infectieuses ont été colligées, ainsi que la survie du greffon et du malade. L'analyse statistique a utilisé le test de Mann-Whitney. Dans le groupe A, sept enfants ont eu une ou

* Chirurgie viscérale pédiatrique, Hôpital Armand-Trousseau 26, rue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris.

** Néphrologie pédiatrique, Hôpital Armand-Trousseau 26, rue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris.

Tirés à part : Professeur Christine Grapin-Dagorno, même adresse.

Article reçu le 9 janvier 2006, accepté le 15 mai 2006.

plusieurs complications urologiques : pyélonéphrites récidivantes (deux cas), abcès rénal (deux cas), dilatation du haut appareil urinaire (trois cas), lithiase (un cas), pyélonéphrite incrustante à Corynebactérie (un cas). Dans le groupe B, trois complications seulement sont survenues : pyélonéphrite aigue (deux cas), épididymite avec prostatite (un cas), mais la différence entre les groupes n'est pas significative (p=0,246). Dans le groupe A, la survie moyenne du greffon est de 5,29 ans et dans le groupe B de 5,97 ans. (p=0,76). La comparaison entre les deux groupes A et B ne montre aucune différence significative dans le taux de créatinine à un an (p=0,77), 5 ans (p=0,81), et actuelle (p=0,75). Il est possible de réaliser une transplantation rénale en cas d'anomalie du bas appareil urinaire chez l'enfant sans compromettre à court et moyen terme la fonction du greffon, la survie du greffon ni du malade.

SUMMARY

Lower urinary tract dysfunction can lead to renal failure, owing to chronic infection and hypertension resulting from incomplete bladder drainage. These complications can recur after grafting. We compared the outcome of renal transplantation between patients with lower urinary tract dysfunction (group A) and upper urinary tract dysfunction (group B). One hundred twenty-seven kidney transplants were performed in 118 children in our institution between November 1988 and October 2005. Thirty-four patients had urinary tract anomalies (17 in group A, 17 in group B). The disorders in group A included posterior urethral valves (11 cases), neurogenic bladder (4 cases), bladder extrophy (1 case), and the Prune-Belly syndrome (1 case). We reviewed infectious and surgical complications, patient and graft survival, and graft function based on serum creatinine levels at 1, 5 and 10 years. Statistical analysis was based on the Mann-Whitney test. In group A, 5 patients had augmented bladder, 2 had incontinent urinary conduit, and 1 was transplanted on a pre-existing cutaneous ureterostomy. In nine cases, transplantation was performed on the native bladder, with no preparation. Seven complications were noted in group A, consisting of recurrent pyelonephritis (2 cases), renal abscess (1 case), upper urinary tract dilation (3 cases), lithiasis (1 case), and urinary tract incrustation by Corynebacterium in the ureterocutaneous conduit (1 case). Three complications occurred in group B, consisting of acute pyelonephritis (2 cases) and urinary tract infection with prostatitis and epididymitis (1 case). Complications tended to be more frequent in group A, but the difference was not significant (p=0.246). Mean graft survival is 5.29 years in group A and 5.97 years in group B (p=0.76). There was no difference between the two groups as regards the serum creatinine level at 1 year (p=0.77 ; Mann-Whitney test), 5 years (p=0.81) or at the end of follow-up (p=0.75). These results suggest that renal transplantation is similarly feasible in children with upper and lower urinary tract dysfunction. Indeed, we found no significant difference between the groups in terms of patient survival or graft survival and function.

INTRODUCTION

Les anomalies urologiques sont à l'origine d'environ 25 % des cas d'insuffisance terminale de l'enfant [1]. Dans la moitié des cas il s'agit d'anomalies du bas appareil urinaire, principalement de valves de l'urètre postérieur (VUP) ou de vessies neurologiques.

Ces malades furent longtemps exclus de la transplantation rénale par crainte du retentissement rénal du dysfonctionnement vésical. Puis quelques auteurs montrèrent qu'il était possible de greffer ces malades, adultes ou enfants, avec un pronostic comparable à celui des autres insuffisants rénaux [2-12].

Nous rapportons notre expérience, à propos de dix-sept transplantations réalisées chez des enfants porteurs d'une anomalie du bas appareil urinaire, en comparant leur pronostic à celui des autres transplantations réalisées pour des anomalies du haut appareil.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cent dix huit enfants ont été greffés entre 1988 et 2005, pour un total de 127 greffes. Il s'agissait d'une première greffe dans 114 cas, d'une deuxième greffe dans 11 cas, et d'une troisième greffe dans 2 cas. Il existe une nette prédominance masculine : 84 garçons pour 118 patients (71 %). L'âge moyen au moment de la greffe est de 12,24 ± 4,73 ans (extrêmes : 1,47-22,43, médiane 13). Dans 7 cas la transplantation a été réalisée avec le rein d'un donneur vivant apparenté : père (3 cas) ou mère (4 cas). Dans 120 cas, le donneur était un donneur cadavérique sélectionné selon le typage HLA. L'âge moyen des donneurs est de 19,7 ans (2 ans à 57 ans, écart type : 13,2). La plus jeune malade de la série a été greffée avec un rein donné par son père, à l'âge de 18 mois alors qu'elle pesait dix kilos.

Dans 34 cas (31 enfants) (28 %) seule une anomalie urologique était à l'origine de l'insuffisance rénale. 83 % étaient des garçons : 14/17 garçons dans le groupe A et 16/17 garçons dans le groupe B. Dans 17 cas il s'agissait d'une anomalie du bas appareil (groupe A), dans 17 cas, d'une anomalie du haut appareil (groupe B)

Le groupe A comprenait 11 V.U.P., 4 vessies neurologiques, 1 exstrophie vésicale, et 1 syndrome de Prune-Belly. L'âge moyen au moment de la transplantation était de 14,16 ans.) . Aucun des malades porteurs de V.U.P. n'avait bénéficié de diagnostic anténatal, et de ce fait, l'âge moyen de résection des valves a été tardif (29 mois). Quatre malades avaient préalablement été traités par urétérostomie cutanée, et un malade par une vésicostomie.

Dans le groupe B on notait cas 12 cas d'hypoplasie/dysplasie et reflux primitif, 3 cas de jonction pyélourétérale bilatérale, 2 cas de dysplasie multikystique bilatérale. L'âge moyen au moment de la transplantation était de 13,42 ans : 14,59 ± 3,66 ans (extrêmes : 6,18-21,73) dans le groupe A, et de 12,9 ± 5,49 ans (extrêmes : 3,62-22,03) dans le groupe B.

Dans chaque groupe une greffe a été réalisée avec un donneur vivant apparenté.

La durée moyenne d'hémodialyse avant la greffe a été de 2,4 ans dans le groupe A et de 2,2 dans le groupe B. Cette durée moyenne était plus élevée que pour la série globale (1,71 ans).

Aucune différence significative n'existe entre les deux séries ; les deux groupes peuvent donc être comparés statistiquement.

Dans huit cas (1 exstrophie vésicale, 3 V.U.P., 4 vessies neurologiques) une préparation a été nécessaire avant la transplantation. Cinq malades (2 vessies neurologiques et 3 V.U.P.) ont eu une entérocystoplastie préservant la continence. Deux malades ont dû être traités par dérivation urinaire (une exstrophie vésicale non reconstruite, et un garçon porteur d'une vessie chez lequel les sondages intermittents étaient impossibles). Dans tous les cas la greffe a eu lieu plusieurs mois après la reconstruction vésicale ou la dérivation (35 mois en moyenne). Dans neuf cas (8 V.U.P. et 1 Prune-Belly) la transplantation a été réalisée sans intervention préalable.

Sept malades du groupe et un seul malade du groupe B ont eu une néphrectomie bilatérale avant la greffe.

Dans cette série, tous les malades ont été greffés selon la technique décrite par René Küss. En cas d'entérocystoplastie, l'uretère est réimplanté dans la vessie ou dans la paroi intestinale. Dans un cas, l'uretère a été réimplanté sur une dérivation : urétérostomie cutanée (1 cas), Bricker (1 cas). Une seule patiente avait recours au cathétérisme intermittent en raison d'une vessie neurologique. Ce dernier a été poursuivi avec succès après la greffe rénale. Sur le plan médical, le traitement immunosuppresseur a connu de nombreuses modifications au fil des ans : initialement, le traitement faisait appel aux corticoïdes et à l'Azathioprine (Imurel), puis à la ciclosporine. A l'heure actuelle, le protocole comprend l'association d'un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus), associé à du mycophénolate mofétil et des stéroïdes, ou à une association ciclosporine, sirolimus, stéroïdes. En cas de rejet aigu, on a recours aux bolus de stéroïdes ou d'anticorps antilymphocytaires : deux injections d'antirécepteurs à l'IL2 (basiliximab) pendant dix jours.

Les résultats ont été évalués sur la survenue de complications urologiques en rapport avec la maladie préexistante, sur la fonction du greffon (taux de créatinine sanguine), et sur la survie du greffon et du malade. La comparaison statistique des séries a utilisé le test de Mann-Whitney.

RÉSULTATS

Les complications urologiques (tableau nº 1)

Dans le groupe A, sur les 8 vessies reconstruites, 3 n'ont eu aucune complication, 5 ont eu une complication : PNA récidivantes (2 cas), abcès rénal (1 cas), dilatation du haut appareil par défaut de vidange vésicale (1 cas), sténose urétérale (1 cas)

Parmi les 9 malades greffés sur la vessie native, 7 n'ont eu aucune complication, 2 ont eu une complication : abcès rénal (1 cas) dilatation urétérale (1 cas).

Au total, 10 malades sur 17 (58 %) n'ont eu aucune complication chirurgicale, 7 malades ont eu une ou plusieurs complications chirurgicales.

Tableau nº 1 : complications urologiques

	GROUPE A : 17 CAS				GROUPE B : 17 CAS
Perte du greffon	5 (4 malades)				3
Décès du malade	2				0
Complications urologiques	Vessie reconstruite 8 cas			Vessie native 9 cas	3
	E.C. (5)	B (2)	U.C. (1)		
	3	1	1		
	5			2	
	7				

E.C. : entérocystoplastie
B : Bricker
U.C : urétérostomie cutanée

Les complications urologiques ont donc été plus fréquentes en cas de préparation à la greffe (5/8 malades) qu'en cas d'utilisation de la vessie native (2/9 malades), mais la différence n'est pas significative (p=0,12).

Dans le groupe B, la transplantation a toujours été réalisée sur la vessie native : 14 malades n'ont eu aucune complication (82.35 %), 3 malades ont eu une complication infectieuse : pyélonéphrite aigue (2 cas), épididymite avec prostatite (1 cas).

Les complications ont été plus fréquentes dans le groupe A, mais la différence n'est pas significative (p=0,246). Cette absence de significativité est à rapprocher du petit nombre de malades de la série.

La survie du malade et du greffon (tableau nº 2)

Dans le groupe A, 4 malades (5 greffes) ont perdu leur greffon : rejet vasculaire suraigu précoce (2 cas), rejet chronique (1 cas), arrêt de traitement (1 cas), sténose urétérale et pyélonéphrite incrustante (1 cas). Dans le groupe B, 3 malades ont perdu leur greffon : rejet suraigu (1 cas), thrombose artérielle (1 cas), arrêt de traitement (1 cas).

La durée de vie moyenne du greffon est de 5,29 ans dans le groupe A et de 5,97 ans dans le groupe B. Le recul moyen est de 6,31 ans dans le groupe A (0,4 à 12 ans) et de 5,97 ans (1,8 à 12,7 ans) dans le groupe B. Ces différences ne sont pas significatives (p=0,76)

Tous les greffons ont été suivis au moins 1 an, aussi bien dans le groupe A que dans le groupe B. A 1 an, le nombre de greffons fonctionnels était de 14 dans le groupe A et de 15 dans le groupe B.

Tableau nº 2 : survie du greffon et du malade

	GROUPE A	GROUPE B
Créatininémie 1 AN	166	127
Créatininémie 5 ANS	158	165
Créatininémie 10 ANS	112	150
Créatininémie ACTUELLE	165	161
Perte du greffon	5	3
DCD	2	0
Nombre greffons fonctionnels à 1 an	14/17	15/15
Nombre de greffons fonctionnels à 5 ans	10/12	7/8
Nombre de greffons fonctionnels à 10 ans	2/2	2/2
Recul moyen (années)	6.31	5.97

Douze greffons du groupe A, et 8 greffons du groupe B ont un recul supérieur à 5 ans. Dix greffons du groupe A et 7 du groupe B étaient fonctionnels à 5 ans.

Deux greffons de chaque groupe ont un recul supérieur à 10 ans. Dans chaque groupe ces deux greffons sont fonctionnels, sans insuffisance rénale.

La comparaison entre les deux groupes A et B ne montre aucune différence significative dans le taux de survie du greffon, ni dans le taux de créatinine à 1 an (p=0,77), 5 ans (p=0,81), et actuelle (p=0.75).

Deux malades du groupe A sont décédés, l'un à la suite d'un arrêt de traitement, l'autre à la suite d'un œdème aigu du poumon après retour en dialyse. Aucun malade du groupe B n'est décédé. Cette différence n'est pas significative.

Au total, bien que les complications urologiques soient plus fréquentes dans le groupe A que dans le groupe B, ces complications n'ont pas de retentissement significatif sur la fonction rénale, ni sur la survie des malades et des greffons dans cette série.

DISCUSSION

Les anomalies urologiques sont la cause la plus fréquente de l'insuffisance rénale terminale de l'enfant. Il s'agit essentiellement des VUP : 15 à 20 % des enfants porteurs de V.U.P. parviennent au stade de la dialyse à l'âge de 15 ans [8, 13]. Le mécanisme est multifactoriel : dysplasie congénitale, reflux persistant, et surtout anomalies définitives de la fonction vésicale (le « valve bladder syndrom » des anglo-saxons) [14]. Les vessies neurologiques conduisent beaucoup plus rarement à la dialyse : 3 % des cas désormais, alors que cette proportion était de l'ordre de 50 %

auparavant. Les anomalies congénitales enfin, sont beaucoup plus rares depuis le diagnostic anténatal.

La préparation à la greffe

Pour accueillir un greffon rénal, le bas appareil urinaire doit être de capacité suffisante, compliant, continent, facile à vidanger totalement, soit naturellement, soit par l'intermédiaire d'un cathétérisme intermittent. Il est indispensable que l'enfant et sa famille aient parfaitement maîtrisé cette technique, et soient en mesure de l'appliquer avant la greffe.

Il faut donc décider avant la greffe s'il est possible de greffer sur la vessie intacte, ou s'il est nécessaire de l'agrandir ou de la dériver. Une rétention chronique, une hyperactivité vésicale sont de mauvais pronostic, témoignant d'anomalies persistantes. L'étude urodynamique doit être systématique. En cas d'oligo-anurie, on peut s'aider de remplissages itératifs de la vessie. Une pression intravésicale supérieure à 40 cms H20 entraîne constamment des lésions tubulaires [15, 16]. Un défaut de compliance vésicale, des troubles mictionnels, des pressions de fuite supérieures à 40 cms d'H20, une paroi vésicale très remaniée et épaissie doivent faire poser l'indication d'un agrandissement ou d'une dérivation.

Il est préférable d'agrandir la vessie avant la transplantation, pour tester le montage [17-19], mais l'entérocystoplastie reste possible après la greffe [20, 21]. En cas d'anurie, il existe certains inconvénients : défaut d'ampliation de la nouvelle vessie, accumulation de mucus. On recommande dans ce cas la réalisation quotidienne de lavages vésicaux.

Le sphincter artificiel peut être utilisé en cas de greffe rénale, même chez l'enfant [37]. Nous n'avons pas cette expérience.

Une néphrectomie est nécessaire lorsqu'il existe une dilatation majeure des cavités pyélocalicielles, et/ou une infection chronique. Un reflux sur uretères fins, sans infections ne constitue pas une indication de néphrectomie. En cas d'hypertension artérielle difficile à équilibrer, une néphrectomie est réalisée avant la greffe (le plus souvent par coelioscopie), l'autre rein étant retiré pendant la greffe.

Les complications urologiques après la greffe

En cas d'anomalie du bas appareil urinaire, les complications urologiques sont plus fréquentes : fistules urinaires, hypersécrétion de mucus, lithiases, pyélonéphrites, sténoses urétérales sur Bricker, infections urinaires [22]. Ces dernières peuvent aboutir à la perte du greffon, voire au décès [23].

Les complications sont différentes selon le type de montage.

— Les dérivations cutanées non continentes (simples ou trans-intestinales) peuvent se compliquer de sténose urétérale [24], de fistules [12] et d'infections graves [6, 25]. Les pyélonéphrites incrustantes à Corynebactéries sont redoutables,

conduisant régulièrement à la perte du greffon. La survie du greffon à cinq ans (46 %) est moins bonne qu'en cas d'entérocystoplastie (78 %) [6]. Enfin, la qualité de vie est gravement compromise par l'incontinence, particulièrement chez l'enfant. Il est donc nécessaire, chaque fois que cela est possible, de recourir à des montages continents.

— Les gastrocystoplasties ont été abandonnées du fait du risque d'hématurie-dysurie [17, 26] ou de perforation [27].

— L'urétérocystoplastie est exceptionnellement réalisable [28].

— En pratique, on utilise l'intestin grêle ou le colon [29], avec le risque d'accumulation de mucus et d'obstruction urétrale [12], de lithiases [30, 31], d'acidose métabolique [17]. Des adénocarcinomes tardifs ont été décrits [32, 33]. Les infections urinaires sont fréquentes (70 %) [6], et potentiellement graves [23]. Elles justifient une antibio-prophylaxie prolongée. Elles sont favorisées par la mauvaise vidange du montage, et sont de ce fait plus fréquentes en cas de montage continent (68 %) qu'en cas de dérivation non continente (11 %) [34]. Trois de nos malades (deux entérocystoplasties et une dérivation selon Bricker) ont eu une complication infectieuse grave (pyélonéphrites récidivantes dans 2 cas, et abcès du rein conduisant à la perte du greffon dans un cas. La perforation d'une vessie agrandie est rare, mais particulièrement grave. Sa fréquence peut atteindre 10 % des cas [35, 36].

Le cathétérisme intermittent

Longtemps accusé de favoriser les infections, le cathétérisme intermittent se révèle en fait moins dangereux que l'urétérostomie cutanée. Si les infections urinaires sont effectivement fréquentes, elles sont également moins graves. Le cathétérisme intermittent peut être pratiqué par l'urètre, ou par l'intermédiaire d'un conduit selon Mitrofanoff [38]. Une de nos malades porteuse vidange sa vessie par cathétérisme intermittent après entérocystoplastie. Le recul est actuellement de treize ans, sans aucune complication.

Le pronostic

Chez l'adulte, le pronostic à dix ans est identique à celle d'une population ayant un bas appareil normal (86 %), ainsi que la survie du greffon (61 % en cas de vessie normale, 66 % en cas de vessie anormale) [25].

Chez l'enfant, le pronostic doit être interprété en fonction de l'âge (les résultats sont moins bons chez les enfants entre 0 et 2 ans), et également de l'origine du donneur : la survie à un an et cinq ans est respectivement de 91 % et 77 % en cas de donneur vivant, et de 81 % et 61 % en cas de rein de cadavre [39]. Les séries nord-américaines et scandinaves (où la proportion de donneurs vivants est plus importante) doivent être réinterprétées à la lumière de ce fait. La survie globale du greffon pour l'ensemble des greffes rénales à un an, et cinq ans est respectivement de 92,6 % et 83,2 % pour les greffes réalisées depuis 1996. Elle est légèrement meilleure que chez

l'adulte, où la survie du greffon pour la période la plus récente est de 90,8 % à un ans et de 79,7 % à cinq ans [40]. La survie globale du greffon à dix ans est de 57,8 % pour la période 1985-1995.

En cas d'anomalie du bas appareil urinaire, les premières séries rapportées faisaient état d'une moins bonne survie à long terme du greffon : 57 % à quatre ans en cas d'agrandissement vésical, et 62 % en cas de greffe sur vessie non reconstruite dans la série de Mac Gregor en 1986 [41], 40 % à cinq ans en cas de VUP en 1988 [42].

A l'heure actuelle, la prise en charge précoce du dysfonctionnement vésical parvient à gommer l'effet délétère qu'il représente pour le greffon [3, 17, 43] à condition que certaines conditions soient respectées : bas appareil urinaire de capacité suffisante, se laissant distendre à basse pression, continent, facile à vidanger sans résidu.

Fontaine [17] en 1998 à propos de 14 cas trouve une survie du greffon à cinq ans et dix ans respectivement de 84 et 73 %, ce qui est identique au pronostic du reste de la série. Capizzi en 2004 retrouve une survie du greffon de 82.4 % à huit ans sur une série de vessies reconstruites, identique à celle du reste de la série [44]. Warholm compare le devenir de transplantations réalisées sur des dérivations continentes ou non continentes à une série témoin présentant un bas appareil urinaire normal : la survie du greffon à cinq ans est identique dans les deux séries [45]. Enfin, en 2005, Mendizabal trouve une survie du greffon à un an et cinq ans comparable entre enfants porteurs ou non d'une anomalie du bas appareil urinaire [12].

Deux remarques doivent nuancer cette affirmation. En premier lieu, le taux de complications chirurgicales est plus important [46, 47]. Par ailleurs, l'avenir à long terme montre une dégradation tardive de la fonction rénale [9]. Chez l'adulte [25] on constate une dégradation rapide de la fonction du greffon après 10 ans d'évolution : la demi-vie du greffon est de quinze ans en cas d'anomalie du bas appareil urinaire, alors qu'elle est de 29 à 33 ans, dans le reste de la série. Enfin, la créatininémie est significativement plus basse lorsque la vessie est normale. [15]

Chez l'enfant, l'équipe de Necker [3, 48] a comparé 66 transplantations rénales sur V.U.P. à un groupe de 116 transplantés pour uropathies hautes : la survie du greffon est identique à cinq ans et à dix ans, mais la créatininémie augmente plus rapidement après dix ans dans le premier groupe.

Les lésions rénales rappellent celles de la « néphropathie du reflux » [49]. L'élévation permanente de la pression intravésicale après destruction des valves est le facteur pronostique majeur [50].

Dans notre série, le taux de complications chirurgicales et infectieuses est plus important dans le groupe « anomalies du bas appareil urinaire » que dans le groupe « anomalies du haut appareil urinaire » mais la différence n'est pas significative. La survie du greffon à un an, cinq ans et dix ans est identique dans les deux groupes.

L'exclusion, dans le groupe témoin, des malades porteurs de maladie néphrologique pouvant récidiver sur le greffon, rend plus significatif ce résultat. Le dysfonctionne-

ment vésical, s'il est correctement corrigé, ne modifie pas les résultats à dix ans de la greffe rénale chez l'enfant.

CONCLUSION

La transplantation rénale constitue le seul traitement acceptable de l'insuffisance rénale terminale de l'enfant lui permettant de retrouver une vie et une croissance normales.

La continence urinaire doit être préservée à tout prix. Même en cas d'anomalie du bas appareil, il est le plus souvent possible d'utiliser la vessie native, fût-ce au prix d'un agrandissement vésical, ou une dérivation continente. Les dérivations non continentes doivent être exceptionnelles, en raison de la lourdeur du handicap qu'elles induisent chez l'enfant.

Notre série montre que la survie des malades et des greffons à un an, cinq ans, et dix ans n'est pas significativement différente de celle des malades ayant un bas appareil urinaire normal, même si les complications chirurgicales sont plus fréquentes. La dégradation tardive de la fonction rénale après quinze ans, soulignée par certaines études, rend nécessaire une surveillance chirurgicale prolongée. Tous ces enfants, devenus adolescents, puis adultes, doivent bénéficier d'un suivi très rigoureux à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Warady B.A., Hebert D., Sullivan E.K., Alexander S.R, Téjani A. — Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr. Nephrol.*, 1997, *11* (1), 49-64.

[2] Beurton D., Vu P., Gonties D., Ewald N., Terdjman S., *et al* — Use of the intestinal graft in renal transplantation in children and adults. *J. Urol. (Paris)*, 1986, *92* (9), 605-10.

[3] Salomon L., Fontaine E., Gagnadoux M.F., Broyer M., Beurton D. — Posterior urethral valves : long-term renal function consequences after transplantation. *J. Urol.*, 1997, *157* (3), 992-5.

[4] Power R.E., O'Malley K.J., Khan M.S., Murphy D.M., Hickey D.P. — Renal transplantation in patients with an augmentation cystoplasty. *B.J.U. Int.*, 2000, *86* (1), 28-31.

[5] Salomon L., Fontaine E., Guest G., Gagnadoux M.F., Broyer M., *et al.* — Role of the bladder in delayed failure of kidney transplants in boys with posterior urethral valves. *J. Urol.*, 2000, *163*(4), 1282-5.

[6] Hatch D.A., Koyle M.A., Baskin L.S., Zaontz M.R., Burns M.W., *et al.* — Kidney transplantation in children with urinary diversion or bladder augmentation. *J. Urol.*, 2001, *165* (6 Pt 2), 2265-8.

[7] Power R.E., O'Malley K.J., Little D.M.,. Donovan M.G, Creagh T.A., *et al.* — Long-term followup of cadaveric renal transplantation in patients with spina bifida. *J. Urol.*, 2002, *167* (2 Pt 1), 477-9.

[8] Defoor W., Tackett L., Minevich E., Mcenery P., Kitchens D., *et al.* — Successful renal transplantation in children with posterior urethral valves. *J. Urol.*, 2003, *170* (6 Pt 1), 2402-4.

[9] Adams J., Mehls O., Wiesel M. — Pediatric renal transplantation and the dysfunctional bladder. *Transpl. Int.*, 2004, *17* (10), 596-602.

[10] Franc-Guimond J. Gonzalez R. — Renal transplantation in children with reconstructed bladders. *Transplantation*, 2004, *77* (7), 1116-20.

[11] Capizzi A., Zanon G.F., Zacchello G., Rigamonti W. — Kidney transplantation in children with reconstructed bladder. *Transplantation*, 2004, *77* (7), 1113-6.

[12] Mendizabal S., Estornell F., Zamora I., Sabater A., Ibarra F.G., *et al.* —Renal transplantation in children with severe bladder dysfunction. *J. Urol.*, 2005, *173* (1), 226-9.

[13] Smith L., Morris M., Wong W. — Renal transplantation in children ; the Auckland experience 1980-96. *N. Z. Med. J.*, 1997, *110* (1045), 202-4.

[14] Koff S.A., Mutabagani K.H., Jayanthi V.R. — The valve bladder syndrome : pathophysiology and treatment with nocturnal bladder emptying. *J. Urol.*, 2002, *167* (1), 291-7.

[15] McGuire E.J., Woodside J.R., Borden T.A., Weiss R.M. — Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J. Urol.*, 1981, *126* (2), 205-9.

[16] Houle A.M., Gilmour R.F., Churchill B.M., Gaumond M., Bissonnette B. — What volume can a child normally store in the bladder at a safe pressure ? *J. Urol.*, 1993, *149* (3), 561-4.

[17] Fontaine E., Gagnadoux M.F., Niaudet P., Broyer M., Beurton D. — Renal transplantation in children with augmentation cystoplasty : long-term results. *J. Urol.*, 1998, *159* (6), 2110-3.

[18] Zazagoza M.R., Ritchey M.L., Bloom D.A., McGuire E.J. — Enterocystoplasty in renal transplantation candidates : urodynamic evaluation and outcome. *J. Urol.*, 1993, *150* (5 Pt 1), 1463-6.

[19] Thomalla, J.V. — Augmentation of the bladder in preparation for renal transplantation. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1990, *170* (4), 349-52.

[20] Mcinerney P.D., Picramenos D., Koffman C.G., Mundy A.R. — Is cystoplasty a safe alternative to urinary diversion in patients requiring renal transplantation ? *Eur. Urol.*, 1995, *27* (2), 117-20.

[21] Serrano D.P., Flechner S.M., Modlin C.S., Wyner L.M., Novick A.C. — Transplantation into the long-term defunctionalized bladder. *J. Urol.*, 1996, *156* (3), 885-8.

[22] Mochon M., Kaiser B.A., Dunn S., Palmer J., Polinsky M.S., *et al.* — Urinary tract infections in children with posterior urethral valves after kidney transplantation. *J. Urol.*, 1992, *148* (6), 1874-6.

[23] Alfrey E.J., Conley S.B., Tanney D.C., Mak R., Scandling J.D, *et al.* — Use of an augmented urinary bladder can be catastrophic in renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 1997, *29*(1-2), 154-5.

[24] Smith J.M., McDonald R.A. — Progress in renal transplantation for children. *Adv. Ren. Replace Ther.*, 2000, *7* (2), 158-71.

[25] Neild G.H., Dakmish A., Wood S., Nauth-Misir R., Woodhouse C.R. — Renal transplantation in adults with abnormal bladders. *Transplantation*, 2004, *77* (7), 1123-7.

[26] Nguyen D.H., Bain M.A., Salmonson K.L., Ganesan G.S., Burns M.W., *et al.* — The syndrome of dysuria and hematuria in pediatric urinary reconstruction with stomach. *J Urol*, 1993, *150* (2 Pt 2), 707-9.

[27] Reinberg Y., Manivel J.C., Froemming C., Gonzalez R. — Perforation of the gastric segment of an augmented bladder secondary to peptic ulcer disease. *J. Urol.*, 1992, *148* (2 Pt 1), 369-71.

[28] Landau E.H., Jayanthi V.R., McLorie G.A., Churchill B.M., Khoury A.E. — Renal transplantation in children following augmentation ureterocystoplasty. *Urology*, 1997, *50* (2), 260-2.

[29] Rinl R.C. — Bladder augmentation. Options, outcomes, future. *Urol. Clin. North Am.*, 1999, *26* (1), 111-23, VIII-IX.

[30] Rink R., Hollensbee D., Adams M. — Complications of bladder augmentation in children and comparison of gastrointestinal segments. *A.U.A. Update Series*, 1995, *14*, 122-7.

[31] Palmer L.S., Franco I., Kogan S.J., Reda E., Gill B., *et al.* — Urolithiasis in children following augmentation cystoplasty. *J Urol*, 1993, *150* (2 Pt 2), 726-9.

[32] Rischmann P., Malavaud B., Bitker M.O., Chretien Y., Dawahara M., *et al.* - Results of 51 renal transplants with the use of bowel conduits in patients with impaired bladder function : a retrospective multicenter study. *Transplant. Proc.*, 1995, *27* (4), 2427-9.

[33] Nahas W.C., Mazzucchi E., Arap M.A., Antonopoulos I.M., Neto E.D, *et al.* — Augmentation cystoplasty in renal transplantation : a good and safe option — experience with 25 cases. *Urology*, 2002, *60* (5), 770-4.

[34] Koo H.P., Bunchman T.E., Flynn J.T., Punch J.D., Schwartz A.C., *et al.* — Renal transplantation in children with severe lower urinary tract dysfunction. *J. Urol.*, 1999, *161* (1), 240-5.

[35] Bauer S.B., Hendren W.H., Kozakewich H., Maloney S., Colodny A.H., *et al.* - Perforation of the augmented bladder. *J. Urol.*, 1992, *148* (2 Pt 2), 699-703.

[36] Rink R., Woodbury P., Mitchell M. — Bladder perforation following enterocystoplasty. *J. Urol.* 1988, *139*, 234a, abstract 235.

[37] Sheldon C.A., Gonzalez R., Burns M.W., Gilbert A., Buson H., *et al.* — Renal transplantation into the dysfunctional bladder : the role of adjunctive bladder reconstruction. *J. Urol.*, 1994, *152* (3), 972-5.

[38] Lawrenson R., Wyndaele J.J., Vlachonikolis I., Farmer C., Glickman S. — Renal failure in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neuroepidemiology*, 2001, *20* (2), 138-43.

[39] Benfield M.R., McDonald R., Sullivan E.K.,. Stablein D.M, Tejani A. — The 1997 Annual Renal Transplantation in Children Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr. Transplant.*, 1999, *3* (2), 152-67.

[40] Dudley J., Truman C., McGraw M., Tizard J., Haque G., *et al.* — Estimation of individual sensitivity to cyclosporin in children awaiting renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003, *18* (2), 403-10.

[41] Macgregor P., Novick A.C., Cunningham R., Streem S., Kay R., *et al.* — Renal transplantation in end stage renal disease patients with existing urinary diversion. *J. Urol.*, 1986, *135* (4), 686-8.

[42] Churchill B.M., Sheldon C.A., McLorie G.A., Arbus G.S. — Factors influencing patient and graft survival in 300 cadaveric pediatric renal transplants. *J. Urol.*, 1988, *140* (5 Pt 2), 1129-33.

[43] Nguyen D.H., Reinberg Y., Gonzalez R., Fryd D., Najarian J.S. — Outcome of renal transplantation after urinary diversion and enterocystoplasty : a retrospective, controlled study. *J. Urol.*, 1990, *144* (6), 1349-51.

[44] Rigamonti W., Capizzi A., Mazzariol C., Milani C., Zanon G., *et al.* — Kidney transplantation in children with augmentation cystoplasty. *B.J.U. International*, 2002, *89* (2), 129.

[45] Warholm C., Berglund J., Andersson J., Tyden G. — Renal transplantation in patients with urinary diversion : a case-control study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999, *14* (12), 2937-40.

[46] Surange R.S., Johnson R.W., Tavakoli A., Parrott N.R., Riad H.N., *et al.* — Kidney transplantation into an ileal conduit : a single center experience of 59 cases. *J. Urol.*, 2003, *170* (5), 1727-30.

[47] Luke P.P., Herz D.B., Bellinger M.F., Chakrabarti P., Vivas C.A., *et al.* — Long-term results of pediatric renal transplantation into a dysfunctional lower urinary tract. *Transplantation*, 2003, *76* (11), 1578-82.

[48] Salomon L. — Valves de l'urètre postérieur et transplantation rénale. *Thèse pour le Doctorat en médecine*, octobre 1995 (M. Le Professeur BEURTON). Faculté de Médecine Necker Enfants Malades Université Paris V.

[49] Cairns H.S., Spencer S., Hilson A.J., Rudge C.J., Neild G.H. — 99mTc-DMSA imaging with tomography in renal transplant recipients with abnormal lower urinary tracts. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1994, *9* (8), 1157-61.

[50] Bryant J.E.,. Joseph D.B,. Kohaut E.C, Diethelm A.G. — Renal transplantation in children with posterior urethral valves. *J. Urol.*, 1991, *146* (6), 1585-7.

DISCUSSION

M. Géraud LASFARGUES

Le dépistage actuel anténatal et la prise en charge néonatale des lésions du bas appareil n'a-t-il pas rendu plus rare l'IR (?) et l'indication de la greffe rénale chez les enfants ayant des lésions graves du bas appareil urinaire ?

Le dépistage anténatal a rendu plus rares certaines anomalies (exstrophie vésicale, valves de l'urètre postérieur, myéloméningocèle pourvoyeuse de vessie neurologique). En permettant une prise en charge précoce, il a de plus permis de retarder l'âge de survenue de l'insuffisance rénale pour ces pathologies, même si leur taux parait globalement stable.

M. Yves CHAPUIS

Le nombre de reins provenant de donneurs vivants est faible, deux sur trente-deux. Pensez-vous que l'élargissement du cercle familial des donneurs, tel que l'institue la loi de bioéthique de 2004 soit de nature à atténuer la pénurie de rein dont peuvent bénéficier des enfants ? Vous indiquez, pour vos receveurs, un âge moyen de 14 ans. Mais je suppose qu'il y a eu de plus petits. Dans ce cas le volume d'un rein d'adulte peut-il créer des difficultés techniques ou fonctionnelles ?

La loi de bioéthique de 2004 permet l'élargissement du don aux autres personnes majeures de la famille (cousins, oncles et tantes, ...) Cette disposition est de nature à augmenter le nombre de donneurs potentiels pour l'enfant. Pour ce qui concerne le rein, il n'y a pas à ma connaissance d'élargissement important de ces dons, dans la mesure où la greffe de rein n'est jamais une urgence (à l'inverse de la greffe hépatique) , et que d'autre part, les enfants de moins de 16 ans sont prioritaires par rapport aux adultes dans les listings de greffe lorsque le greffon a été prélevé sur un donneur de moins de 16 ans. De ce fait, ils restent en moyenne beaucoup moins longtemps en attente de rein que les adultes : en 2003, la durée d'attente (médiane) a été de 2,8 mois pour les enfants, et de 15 mois pour les adultes (rapport 2004 EFG). La transplantation avec un rein d'adulte a toujours

été possible dans notre série. L'enfant le plus jeune de notre série a été greffé avec le rein de son père alors qu'il n'avait que dix-huit mois. Aucune complication chirurgicale n'est survenue.

M. Christian NEZELOF

Un certain nombre d'uropathies hautes sont associées à des malformations vasculaires. Celles-ci jouent-elles un rôle dans l'évolution du greffon rénal ?

Nous n'avons pas cette expérience dans notre série. Le bilan pré-greffe comprend dans tous les cas une étude vasculaire par doppler, visant à évaluer la perméabilité des axes veineux.

M. Bernard LAUNOIS

Concernant le traitement immunosuppresseur, la perte de greffons, n'y a-t-il pas eu un rôle du traitement immunosuppresseur notamment les corticoïdes ?

Certains greffons ont été perdus du fait d'un rejet chronique malgré le traitement immunosuppresseur. Dans cette série de trente-quatre transplantations, huit greffons ont été perdus, dont un pour rejet chronique, un pour rejet aigu et deux pour rejet suraigu. Dans ces deux derniers cas, le traitement immunosuppresseur ne peut être mis en cause, puisque le rejet est survenu dès le déclampage. En revanche, dans les deux autres cas, le traitement est peut être en cause.

M. Denys PELLERIN

Vous avez courageusement abordé un sujet difficile qui ouvre une lueur d'espoir pour les enfants qui naissent porteurs d'une anomalie du bas appareil urinaire, dont les conséquences sur la fonction rénale, déjà altérée ou inévitablement menacée, conduisent à l'inéluctable insuffisance rénale terminale. Le diagnostic d'une anomalie du bas appareil, spécialement les valves de l'urètre postérieur, de même que celui de leur éventuel retentissement simultané sur les voies supérieures est aujourd'hui possible dans le cadre d'un diagnostic prénatal. Il conduit le plus souvent à faire proposer une interruption médicale de la grossesse. Vous nous avez indiqué qu'aucun des enfants de votre série n'avait " bénéficié " du D.P.N. Votre expérience, que les équipes pluridisciplinaires de DPN ne peuvent ignorer, les a-t-elle conduites à revoir leurs conclusions ? Pensez-vous pouvoir les convaincre que traitées comme vous le proposez, le devenir de ces enfants ne diffère pas de celui des autres enfants indemnes de toute anomalie du bas appareil, dont l'insuffisance rénale bénéficie grandement aujourd'hui de la transplantation rénale ? Doit-on continuer à inscrire ces anomalies du bas appareil urinaire dans la liste des situations d'une extrême gravité et incurables justifiant que soit proposée une interruption de la grossesse ?

Dans le cas présent le diagnostic anténatal est celui d'un double handicap : celui de la malformation proprement dite, et celui de l'insuffisance rénale. Les deux anomalies les plus graves, dont le dépistage est possible avant la naissance sont les valves de l'urètre postérieur et l'exstrophie vésicale (le syndrome de Prune Belly étant devenu exceptionnel). Dans le premier cas, le diagnostic anténatal participe de l'amélioration du pronostic,

puisque l'obstacle est levé dès la naissance, en même temps qu'est débuté le traitement antibiotique. Le suivi urologique durant l'enfance permet également de minimiser le retentissement rénal de la dysfonction vésicale résiduelle après section des valves. De ce fait, il est prouvé que l'insuffisance rénale survient plus tardivement, en moyenne chez l'adolescent. Tout ceci autorise effectivement une vie, sinon normale, du moins proche de la normale pour l'enfant et l'indication d'interruption de grossesse doit être mûrement pesée. En revanche, le pronostic de l'exstrophie vésicale est dominé par le double handicap lié à l'incontinence urinaire et à la dysfonction sexuelle, qui restent difficiles à traiter, en dehors de toute insuffisance rénale. Même si le pronostic des greffes réalisées sur ce terrain est proche de celui des autres greffes, l'insuffisance rénale quelle qu'en soit la cause reste un handicap sérieux, et les parents sont le plus souvent demandeurs d'une interruption médicale de grossesse lorsqu'ils sont informés avant la naissance qu'elle est probable ou certaine.

M. Bernard SALLE

A quel âge avez-vous greffé les deux enfants présentant une dysplasie multikystique bilatérale ? L'insuffisance rénale survenant très rapidement après la naissance !

Les deux enfants présentant une dysplasie rénale bilatérale ont été greffés respectivement à trois ans et huit ans. Ils avaient une dysplasie rénale bilatérale, multikystique d'un côté, associée à une autre forme de dysplasie rénale controlatérale, accompagnée de kystes, mais avec une préservation de parenchyme partiellement sain (et non véritablement multikystique au sens strict). La dysplasie myltikystique bilatérale totale est en effet incompatible avec la vie, et donne lieu à un syndrome de Potter avec décès dans les premiers jours de vie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 585-599, séance du 27 mars 2007

COMMUNICATION

Aspects cliniques bénins de l'infection à papillomavirus humains

MOTS-CLÉS : INFECTIONS A PAPILLOMAVIRUS. VERRUES. CONDYLES ACUMINES. MALADIE SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES.

Clinical and benign aspects of human papillomavirus-associated lesions

KEY-WORDS (Index Medicus) : PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS. WARTS. CONDYLOMATA ACUMINATA. SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES.

François AUBIN * et Jean-Sébastien GUERRINI*

RÉSUMÉ

Les papillomavirus humains (HPV) sont retrouvés de façon ubiquitaire dans les tissus épithéliaux humains. Les HPV associés aux lésions cutanées appartiennent principalement à trois genres d'HPV : alpha, bêta *et* gamma. *Si le rôle carcinogène des HPV est bien démontré dans les cancers ano-génitaux, il n'en est pas de même pour les HPV du genre* bêta *retrouvés dans les cancers cutanés non mélaniques. Sur le plan cutané, les HPV sont essentiellement responsables de lésions bénignes de type verrues, qui vont se développer sur les mains et la plante des pieds. Au niveau muqueux, l'infection génitale par HPV est la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles. Cette infection est le plus souvent asymptomatique et synonyme d'activité sexuelle. Les HPV à bas risque (6 et 11) sont responsables de lésions bénignes de type condylomes acuminés. La transmission sexuelle des condylomes ano-génitaux de l'enfant est très discutée et l'identification de sévices sexuels est toujours difficile. Les traitements disponibles sont longs, fastidieux, onéreux, contraignants et dans la plupart des cas douloureux pour le patient avec des taux de récidives élevés en raison de la persistance du virus en zone péri-lésionnelle. Le traitement de ces lésions repose sur des méthodes destructrices chimiques, physiques ou immunologiques.*

SUMMARY

Human papillomaviruses (HPV) are found in most human epithelia and some tumors. Most HPV strains associated with cutaneous lesions belong to three types, named alpha,

* EA 3181, IFR 133, Université de Franche-Comté, Service de Dermatologie, CHU Saint-Jacques, 25030 Besançon.

Tirés à part : Professeur François AUBIN, même adresse
Article reçu le 23 février 2007, accepté le 19 mars 2007

beta and gamma. Although the causal link between genital human papillomavirus infection and cervical neoplasia is well established, the role of beta-HPV in non melanoma skin cancers is unclear. HPV mainly causes benign cutaneous lesions on the hands and soles. Genital HPV infection is the most common sexually transmitted infection. It is generally asymptomatic. The genitals can be infected by two low-risk HPV types (6 and 11), which are responsible for benign anogenital warts (condylomata acuminata). The implications of anogenital warts in children are highly controversial as regards sexual abuse. Treatments (chemical, physical or immunological) are lengthy, expensive, inconvenient and often painful. Recurrence is frequent because of HPV persistence in perilesional skin.

Le médecin est essentiellement confronté à deux types de lésions bénignes induites par les papillomavirus humains (HPV) : les lésions cutanées et les lésions muqueuses. Les HPV sont très résistants aux conditions environnementales (température, azote liquide, agents chlorés comme l'eau des piscines) et la contamination peut se faire par contact par l'intermédiaire d'eau, de linge, de gants ou de matériel souillés. L'auto-inoculation et l'hétéro-inoculation sont également possibles. Enfin, la transmission des HPV par l'allaitement, le sang ou la salive n'est pas prouvée [1]. Plus de cent-vingts types de papillomavirus ont été identifiés et caractérisés par leur séquence génomique. Ils sont classés en seize genres désignés par une lettre grecque (*alpha* à *pi*). Les genres sont subdivisés en espèces. Au sein de ces espèces, on distingue différents types d'HPV : les HPV à haut risque et les HPV à bas risque (tableau 1) [2, 3]. *Au niveau cutané*, les HPV induisent la formation de verrues (types 1 et 2 : 7 à 11 % de la population), et sont associés de façon fréquente avec les carcinomes épidermoïdes *in situ* (maladie de Bowen) ou invasifs (types 5 et 8 associés à l'épidermodysplasie verruciforme) [4, 5]. *Au niveau des muqueuses*, les HPV à bas risque (types 6 et 11) sont responsables de lésions bénignes de type condylomes acuminés. Les HPV à haut risque (types 16, 18, 31, 33, 35, 58) sont responsables de lésions dysplasiques (cervicales, vulvaires, vaginales, péniennes ou anales) de grade et de sévérité croissants puis de cancers [6, 7].

INFECTION CUTANEE PAR HPV

Le génome des HPV cutanés est détecté sur de la peau saine chez 40 % des sujets immunocompétents et 90 % des sujets immunodéprimés [10]. Le réservoir des HPV cutanés serait le follicule pileux. En revanche, la charge virale des HPV cutanés est faible au niveau des lésions cutanées qui sont donc moins contagieuses que les lésions muqueuses [11]. L'infection cutanée asymptomatique est non seulement fréquente mais aussi persistante comme l'ont récemment démontré Hazard *et coll.* [12]. En effet, 43 % des prélévements cutanés réalisés au niveau du front démontraient la persistance d'ADN d'HPV cutanés pendant les six années d'étude.

TABLEAU 1. — Classification des principaux HPV [2]

Genre	Type	Lésions
***Alpha*-HPV**	HPV2	— Verrues vulgaires, verrues génitales de l'enfant
	HPV18, HPV45	— Lésions muqueuses précancéreuses et cancéreuses (col de l'utérus)
	HPV7	— verrues des bouchers, lésions cutanées et muqueuses bénignes
	HPV16, HPV31, HPV33, HPV35	— Lésions muqueuses précancéreuses et cancéreuses (col de l'utérus)
	HPV6, HPV11	— Lésions muqueuses bénignes : condylomes
***Beta*-HPV**	HPV5, HPV8	— Lésions cutanées bénignes et malignes (épidermodysplasie verruciforme et patients immunodéprimés)
***Gamma*-HPV**	HPV4, HPV65	— Lésions cutanées bénignes

LESIONS CUTANEES [1]

Les verrues sont des lésions cutanées bénignes dont la prolifération est induite par des HPV. Elles se différencient les unes des autres par leurs différents aspects cliniques, par leur localisation anatomique, et par le type d'HPV responsable de la lésion. Les verrues peuvent exister chez les individus de tous les âges, mais elles affectent plus particulièrement les enfants de dix à seize ans et les sujets immunodéprimés principalement les patients greffés rénaux. La transmission du papillomavirus responsable de la lésion se fait par contact direct ou indirect, à travers une effraction cutanée. Le diagnostic est clinique et il n'y a pas lieu de réaliser une biopsie ni une recherche d'ADN viral.

Verrues vulgaires

Ces lésions sont le plus souvent liées à une infection par HPV 2. Cliniquement, il s'agit de lésions hémisphériques, unique ou multiples, exophytiques, dont la taille varie de un mm à un cm, parsemée de saillies villeuses hyperkératosiques. La localisation habituelle des verrues vulgaires est le dos des mains et les doigts ; la localisation périunguéale est fréquente entraînant parfois une dystrophie unguéale. Les verrues vulgaires disparaissent dans 65 % des cas spontanément après plusieurs semaines d'évolution.

Verrues des bouchers

Ce sont des verrues vulgaires survenant sur les mains des personnes manipulant de la viande, de la volaille ou du poisson. La recherche d'HPV 2 peut être positive dans

ces lésions mais plus d'un tiers des verrues des mains des sujets manipulant de la viande sont liées à HPV 7. Ces lésions sont de prise en charge thérapeutique difficile car les récidives sont fréquentes (environ 50 %).

Verrues filiformes ou multidigitées

On les retrouve principalement au niveau de la région céphalique, en péribuccal et au niveau des zones de rasage. Elles sont également dues à HPV 2 et sont plus fréquentes chez les sujets masculins.

Verrues planes

Elles prennent l'aspect de lésions papuleuses arrondies ou polygonales, de petite taille, de couleur chair ou pigmentée. Leur nombre peut varier de quelques dizaines à une centaine de lésions. Elles siègent principalement sur le visage et le dos des mains en formant des plaques ou des lésions linéaires par auto-inoculation secondaire au grattage.

Verrues plantaires

Les facteurs favorisant le développement de verrues plantaires sont : l'hyperhidrose plantaire, l'acrocyanose, les traumatismes locaux et fissures et les malformations squelettiques et/ou orthopédiques. Des régressions spontanées sont possibles pour les deux types de verrues plantaires mais elles sont moins fréquentes pour le type en mosaïque. L'apparition d'une ulcération chronique doit faire évoquer le diagnostic différentiel de mélanome. Certaines verrues plantaires peuvent néanmoins persister des années notamment chez les adultes. Deux formes cliniques sont décrites : les myrmécies et les verrues mosaïques.

Myrmécie à HPV 1

Elle est le plus souvent unique, bien circonscrite par un anneau hyperkératosique recouvrant partiellement la surface qui est ponctuée de points noirâtres (micro-hémorragies). Elle est parfois douloureuse lors de l'appui.

Verrue mosaïque à HPV 2

Les verrues mosaïques peuvent être localisées au niveau des plantes mais également au niveau des mains et en région péri-unguéale. Elles forment des placards hyperkératosiques formés de lésions multiples, superficielles non douloureuses.

EPIDERMODYSPLASIE VERRUCIFORME [13]

L'épidermodysplasie verruciforme (EV) est une entité caractérisée par une infection à HPV chronique et disséminée. Elle est considérée comme un modèle de carcino-

genèse cutanée génétique liée aux HPV. Elle se transmet sur un mode autosomique récessif, elle est familiale dans 20 % des cas et une notion de consanguinité est retrouvée chez 10 % des patients. Les patients atteints d'EV sont sélectivement infectés par certains types d'HPV du genre *beta,* en particulier HPV5 et HPV8 dont l'ADN est retrouvé dans 90 % des carcinomes cutanés. Ces virus bien que présents sur la peau de sujets normaux n'entraînent pas de lésions dans la population générale suggérant l'existence de facteurs génétiques prédisposant à une infection productive par ces virus chez les patients atteints d'EV. Deux locus de susceptibilité ont été identifiés chez ces patients (chromosome 17q et chromosome 2). Au sein du locus EV1 (chr 17q), deux gènes, EVR1 et EVR2, ont été identifiés, dont les mutations sont associées à la maladie. Lorsque ces gènes sont normaux, ils contrôlent l'infection à HPV5. L'EV est aussi caractérisée par un déficit de l'immunité cellulaire vis à vis des HPV de type EV, permettant aux kératinocytes infectés d'échapper au rejet immunitaire. Le déficit immunitaire explique aussi la forte prévalence (> 80 %) de l'ADN d'HPV de type EV chez les sujets immunodéprimés après greffe d'organe, aussi bien en peau saine qu'au sein des lésions cutanées bénignes ou malignes. Il existerait donc une infection latente des kératinocytes par les HPV de type EV, dont la prévalence serait augmentée au cours des déficits immunitaires, et qui sous l'influence d'autres facteurs carcinogènes (en particulier les radiations UV) favoriserait le développement de cancers cutanés.

Clinique

L'atteinte de l'EV est exclusivement localisée à la peau.

Lésions bénignes

Les premières lésions de l'EV apparaissent entre quatre et huit ans. Elles se développent rapidement durant l'enfance mais peuvent survenir à tout âge. Pouvant toucher l'ensemble de la surface corporelle, elles sont toujours plus nombreuses dans les zones photo-exposées : le visage, le cou, et le dos des mains. Les lésions de l'EV sont polymorphes. Certaines lésions peuvent ressembler à des verrues planes et d'autres lésions évoquent des kératoses séborrhéiques.

Lésions pré-cancéreuses et cancéreuses

Les premières lésions pré-cancéreuses se manifestent précocement et sur les zones photo-exposées sous la forme de kératoses actiniques et de maladie de Bowen. La transformation en carcinome épidermoïde est l'étape ultime survenant pour une ou plusieurs lésions chez 30 % à 60 % des cas rapportés à partir de la troisième décennie.

Prévention et traitement

Le dépistage précoce de l'EV par la meilleure connaissance de cette maladie et de ces lésions doit permettre de mettre en route une photo-protection rigoureuse dès

l'enfance. L'exérèse chirurgicale des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses est préconisée. Le rôle de l'acitrétine n'est pas complètement élucidé ; à la dose de 1 mg/kg/jour, il semble ralentir la cancérisation des lésions sans toutefois faire disparaître les signes d'infection virale.

AUTRES MANIFESTATIONS CUTANEES DES INFECTIONS A HPV [5]

Hyperplasie épithéliale focale de Heck

Il s'agit d'une affection bénigne très rare siégeant au niveau de la muqueuse buccale. Elle survient principalement chez les enfants appartenant à certaines ethnies : Esquimaux du Groënland, Indiens et Métis d'Amérique du Nord, Centrale et du Sud. D'autres cas isolés ont été décrits chez des sujets d'autres origines. Cliniquement, cette pathologie se caractérise par de petites papules blanchâtres ou rosées, lisses, non acuminées, de consistance molle, situées le plus souvent sur le versant muqueux de la lèvre inférieure et parfois au niveau jugal, commissural et labial inférieur. Les HPV 13 et 32 semblent spécifiques de cette affection mais d'autres types y sont exceptionnellement associés. L'évolution de l'hyperplasie épithéliale focale est toujours bénigne et des régressions spontanées sont possibles.

Psoriasis

Le psoriasis est une dermatose chronique multifactorielle impliquant des facteurs génétiques, environnementaux, et immunologiques aboutissant à des anomalies de la prolifération et de la différenciation des cellules épidermiques. Le rôle des HPV de type EV, en particulier l'HPV5 a été évoqué en raison de la forte prévalence d'ADN dans les lésions de psoriasis et d'anticorps anti-HPV5 chez les malades. Cependant la possibilité que le psoriasis constitue un terrain facilitant la colonisation et la réplication de ces virus doit être envisagée. La présence d'HPV au sein des lésions de psoriasis ne doit pas remettre en question l'utilisation de traitements immunosuppresseurs ou par UV car ils inhibent la prolifération épidermique et l'activation lymphocytaire génératrice de cytokines favorisant la réplication virale.

INFECTION MUQUEUSE PAR HPV

Les condylomes

L'infection génitale par les papillomavirus humains (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente [14, 15]. Cette infection est le plus souvent asymptomatique et synonyme d'activité sexuelle, en particulier chez la jeune femme. 80 % des adultes âgés de cinquante ans ont été en contact avec des HPV et 1 % des femmes vont présenter des condylomes. Les cellules cibles des HPV étant les cellules

épithéliales basales, leur infection est possible grâce à des microtraumatismes de contact. L'infection génitale a le plus souvent lieu au début de l'activité sexuelle. Les porteurs sains de PVH représentent environ 20 % des hommes de moins de vingt-cinq ans [16, 17] et 25 à 40 % des femmes de moins de vingt-cinq ans [18]. Lorsque l'infection est productive, la charge virale des HPV muqueux peut être très élevée au niveau des lésions génitales facilitant ainsi leur transmission. Le risque de transmission après un contact sexuel infectant est de 60 à 70 %, avec un risque plus important de la femme vers l'homme (50 à 90 %) que dans le sens inverse (50 %). La durée d'incubation des HPV avant le développement de condylomes acuminés est d'environ trois à six mois, mais le virus peut rester à l'état latent pendant plusieurs mois voire des années. Des lésions cliniques génitales sont observées chez environ un tiers des partenaires de femmes présentant des condylomes acuminés. Inversement, la présence de lésions péniennes et/ou de portage de HPV apparaît élevée chez les hommes partenaires de femmes ayant des lésions à HPV génitales [19]. Bien qu'appartenants au genre alpha-HPV, les génotypes de PVH détectés au niveau du pénis et du col utérin ne sont pas toujours identiques [20-23]. Au niveau génital, on distingue, les HPV à bas risque (types 6 et 11) qui sont responsables de lésions bénignes de type condylomes acuminés et les HPV à haut risque (types 16 et 18) responsables de lésions dysplasiques de grade et de sévérité croissants puis de cancers. Les lésions précancéreuses ou cancéreuses associées aux HPV à haut risque sont peu contagieuses du fait de l'intégration génomique et de la faible production virale alors que les lésions bénignes associées à une charge virale élevée sont très contagieuses.

ÉVOLUTION SPONTANÉE D'UNE INFECTION À HPV

L'infection à HPV est le plus souvent éliminée avant même l'apparition de lésion. Le plus souvent, l'infection génitale ou cutanée à HPV se résout spontanément grâce à la mise en place d'une réponse immunitaire efficace [24]. Les premières lignes de défenses immunitaires sont constituées par les réponses innées qui sont peu spécifiques de l'agent pathogène. Les relais de cette réponse sont constitués de cellules sentinelles comme les cellules épithéliales elles-mêmes, les cellules dendritiques ou les cellules de Langerhans, ou encore des cellules effectrices (monocytes, macrophages, cellules Natural Killer) qui évoluent dans un environnement de cytokines qui peuvent avoir des propriétés antivirales. La clairance virale s'effectue en moyenne en douze mois avec une plus grande rapidité au niveau génital pour les femmes jeunes [24, 25]. Toutefois la clairance virale est parfois incompléte et il peut persister une infection latente qui sous l'influence de certains facteurs (immunodépression dans le cadre d'une greffe d'organe, ou infection par le VIH), peut évoluer à nouveau vers une infection productive. En particulier, le génotype 16 posséde une capacité de persistance plus importante que les autres génotypes, observation cohérente avec le fait que ce HPV présenterait un avantage sélectif expliquant sa forte prévalence dans le monde entier [26].

DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION À HPV

Il s'agit d'un diagnostic clinique et la confirmation de la présence d'HPV n'est pas nécessaire. Cependant en cas de doute diagnostique ou de suspicion de transformation néoplasique d'une lésion cutanée ou muqueuse, une biopsie est nécessaire. L'examen histologique retrouve des signes d'infection par HPV induits par l'effet cytopathogène caractéristiques du virus. Les cellules épithéliales infectées prennent un aspect ballonisé et vacuolisé avec un noyau hyperchromatique (koïlocytes). Le diagnostic virologique repose sur l'analyse de l'ADN viral par des techniques de biologie moléculaire. Il est essentiellement utilisé pour mettre en évidence la présence d'HPV à haut risque oncogène de type 16 ou 18. Les techniques moléculaires disponibles pour la détection des HPV reposent toutes sur l'hybridation de séquences d'ADN viral avec des sondes oligonucléotidiques spécifiques. Les deux techniques de référence pour la détection de l'ADN des HPV sont aujourd'hui la capture d'hybrides et les méthodes de PCR pour le génotypage.

HPV CHEZ LES ENFANTS

La majorité des infections à HPV de l'enfant se présente sous forme de verrues qui touchent selon l'âge, 3 à 20 % des enfants. L'infection à HPV survient très tôt dans l'enfance et le plus souvent de façon transitoire en raison d'une réponse immunitaire efficace. Lorsque la mère est porteuse de HPV génitaux, la transmission mère-enfant est possible soit *in utero* à travers le placenta, soit au cours de l'accouchement. Mais elle est également possible plus tard au cours de l'enfance. La prévalence d'ADN de HPV 16 varie entre 0 et 67 % au niveau oral et entre 0 et 56 % au niveau génital chez les enfants [27], alors que des anticorps sériques anti- HPV 16 sont présents chez 2 à 44 % des enfants [17, 28]. Chez le nourrisson, l'infection orale à HPV de types 6 ou 11 est responsable de la papillomatose laryngée juvénile qui peut engager le pronostic vital. Dans une étude récente, les auteurs ont évalué la prévalence et la persistance du génome viral de HPV muqueux à haut risque dans les muqueuses buccales et génitales [29]. A la naissance, 14 % et 15 % des prélévements oraux et génitaux étaient respectivement positifs. Durant les 36 mois de suivi, 37 % des enfants n'ont pas présenté d'infection buccale, 10 % présentaient une infection persistante et 42 % des enfants se sont infectés. Au niveau génital, 47 % des enfants n'ont jamais été infectés, 36 % se sont infectés et seuls 1,5 % présentaient une infection persistante. La clairance virale était similaire dans les deux localisations (11 et 14 %). La persistance orale de l'ADN de HPV était liée à une infection orale persistante à HPV chez la mère ou le père suggérant l'importance de la transmission orale intrafamiliale des HPV muqueux à haut risque.

PRÉVENTION

L'expérience acquise dans la prévention des autres infections sexuellement transmissibles a permis d'élaborer la stratégie ABC (Abstain, Be faithful, use Condom) [30]. Si l'efficacité des deux premières recommandations semble indiscutable, l'efficacité des préservatifs pour la prévention des infections à HPV est discutée [31]. Leur intérêt est reconnu lorsque des lésions cliniques sont présentes [23, 24] mais ils ne protègent que la zone couverte. Enfin, dans le cadre de l'infection à HPV, l'intérêt de la circoncision reste débattu. En présence de CIN ou de cancer du col, qui sont des lésions peu contagieuses, il est inutile de proposer un dépistage systématique du ou des partenaires en l'absence de lésion clinique, ni le port de préservatif.

TRAITEMENT DES LESIONS INDUITES PAR LES HPV [1, 34, 35]

Le but du traitement est la destruction des lésions macroscopiques visibles. Cependant, il faut savoir que la régression spontanée des verrues est fréquente (40 % des cas environ). Par contre la régression spontanée des condylomes visibles est rare et l'évolution habituelle se fait vers l'extension des lésions en nombre et en taille responsables de gênes physiques. Aucune méthode thérapeutique ne permet l'éradication du virus ce qui explique la fréquence des récidives et ce d'autant plus que le virus peut persister en zone péri-lésionnelle. Enfin aucune technique thérapeutique n'a fait la preuve de sa supériorité à long terme par rapport aux autres. Le taux de récidive est identique quelle que soit la méthode (environ 30 %), étant donné la possibilité d'infection virale asymptomatique. Les traitements disponibles sont longs, fastidieux, onéreux, contraignants et dans la plupart des cas douloureux pour le patient avec des taux de récidives élevés, à l'origine d'un fort retentissement psychologique avec altération de la qualité de vie. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique rigoureuse. Chez les patients immunodéprimés, les lésions cutanées et les lésions muqueuses à HPV doivent être éradiquées en raison du risque de transformation néoplasique favorisée par la co-infection par des HPV à haut risque oncogène. Une diminution du traitement immunosuppresseur peut être envisagé dans certaines situations [33].

Traitements destructeurs physiques

Ces techniques sont souvent douloureuses et peuvent nécessiter une anesthésie locale (application de lidocaïne-pridocaïne et/ou injection sous-cutanée de xylocaïne).

Cryothérapie

En raison de sa facilité et de son faible coût, il s'agit du traitement le plus répandu. L'azote liquide est appliqué à l'aide d'un coton tige en le maintenant sur la lésion,

pendant cinq à vingt secondes. La pulvérisation d'azote en spray est une alternative. La cryothérapie peut être efficace en une seule séance, mais le plus souvent, en fonction des sites et de l'épaisseur, il faudra effectuer plusieurs applications avant la disparition des verrues.

Curetage chirurgical

Actuellement, la chirurgie est uniquement proposée pour une lésion unique volumineuse ou quelques lésions pédiculées.

Vaporisation au laser CO2

Il s'agit d'une méthode coûteuse. La cicatrisation dure environ trois à six semaines et 50 % des malades auront une cicatrice. Il existe un risque de cicatrice douloureuse au niveau plantaire et de dystrophie unguéale au niveau péri-unguéal. Enfin, tant les lasers que l'électrocoagulation entraînent la formation de vapeurs qui sont potentiellement contaminantes (aérosol de particules virales). Il est donc nécessaire de posséder une aspiration efficace tandis que le malade et l'opérateur doivent avoir le visage (yeux, nez, bouche) protégé.

Traitements destructeurs chimiques

Kératolytiques

Il s'agit essentiellement de l'acide salicylique à des concentrations variants entre 10 et 60 % associé ou non à l'acide lactique et à l'acide trichloracétique. La préparation est appliquée de façon quotidienne sous occlusion pendant une à douze semaines. Ce type de traitement peu onéreux peut être associé à d'autres techniques comme la cryothérapie ou la vaporisation laser. A noter que la méta-analyse Cochrane étudiant l'efficacité de l'acide salicylique versus placebo a montré un taux de guérison de 75 % versus 48 % chez les sujets témoins, confirmant l'intérêt de cette méthode [35].

Podophylline

Elle s'utilise en préparation magistrale, habituellement à une concentration variant entre 20 et 25 % de podophylline. La podophyllotoxine (commercialisé sous le nom de Condyline* ou de Wartec*) est un composé actif de la podophyllotoxine qui possède l'AMM pour le traitement des verrues génitales. Son efficacité dans le traitement des verrues vulgaires semble réelle mais n'a jamais fait l'objet d'études contrôlées. Le produit est appliqué par le médecin sur la verrue et impérativement lavé après six heures maximum. Il faut habituellement répéter les applications une fois par semaine jusqu'à guérison. Les effets secondaires fréquemment observés sont liés à l'irritation, parfois sévère, survenant au site d'application. Le produit ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante.

Traitements non destructeurs

Des agents modulateurs de la différenciation kératinocytaire (rétinoïdes) et de la réponse immunitaire (imiquimod) ont été proposés dans le traitement des verrues. L'application d'acide rétinoïque en crème ou lotion est utilisée pour le traitement des verrues planes. L'imiquimod (Aldara* en crème à 5 %) est utilisé pour le traitement des condylomes à raison de trois applications hebdomadaires pendant la nuit pour une durée maximale de seize semaines. Il s'agit d'un ligand des récepteurs de l'immunité innée Toll-like de type 7 (TLR-7), dont la fixation entraine une production de plusieurs cytokines, dont l'interféron-gamma (activité anti-virale) et le facteur nécrosant des tumeurs (TNF-alpha, cytokines pro-inflammatoire). Les effets secondaires sont liés à l'efficacité thérapeutique et comprennent une inflammation locale avec érythème et prurit qui ne compromettent pas en général la poursuite du traitement. Enfin, dans tous les cas, étant donné la possibilité d'infection virale asymptomatique, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique rigoureuse.

Au total, bien que l'infection cutanée par les HPV reste le plus souvent bénigne, sa prise en charge thérapeutique pose souvent des problèmes du fait du caractère latent et ubiquitaire de l'infection. Sa reconnaissance clinique est nécessaire en raison de sa fréquence et du risque néoplasique lié à certains types d'HPV chez les patients immunodéprimés.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient la Ligue contre le Cancer (Comité du Doubs), le Cancéropôle Grand-Est, l'Institut National du Cancer, la Région de Franche-Comté et la Ville de Besançon.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Aubin F., Laurent R. — Les lésions cutanées à papillomavirus. *Rev. Prat.,* 2006, *56,* 1905-1911.

[2] Bernard H.U. — The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J. Clin. Virol.,* 2005, *32 Suppl 1,* S1-6.

[3] de Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U., zur Hausen H. — Classification of papillomaviruses. *Virology,* 2004, *324,* 17-27.

[4] Puzenat E., Humbert P., Laurent R., Aubin F. — HPV et cancers cutanés, in *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale.* Aubin F., Pretet J.L., Mougin C., Editors. 2003, EM Inter, Tec et Doc., Paris, p. 489-494.

[5] Puzenat E., Humbert P., Laurent R., Aubin F. — HPV et lésions cutanées bénignes de l'adulte. in *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale.* Aubin F., Pretet J.L., Mougin C., Editors. 2003, EM Inter, Tec et Doc., Paris, p. 473-481.

[6] Hebner C.M., Laimins L.A. — Human papillomaviruses : basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev. Med. Virol.,* 2006, *16,* 83-97.

[7] Trottier H., Franco E.L. — The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine,* 2006, *24 Suppl 1,* S1-15.

[8] Boyer S.N., Wazer D.E., Band V. — E7 protein of human papilloma virus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway. *Cancer Res.,* 1996, *56,* 4620-4624.

[9] Huibregtse J.M., Scheffner M., Howley P.M. — A cellular protein mediates association of p53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18. *Embo. J.,* 1991, *10,* 4129-4135.

[10] Aubin F., Humbey O., Guerrini J.S., Mougin C., Laurent R. — Non-melanoma skin cancers and human papillomavirus. *Ann. Dermatol. Venereol.,* 2003, *130,* 1131-1138.

[11] Weissenborn S.J., Nindl I., Purdie K., Harwood C., Proby C., Breuer J. et *al.* — Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J. Invest. Dermatol.,* 2005, *125,* 93-97.

[12] Hazard K, Karlsson A, Andersson K, Ekberg H, Dillner J, Forslund O. — Cutaneous human papillomaviruses persist on healthy skin. *J. Invest. Dermatol.,* 2007, 127, 116-9.

[13] Cairey-Remonnay S., Laurent R., Aubin F. — HPV et épidermodysplasie verruciforme. in *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale.* Aubin F., Pretet J.L., Mougin C., Editors. 2003, EM Inter, Tec et Doc., Paris, p. 495-510.

[14] Baseman JG, Koutsky LA. — The epidemiology of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.,* 2005, *32 Suppl 1*, S16-24.

[15] Aubin F, Drobacheff C. — Les lésions ano-génitales à papillomavirus chez l'homme. *Rev. Prat.* 2006, *56*, 1901-3.

[16] Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. — Prevalence of HPV infection among men : A systematic review of the literature. *J. Infect. Dis.,* 2006, *194*, 1044-57.

[17] Partridge J.M., Koutsky L.A. — Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect. Dis.,* 2006, *6*, 21-31.

[18] Shin H.R., Franceschi S., Vaccarella S., Roh J.W., Ju Y.H., Oh J.K., *et al.* — Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J. Infect. Dis.,* 2004, *190*, 468-76.

[19] Castellsague X., Ghaffari A., Daniel R.W., Bosch F.X., Munoz N., Shah K.V. — Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia : a study in Spain and Colombia. *J. Infect. Dis*., 1997, *176*, 353-61.

[20] Barrasso R., De Brux J., Croissant O., Orth G. — High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N. Engl. J. Med.,* 1987, *317*, 916-23.

[21] Hippelainen M.I., Yliskoski M., Syrjanen S., Saastamoinen J., Hippelainen M., Saarikoski S., *et al.* — Low concordance of genital human papillomavirus (HPV) lesions and viral types in HPV-infected women and their male sexual partners. *Sex. Transm. Dis*., 1994, *21*, 76-82.

[22] Kyo S., Inoue M., Koyama M., Fujita M., Tanizawa O., Hakura A. — Detection of high-risk human papillomavirus in the cervix and semen of sex partners. *J. Infect. Dis.,* 1994, *170*, 682-5.

[23] Strand A., Rylander E., Wilander E., Zehbe I. — HPV infection in male partners of women with squamous intraepithelial neoplasia and/or high-risk HPV. *Acta. Derm. Venereol.,* 1995, *75*, 312-6.

[24] Stern P.L. — Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J. Clin. Virol.*, 2005, *32 Suppl 1*, S72-81.

[25] Woodman C.B., Collins S., Winter H., Bailey A., Ellis J., Prior P., *et al.* — Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women : a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001, *357*, 1831-6.

[26] Franco E.L., Villa L.L., Sobrinho J.P., Prado J.M., Rousseau M.C., Desy M. *et al.* — Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J. Infect. Dis.,* 1999, *180*, 1415-23.

[27] Cason J., Mant C.A. — High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. *J. Clin. Virol.*, 2005, *32 Suppl 1,* S52-8.

[28] Dunne E.F., Karem K.L., Sternberg M.R., Stone K.M., Unger E.R., Reeves W.C. *et al.* — Seroprevalence of human papillomavirus type 16 in children. *J. Infect. Dis.*, 2005, *191*, 1817-9.

[29] Rintala M.A., Grenman S.E., Jarvenkyla M.E., Syrjanen K.J., Syrjanen S.M. — High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life : experience from the Finnish HPV study. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, *41*, 1728-33.

[30] Cohen S. — Beyond slogans : lesson's from Uganda's experience with ABC and HIV/AIDS. In : *The Guttmacher Rep. Public Policy,* 2003, *6*, 1-3.

[31] Winer R.L., Hughes J.P., Feng Q., O'Reilly S., Kiviat N.B., Holmes K.K. *et al.* — Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.,* 2006, *354*, 2645-54 and discussion in *N. Engl. J. Med.*, 2006, *355*, 1388-9.

[32] Lacey C.J. — Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J. Clin. Virol.*, 2005, *32 Suppl 1,* S82-90.

[33] Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A. — Skin cancers after organ transplantation. *N. Engl. J. Med.,* 2003, *348*, 1681-91.

[34] Aractingi S. — Traitements locaux des lésions cutanées induites par les HPV. in *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale.* Aubin F., Pretet J.L., Mougin C, Editors. 2003, EM Inter, Tec et Doc., Paris, p. 655-663.

[35] Gibbs S., Harvey I., Sterling J.C., Stark R. — Local treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst. Rev.,* 2001, CD001781.

DISCUSSION

M. Roger NORDMANN

La contagiosité des infections cutanées liées à des papillomavirus implique-t-elle toujours un contact direct, comme cela a été souligné pour les condylomes acuminés ? Qu'en est-il, en particulier, pour les verrues plantaires ? Quelles précautions peut-on conseiller à un sujet atteint de telles verrues pour éviter leur dissémination ? Quelle est la résistance du virus : la température ? Faut-il conseiller un traitement particulier pour le nettoyage des draps ?

La transmission de l'infection à papillomavirus humain se fait soit par contact direct soit de façon indirecte par le contact avec des linges ou vêtements ou des sols ou objets infectés. Pour les verrues plantaires, le contact avec le sol des douches ou des piscine est très probablement impliqué dans la transmission du virus. Le rôle de la chaleur et de l'humidité semble important. Les effractions cutanées favorisent la pénétration des virus

dans les cellules épithéliales. Les papillomavirus sont très résistants aux différences de température (par exemple après une exposition de trente minutes à 65° C ou dans les cuves d'azote liquide) mais il n'existe pas de données sur leur résistance aux températures de lavage des tissus.

M. Jacques BAZEX

Quelle est la place de l'Immiquimod dans le traitement de l'infection liée aux HPV ?

L'imiquimod (Aldara*) est commercialisé depuis plusieurs années dans l'indication du traitement des condylomes ano-génitaux. Il est utilisé sous forme d'applications locales, tous les deux jours pendant une période maximales de seize semaines. Son efficacité varie entre 30 et 50 % avec une meilleure réponse chez les femmes. Les récidives sont d'environ 20 %. Les autres alternatives thérapeutiques sont la destruction physique par cryothérapie ou laser CO2, ou chimique par podophyllotoxine, acide trichloracétique à 50 % ou par 5-fluoro-uracile.

M. Jean CIVATTE

Y a-t-il des différences virologiques entre les lésions prénéoplasiques et néoplasiques indirectes par les PVH et la papulose bowenoïde ?

Non, comme les lésions prénéoplasiques et néoplasiques des muqueuses ano-génitales, la papulose bowénoïde est très fortement associée à une infection par papillomavirus humains à haut risque de type 16.

M. André-Laurent PARODI

A-t-on observé, d'un point de vue épidémiologique, des foyers de haute prévalence d'infection à HPV ? Cette question est sous-tendue par l'observation, dans les années 1980, de foyers de papillomastose bovine, à BPV, entamée et digestive avec transformation maligne de ces dernières localisations (in Jarrett et coll.). L'hypothèse formulée était le rôle possible joué par une plante adjuvante dans cette région d'Ecosse : la fougère grand aigle (phoenix equilina) dont on connaît le caractère hypoplasiant (immunodépresseur) de certains constituants.

Non, chez l'homme, il n'existe pas d'études épidémiologiques mettant en évidence des foyers géographiques de forte prévalence d'infection à HPV. En particulier il n'existe pas à ma connaissance, d'étude « écologique » sur la prévalence de l'infection à HPV en fonction de la latitude d'habitat par exemple. Les seuls facteurs environnementaux favorisants l'infection par HPV sont les radiations ultraviolettes expliquant la prédominance de certaines lésions sur les zones exposées, la chaleur et l'humidité, ainsi que la promiscuité entre individus infectés. Certaines professions en contact avec le bétail ou les volailles (bouchers) présentent une plus forte incidence et prévalence de lésions à HPV de même que les patients immunodéprimés (transplantés d'organe, infection par le VIH). Enfin les individus de race blanche semblent plus souvent infectés que la population noire. De plus la répartition des types viraux semble différente selon la géographie.

M. Jean-Claude PETIHORY

L'action de la chélidoine, plus connue sous son nom vulgaire '' d'herbe à verrues '', a-t-elle été étudiée vis-à-vis des papillomavirus ?

Non, pas par des étude répondant à des critéres validés sur le plan scientifique. De nombreux autres traitements non médicaux « alternatifs » sont aussi utilisé avec plus ou moins de succés dans l 'infection cutanée à HPV, tout en sachant que cette infection guérit spontanément le plus souvent en quelques mois.

M. Marc GENTILINI

Il y a plus d'un an, à l'instigation de Jacques Bazex, la sous-commission Sida et infections sexuelles transmissibles s'était saisie des conséquences de l'infection à Papillomavirus humains *et nous avions déjà examiné les indications de la vaccination avec les firmes concernées. La question aujourd'hui est : quelle position stratégique doit afficher l'Académie nationale de médecine face à cette infection à HPV en particulier l'indication et le coût du dépistage systématique et d'une éventuelle vaccination ? La conjoncture pourrait porter à la surenchère et les medias s'emparer de cette question avant la remise de notre rapport en Octobre. Cette date ne paraît-elle pas trop tardive ?*

A mon avis il est probable que d'ici la fin de l'année 2007, la décision de remboursement de la vaccination anti-HPV sera déjà prise, sauf imprévus liés aux échéances politiques. Les recommandations légales de cette vaccination ont déjà été publiées le 9 Mars 2007 par le Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. L'Académie nationale de médecine posséde maintenant tous les éléments pour afficher sa position et ses questions relatives à cette vaccination.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 601-609, séance du 27 mars 2007

COMMUNICATION

Lésions prénéoplasiques et néoplasiques associées à l'infection par papillomavirus humains

MOTS CLÉS : INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS. TUMEURS DU COL DE L'UTÉRUS. TUMEURS DE LA PEAU.

Intraepithelial lesions and neoplasia associated with human papillomavirus infection

KEY-WORDS (Index Medicus) : PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS. UTERINE CERVICAL NEOPLASMS. SKIN NEOPLASMS.

Didier RIETHMULLER *, Jean-Sébastien GUERRINI** et François AUBIN**

RÉSUMÉ

Les lésions anogénitales à papillomavirus humains (HPV) sont dues à des HPV haut risque impliqués dans les cancers du col (mais aussi à moindre degré : vaginale, vulvaire et anale) ou à des HPV bas risque responsables des condylomes acuminés qui peuvent être périanaux, périnéaux, vulvaires ou vaginaux (plus rarement cervicaux). Le cancer du col de l'utérus est donc un cancer viro-induit et il existe une filiation avec une évolution lésionnelle lente entre des lésions pré-invasives et le cancer invasif. Ces caractéristiques rendent possible un dépistage avant l'invasion en mettant en évidence des anomalies cytologiques au frottis cervico-utérin évocatrices de lésions intra-épithéliales ou le dépistage d'un risque viral par la révélation d'un portage en HPV haut risque. Si le rôle carcinogène des HPV est bien démontré dans les cancers ano-génitaux, il n'en est pas de même pour les HPV du genre beta *retrouvés dans les cancers cutanés non mélaniques.*

SUMMARY

Anogenital lesions induced by human papillomaviruses (HPV) are due to both high-risk HPV types involved in carcinogenesis of the cervix (and also, to a lesser extent, of the vulva, anus and vagina) and to low-risk HPV types that cause external genital warts in the perianal region, perineum, vulva and vagina (less often the cervix). Cervical cancer is thus

* EA 3181, IFR 133, Université de Franche-Comté, Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital St Jacques, CHU Besançon, Pavillon « La mère et l'enfant », 25030 Besançon Cedex

** EA 3181, IFR 133, Université de Franche-Comté, Service de Dermatologie, CHU Saint-Jacques, 25030 Besançon.

Tirés à part : Professeur François AUBIN, même adresse

Article reçu le 23 février 2007, accepté le 19 mars 2007

virus-induced, and there is a continuum from intraepithelial lesions to invasive cancer. This offers the opportunity to screen cervical smears for cytological abnormalities or to detect high-risk HPV infection by molecular methods. Although the causal link between human genital papillomavirus infection and cervical neoplasia is well established, the role of beta-HPV in non melanoma skin cancers is unclear.

INTRODUCTION

Les Papillomavirus humains (HPV) infectent exclusivement les épithélia cutanés et muqueux. Ils sont donc retrouvés de façon ubiquitaire dans les tissus humains et sont responsables d'un certain nombre de cancers, en particulier au niveau ano-génital et cutané.

LES LÉSIONS INTRA-ÉPITHÉLIALES (CIN)

Classification des lésions viro-induites [1]

La filiation entre les lésions pré-invasives et le cancer du col de l'utérus est parfaitement établie. Le concept de lésions précurseurs du cancer remonte à Williams qui remarqua en 1886 qu'à côté du cancer histologique, il existait de l'épithélium anormal mais sans invasion. Cullen, en 1900, définissait alors la notion de précurseurs du cancer car ces lésions non invasives ressemblaient au carcinome. Le terme de " carcinome *in situ* " (CIS) a été introduit par Broders en 1932 et est encore actuellement utilisé. Des études de suivi prospectif de ces lésions précurseurs ont montré qu'elles avaient un taux élevé de progression vers l'invasion si elle n'étaient pas traitées et si les patientes vivaient suffisamment longtemps. En 1956, Reagan *et coll.* introduirent le terme de " dysplasie " pour désigner les anomalies dont l'aspect histo-cytologique était intermédiaire entre l'épithélium normal et le CIS. Ces dysplasies furent classées en trois groupes : légères, modérées et sévères selon l'importance de l'atteinte de l'épaisseur de l'épithélium.

Le continuum lésionnel allant de la dysplasie légère au CIS a été confirmé par des études de suivi. Ces études ont de plus démontré, que selon les cas, les dysplasies pouvaient régresser, persister ou progresser vers le carcinome. Il était également devenu clair qu'il existait une corrélation inverse entre le taux de régression et le grade histologique, et une corrélation directe entre le risque de progression et la sévérité du grade histologique. C'est sur ces bases que fut proposé par Richart en 1968 le terme de " *cervical intraepithelial neoplasia* " (CIN).

Les CIN ont été divisées en trois sous-groupes :

— CIN 1 : correspond à la dysplasie légère
— CIN 2 : correspond à la dysplasie modérée
— CIN 3 : combine la dysplasie sévère et le CIS

Puis l'association entre koïlocytes et CIN a permis d'évoquer l'origine virale des lésions pré-invasives du col utérin [2, 3]. La découverte du rôle de l'HPV dans la carcinogenèse cervicale s'est traduite par de nombreux termes (condylome plan, atypie condylomateuse, atypie koïlocytaire, etc.).

Eu égard au continuum lésionnel et à l'évolution naturelle des lésions précurseurs du cancer du col, seules deux réponses histologiques apparaissent décisionnelles devant un tissu cervical anormal : la présence ou l'absence de modifications en relation avec l'HPV d'une part, et la présence ou l'absence de CIN de haut grade d'autre part. Cette vision très pratique associée à la reproductibilité limitée de la cytologie a abouti à une nouvelle classification : *The Besthesda System*. Cette classification combine en lésion de bas grade (LGSIL : *low grade squamous intraepithelial lesions*) les condylomes plans et les CIN 1 et en lésions de haut grade (HGSIL : *high grade squamous intraepithelial lesions*) les CIN 2 et 3.

Évolution naturelle des lésions cervicales viro-induites

L'évolution des lésions dépend étroitement de leur stade. Östor [4] dans une grande série avec un suivi de un à dix-huit ans, observe que 1 % des CIN 1 (n = 3.529), 5 % des CIN 2 (n = 2.247) et plus de 12 % des CIN 3 (n = 767) progressent vers un cancer infiltrant.

Ce travail publié en 1993, fait une revue de la littérature depuis 1950 et conclut à un taux de régression lésionnelle décroissant en fonction de la gravité histologique et inversement un taux de progression croissant avec la gravité.

Dans l'étude de Liaw *et al.* [5], 10 à 20 % des femmes avec un frottis ASCUS ou LGSIL progressent vers une lésion de haut grade. Parmi les HGSIL, 50 % résultent de la progression de lésions étiquetées LGSIL lors du dépistage, 25 % proviennent de frottis ASCUS et les 25 % restantes sont observées chez des femmes présentant un frottis normal dans les années précédentes.

Une étude de 1998 [6] a compilé toutes les publications depuis 1970 dans lesquelles les femmes ayant un frottis anormal ont été suivies et non traitées. Puis les auteurs ont analysé pour chaque catégorie de frottis le taux de régression et de progression lésionnelle.

Ces travaux confirment la justification d'une prise en charge chirurgicale à type d'exérèse des lésions intra-épithéliales de haut grade afin de tenter d'éviter la progression vers l'invasion. Cette attitude chirurgicale d'ablation des CIN2-3 est préconisée en France par l'ANAES [7].

Prise en charge des lésions bénignes et précancéreuses cervicales

Si toutes les dysplasies n'évoluent pas vers l'état de cancer invasif, leur traitement permet une nette diminution de son incidence. Il convient d'adapter le traitement à l'agressivité potentielle de la lésion. Les dysplasies cervicales seront prises en charge

selon deux stratégies thérapeutiques. La première consiste à les détruire par le laser principalement (mais aussi par la cryo-coagulation ou l'électrocoagulation) ; la seconde consiste à en faire l'exérèse (conisation par le bistouri froid, au laser, et surtout l'électrorésection à l'anse diathermique). La première technique, simple, rapide, reproductible, ambulatoire, ne permet pas de contrôle histologique ; elle nécessite de ce fait un diagnostic pré-opératoire rigoureux et un suivi efficace rapproché. En revanche, les techniques d'exérèse proposent un examen de la pièce opératoire moyennant un geste un peu plus lourd.

Globalement, les techniques destructrices seront l'apanage des condylomes plans et des CIN1. Les arguments tels que le jeune âge et le désir de grossesse font aussi partie de la décision thérapeutique.

Traitement des lésions intra-épithéliales de bas grade

Si les éléments diagnostiques (frottis, colposcopie, biopsie) sont concordants et si la jonction squamo-cylindrique est bien visible deux options thérapeutiques sont possibles [7] :

— un traitement destructeur en utilisant préférentiellement la vaporisation laser,
— une surveillance par frottis et colposcopie à six mois.

Le choix du traitement est variable d'une équipe à l'autre, mais il faut garder à l'esprit que près de 85 % de ces LGSIL vont guérir spontanément chez la femme très jeune dans un délai de vingt-quatre mois. Le risque réel de progression semble lié à l'importance de la charge virale et cette dernière pourrait permettre de sélectionner un sous-groupe de LGSIL particulièrement à risque de développer une HGSIL.

S'il existe une discordance au niveau des éléments du diagnostic, une conisation à visée diagnostique sera pratiquée.

Traitement des lésions intra-épithéliales de haut grade

Certaines dysplasies modérées voire sévères peuvent bénéficier de traitements destructeurs dans la limite où elles ne dépassent pas 2 cm^2, si les limites sont bien visualisées, si la jonction épithélio-glandulaire est bien visible et surtout s'il s'agit de patientes observantes accessibles à un suivi rigoureux.

Dans tous les autres cas de figure, la conisation reste la méthode de référence ; elle complétera le diagnostic dans les tableaux discordants. Les méthodes au bistouri froid et à l'anse diathermique permettent d'adapter la hauteur du cône à la surface lésionnelle, la visibilité de la jonction, la parité, l'âge...

L'électrorésection à l'anse diathermique est actuellement la technique de choix et de référence. Elle est basée sur les propriétés du courant de haute fréquence. Elle utilise le courant de section et de coagulation. Elle permet une prise en charge thérapeutique qui aboutit à une excision lésionnelle en chirurgie ambulatoire, possible sous

anesthésie locale. Elle est reconnue comme une technique simple procurant à l'anatomopathologiste des pièces favorables à un diagnostic histologique de qualité. Les anses utilisées sont de tailles variables adaptées à la cartographie des lésions. Il faut aussi avoir à disposition un colposcope afin de visualiser la zone lésionnelle durant le geste. Les complications classiquement décrites après conisation (menace d'accouchement prématuré, dystocies cervicales, infertilité, sténose cervicale...) n'ont pas augmenté avec l'utilisation de l'anse diathermique, à condition de la réserver à des indications bien précises et de réaliser des exérèses de taille et surtout de hauteur raisonnables.

LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

Le cancer du col de l'utérus, second cancer de la femme dans le monde, est responsable d'environ 250 000 décès par an [8].

Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la maladie reposent sur la découverte d'anomalies au frottis cervico-utérin. En France, le cancer du col est au huitième rang des cancers de la femme, mais reste le deuxième cancer de la femme jeune. En 2000, l'incidence était évaluée à 3 400 cas et la mortalité à environ 1 000 décès annuels [9].

Le cancer du col est quasi inexistant avant vingt ans et atteint son incidence maximale de 20 pour 100 000 chez les femmes de 40 ans. L'incidence se stabilise ensuite autour de 17 pour 100 000 jusqu'aux âges les plus avancés [9]. Grâce au dépistage, on a constaté au cours des vingt dernières années une réduction d'incidence notable de près de 3 % par an [9].

Les HPV haut risque sont rencontrés dans plus de 99 % des cancers du col utérin [10]. Ce cancer est clairement la première démonstration dans l'espèce humaine du caractère viro-induit obligatoire d'une tumeur solide. Les deux génotypes les plus fréquemment rencontrés sont les HPV 16 et HPV 18 associés respectivement à environ 50 et 20 % des cancers du col de l'utérus [11].

L'amélioration du dépistage passera sans aucun doute par l'intégration des techniques de biologie moléculaire mettant en évidence un portage en HPV haut risque. Les tests HPV qui recherchent la présence d'ADN viral au niveau du tractus génital des femmes ont une excellente sensibilité et associés à la cytologie cervico-utérine ont une valeur prédictive négative proche de 100 % ce qui élimine le problème des faux négatifs du dépistage cytologique. Cette intégration s'avèrera indispensable pour le dépistage à l'ère post-vaccinale. En effet, la diminution de la prévalence des cytologies anormales entraînera de fait une baisse de la sensibilité de la cytologie devenant inacceptable comme test de dépistage.

L'état des recherches sur les vaccins anti-HPV prophylactiques est à ce point avancé et concluant que le vaccin anti-HPV quadrivalent a obtenu l'AMM européenne en septembre 2006. L'efficacité et la tolérance semblent acquises au terme des premiè-

res études de phase II et III, ceci pour les infections les plus fréquentes (HPV 16 et 18). De plus, la forte immunogénicité de ces vaccins est clairement établie et l'immunisation constatée persiste au moins cinq ans et apparaît robuste.

La lutte contre les infections à HPV et leurs conséquences pourrait passer par une vaccination prophylactique dans le cadre de stratégies préventives à définir avec précision ; elle concernera probablement les pré-adolescentes dans le cadre d'un calendrier vaccinal. Cependant, le dépistage restera indispensable en raison des 20 à 30 % de cancers dus aux génotypes autres que ceux inclus dans le vaccin. Les vaccins prophylactiques auront également un impact non négligeable sur les autres sites où se développent des lésions induites par HPV, tels la vulve, le vagin et l'anus.

HPV ET CANCERS CUTANES [12-15]

Maladie de Bowen cutanée

La maladie de Bowen est un carcinome *in situ* malpighien intra-épithélial. Elle peut se localiser sur n'importe quelle partie du revêtement cutané. Si le rôle de l'infection HPV dans la maladie de Bowen génitale est bien démontré, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'association HPV- maladie de Bowen cutanée chez le sujet immunocompétent. Ainsi, la localisation acrale de la maladie de Bowen semble être une forme topographique particulière associée à une infection à HPV 16. L'hypothèse d'une auto-inoculation d'HPV à partir de foyers génitaux responsable du développement ultérieur d'une maladie de Bowen cutanée a été suggérée. Sur le plan évolutif, l'apparition d'une ulcération ou d'une onychodystrophie doit faire évoquer une évolution possible vers un carcinome épidermoïde invasif.

Carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde est une tumeur cutanée maligne développée à partir de l'épiderme. En France, les carcinomes épidermoïdes représentent 20 à 30 % des cancers cutanés. La relation entre le développement de carcinome épidermoïde et la présence d'HPV a été documentée chez les sujets atteints d'EV et chez les sujets immunodéprimés (greffé rénal principalement). Néanmoins, la présence d'HPV au sein des lésions cancéreuses ne suffit pas à expliquer leur développement. L'apparition des carcinomes épidermoïdes nécessite donc probablement chez l'immunodéprimé, comme chez les patients ayant une EV, la présence d'une infection à HPV mais aussi un cofacteur carcinogène associé. Il pourrait s'agir des rayons ultra violets, expliquant ainsi que la plupart des lésions se développent au niveau des zones photoexposées.

Chez les sujets immunocompétents, la prévalence d'ADN HPV dans les carcinomes épidermoïdes est significativement plus faible (40 %) que chez les sujets immunodéprimés (90 %). Actuellement, la responsabilité directe des HPV dans la genèse des

carcinomes épidermoïdes chez le sujet immunocompétent n'est pas démontrée, d'autant plus que des études ont retrouvé de l'ADN d'HPV dans la peau et les follicules pileux de sujets sains sans lésion cancéreuse à des taux similaires à ceux retrouvés au sein de carcinome épidermoïde de sujet immunocompétent.

AUTRES CANCERS

Les HPV ont été impliqués dans la survenue de lésions proliferatives oculaires, qu'elles soient bénignes ou malignes [16]. Outre les cancers ano-génitaux et cutanés, le génome de PVH muqueux oncogène peut être retrouvé dans certains autres cancers, mais le rôle carcinogène des HPV n'est cependant pas démontré. Dans le ***cancer de la prostate***, la possibilité de contamination par des cellules urétrales infectées a été suggérée. L'ADN d'HPV muqueux est aussi retrouvé dans les urines. Le sperme peut également contenir de l'ADN d'HPV muqueux à bas risque et à haut risque oncogène posant la question de la sécurité microbiologique des dons de sperme [17]. Enfin les HPV à haut risque oncogène sont présents dans 20 % des ***carcinomes épidermoïdes oto-rhino-laryngologiques*** [18]. Depuis qu'il a été publié que l'HPV16 pouvait immortaliser des cellules épithéliales mammaires humaines en 1990, une relation entre l'infection à HPV et la genèse du ***cancer du sein*** est suspectée. Ceci est renforcé par les cas rapportés de lésions du mamelon de type condylome [19]. La découverte d'ADN d'HPV au sein de ***carcinomes ovariens et endométriaux*** suggère une association causale avec l'infection par HPV. L'infection de l'appareil génital bas responsable d'une contamination par voie ascendante pourrait expliquer l'origine de cette infection. La relation entre HPV et le ***cancer de l'estomac ou du pancréas*** est elle aussi très hypothétique. Des études épidémiologiques, sérologiques et moléculaires ont démontré que l'hépatite chronique B pouvait se compliquer un ***carcinome hépatocellulaire***. La présence d'HPV dans cette situation pourrait résulter d'une infection opportuniste sans rapport avec la carcinogenèse hépatocellulaire. Le rôle des dans le développement ***du cancer broncho-pulmonaire et de la thyroïde*** a aussi été évoqué dans de nombreuses études, mais les résultats restent discordants. Au total, la nature ubiquitaire de l'infection par HPV rend difficile l'interprétation physiopathologique de la présence d'ADN viral au sein des lésions tumorales [20].

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient la Ligue contre le Cancer (Comité du Doubs), le Cancéropôle Grand-Est, l'Institut National du Cancer, la Région de Franche-Comté et la Ville de Besançon.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Singer A., Monaghan J.M. — In *Lower genital tract precancer* (Blackwell Science London), 2000.

[2] Meisels A., Fortin R. — Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytological patterns. *Acta. Cytol.*, 1976, *20*, 505.

[3] Purola E., Savia E. — Cytology of gynecolgic condyloma acuminata. *Acta. Cytol.*, 1977, *21*, 26.

[4] Ostor A.G. — Natural history of cervical intraepithelial neoplasia : a critical review. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 1993, *12*, 186-192.

[5] Liaw K.L., Glass A.G., Manos M.M., *et al.* — Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999, *91*, 954-960.

[6] Melnikow J., Nuovo J., Willan A.R., Chan B.K., Howell L.P. — Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions : A meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*, 1998, *92*, 727-735.

[7] Recommandations pour la pratique clinique. In *Conduite à tenir devant un frottis anormal de l'utérus. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé* (ANAES, Edit.), 1999.

[8] Parkin D.M., PisaniI P., Ferlay J. — Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.*, 1999, *49*, 33-64.

[9] Exbrayat C. — Col de l'utérus. In *Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000* (INVS, Edit.), 2003.

[10] Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. *et al.* — Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.*, 1999, *189*, 12-19.

[11] Munoz N., Bosch F.X., Castellsague X. *et al.* — Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen ? The international perspective. *Int. J. Cancer*, 2004, *111*, 278-285.

[12] Aubin F., Laurent R. — Les lésions cutanées à papillomavirus. *Rev. Prat.,* 2006, *56,* 1905-1911.

[13] Puzenat E., Humbert P., Laurent R., Aubin F. — HPV et cancers cutanés, in *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale.*, Aubin, F, Pretet, JL, Mougin, C, Editors. 2003, EM Inter, Tec et Doc. : Paris. p. 489-494.

[14] Aubin F., Humbey O., Guerrini J.S., Mougin C., Laurent R. — [Non-melanoma skin cancers and human papillomavirus]. *Ann. Dermatol. Venereol.,* 2003, *130,* 1131-1138.

[15] Akgul B., Cooke J.C., Storey A. — HPV-associated skin disease. *J. Pathol.,* 2006, *208,* 165-175.

[16] Bodaghi B., Frau E. — HPV et manifestations ophtalmologiques. In : Aubin F, Prétet J.L., Mougin C Eds. *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale*. EM Inter, Tec et Doc, Paris, 2003, 501-10.

[17] Bernadini S., Henry P.C., Bittard H. — HPV et tumeurs urogénitales. In : Aubin F., Prétet J.L., Mougin C. Eds. *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale*. EM Inter, Tec et Doc, Paris, 2003, 561-8.

[18] Syrjanen K.J. — HPV et tumeurs épidermoïdes bénignes et malignes de l'œsophage. In Aubin F, Prétet JL, Mougin C Eds. *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale*. EM Inter, Tec et Doc, Paris, 2003, 523-48.

[19] DE VILLIERS E.M., SANDSTROM R.E., ZUR HAUSEN H., BUCK C.E. — Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res.,* 2005, *7*, R1-11.

[20] ZUFFEREY L, MERROUCHE Y. — HPV et autres cancers. In Aubin F., Prétet J.L., Mougin C. Eds. *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale*. EM Inter, Tec et Doc, Paris, 2003, 569-77.

DISCUSSION

M. Christian NEZELOF

Les papillomas laryngés du nourrisson sont rares mais dangereux. Quelle est l'efficacité de l'interféron alpha ?

Il s'agit d'une immunothérapie non spécifique par interféron-alpha qui est proposée dans certaines situations exceptionnelles d'infection cutanée ou muqueuse profuse par HPV. Le traitement est systémique (injections sous-cutanées) ou local (injections intra-lésionnelles). Son efficacité est rapportée mais n'a jamais été validée par des études contrôlées.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 611-623, séance du 27 mars 2007

COMMUNICATION

Aspects virologiques et carcinologiques des papillomavirus humains HPV

Mots-Clés : Papillomaviridae. Protéines E7 des papillomavirus. Human papillomavirus 6. Protéines oncogènes virales.

Virological and carcinogenic aspects of HPV

Key-words (Index Medicus) : Papillomaviridae. papillomavirus E7 Proteins. Human papillomavirus 6. oncogene Proteins viral.

Jean-Luc PRÉTET, Jean-François CHARLOT*, Christiane MOUGIN*

RÉSUMÉ

Les papillomavirus humains (HPV) sont de petits virus nus, appartenant à la famille des Papillomaviridae. Plus de cent représentants sont aujourd'hui identifiés qui sont responsables de lésions cutanées ou muqueuses, bénignes ou malignes. A ce titre, les HPV du genre alpha *dits à bas risque (HPV6, 11) sont à l'origine des condylomes externes génitaux, et les HPV à haut risque (HPV16 ou 18) sont responsables des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Le matériel génétique comporte plusieurs phases ouvertes de lecture codant des protéines impliquées dans la réplication de l'ADN viral (E1 et E2), dans la régulation de l'expression des gènes viraux (E2), dans la formation des virions (E4) et dans l'immortalisation et la transformation cellulaire (E5, E6, E7) pour les HPV à haut risque seulement. Les phases ouvertes de lecture L1 et L2 codent les protéines de la capside. Les HPV infectent les cellules souches des épithéliums. Un cycle de multiplication complet des HPV comporte 3 phases qui, suite à l'expression séquentielle des gènes viraux, permettent la réplication de l'ADN viral puis la production de nouveaux virions infectieux. L'intégration de l'ADN viral ne concerne que les HPV à haut risque. Cela conduit à une surexpression des deux oncoprotéines virales E6 et E7 dont l'action combinée à celle de E5 favorise l'immortalisation et la transformation cellulaires.*

SUMMARY

Human papillomaviruses are small viruses belonging to the Papillomaviridae*. More than 100 genotypes have been identified, causing benign (low-risk HPV) or malignant (high-*

* EA 3181, IFR 133, Université de Franche-Comté, Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, CHU Jean Minjoz, 25030 Besançon.

Tirés à part : Docteur Jean-Luc Prétet, même adresse.
Article reçu le 23 février 2007, accepté le 19 mars 2007.

risk HPV) cutaneous or mucosal lesions. The low-risk HPV6 and HPV11 provoke genital warts, while the high-risk HPV16 and HPV18 can cause cervical cancer. The HPV genome includes several open reading frames that encode proteins involved in viral DNA replication (E1 and E2), viral gene expression regulation (E2), virus assembly (E4) and the immortalisation and transformation of infected epithelial cells (E5, E6 and E7 ; high-risk HPV only). The open reading frames L1 and L2 encode the two capsid proteins. HPV target stem cells of the squamous epithelium. The complete life cycle involves three phases, with sequential expression of viral genes leading to viral DNA replication and to the production of highly infectious virions. Viral DNA integration occurs with high-risk types and leads to the overexpression of two viral oncoproteins, E6 and E7. These proteins, in combination with E5, promote the immortalisation and transformation of infected cells.

LES *PAPILLOMAVIRIDAE* : UNE NOUVELLE FAMILLE DE VIRUS

Les papillomavirus humains appartiennent à la famille des *Papillomaviridae* qui comprend 118 représentants [1]. Compte tenu de l'identification d'un nombre conséquent de séquences partielles de papillomavirus, nous pouvons estimer qu'une centaine de génotypes supplémentaires existe. Ces virus, mis en évidence dès les années 1970 par des techniques moléculaires [2-4] sont ubiquitaires, très anciens et très stables. Des papillomavirus infectent le lapin, le chien, le bœuf, le singe. La majeure partie des papillomavirus identifiés (96 génotypes) infecte l'espèce humaine (nous les désignons alors papillomavirus humains ou HPV pour Human PapillomaVirus). Ce sont tous des virus épithéliotropes qui sont responsables, sur le plan clinique, de tumeurs bénignes ou malignes.

LA CLASSIFICATION DES *PAPILLOMAVIRIDAE*

La classification des *Papillomaviridae* repose sur des identités de séquence nucléotidique codant la protéine majeure de capside L1. Il existe seize genres possédant moins de 60 % d'identité et qui sont désignés par une lettre grecque (*alpha* à *pi*). Ces genres se subdivisent en espèces qui présentent 60 à 70 % d'identité. Elles sont numérotées à l'aide d'un chiffre arabe. Au sein des espèces, il apparaît des types de papillomavirus qui partagent entre 71 et 89 % d'identité. Nous distinguons ensuite des sous-types qui présentent une différence de 2 à 10 % par rapport au type et des variants dont la différence n'excède pas 1 à 2 % [1].

Cette classification qui répond aux exigences des taxonomistes reflète parfois les propriétés biologiques des papillomavirus mais de nombreuses exceptions subsistent. D'un point de vue pratique, il est classique de différencier les HPV muqueux des HPV cutanés en fonction du site préférentiel de développement des lésions qui leurs sont associées. Par ailleurs, les génotypes responsables des lésions bénignes sont dits à bas risque alors que les génotypes responsables des lésions cancéreuses sont dits à haut risque. Ainsi, les HPV1 et 2 sont des HPV à bas risque responsables de verrues plantaires ou palmaires, alors que les HPV5 et 8, du genre *bêta* sont des

HPV à haut risque car ils sont retrouvés constamment dans les cancers cutanés non mélaniques chez des patients atteints d'une génodermatose rare, l'épidermodysplasie verruciforme (EV). Cette dichotomie concernant les propriétés oncogéniques des HPV cutanés est retrouvée parmi les HPV à tropisme muqueux : les HPV6 et 11 sont à bas risque car ils sont responsables de condylomes génitaux externes alors que les HPV16 et 18 sont les principaux génotypes responsables des cancers du col utérin en particulier.

L'ORGANISATION STRUCTURALE ET GENOMIQUE DES PAPILLOMAVIRUS EST SIMPLE

Sur le plan structural, les papillomavirus sont de petits virus (52 à 55 nm de diamètre) dont la capside est organisée selon une symétrie icosaédrique. Les 72 capsomères qui constituent cette capside sont composés des protéines L1 et L2. Ce sont des virus non enveloppés qui résistent très bien dans l'environnement.

Les papillomavirus possèdent un génome constitué d'un ADN double brin circulaire d'environ 8 000 paires de bases (fig. 1). Le nombre de séquences codantes est variable en fonction des génotypes ; elles sont toutes regroupées sur le même brin d'ADN. L'ADN des HPV comporte six phases ouvertes de lectures (POL) codant les protéines précoces qui sont dénommées E pour « Early ». Deux POL codent les protéines tardives L1 et L2 (L pour « Late »). Lorsque la POL L1 est exprimée *in vitro*, seule ou en association avec L2, les protéines correspondantes s'autoassemblent en pseudo-particules virales (ou VLP pour « Virus Like Particles ») dont la morphologie et les propriétés antigéniques sont similaires à celles des virions natifs. Ces pseudo-particules virales sont à la base des vaccins prophylactiques actuels qui montrent une excellente efficacité clinique [5, 6]. Une troisième région non codante est présente. Elle est nécessaire au contrôle de la réplication de l'ADN viral et possède les promoteurs de la transcription des gènes précoces. Elle est appelée LCR pour « Long Control Region ».

LE CYCLE DE MULTIPLICATION VIRALE COMPLET DEPEND DE LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE

Les cellules cibles des papillomavirus humains sont vraisemblablement les cellules souches des épithéliums malpighiens. Au niveau du col de l'utérus, les HPV accèdent à ces cellules soit au profit de microlésions de l'épithélium, soit directement au niveau de la zone de transformation entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol. Les différentes étapes du cycle complet de multiplication sont étroitement liées à la différenciation des cellules épithéliales (fig. 2).

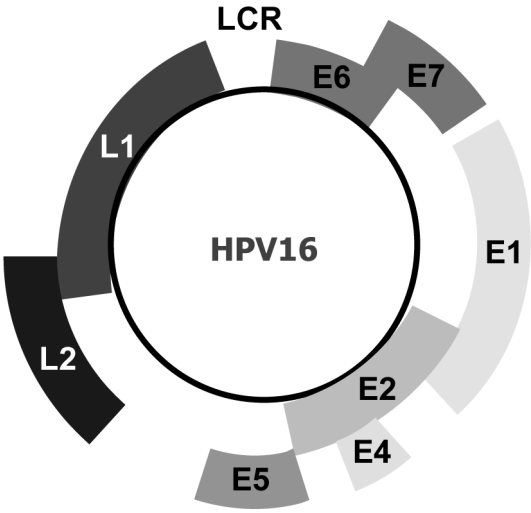


Fig. 1. — Représentation schématique de l'organisation du génome de l'HPV16.

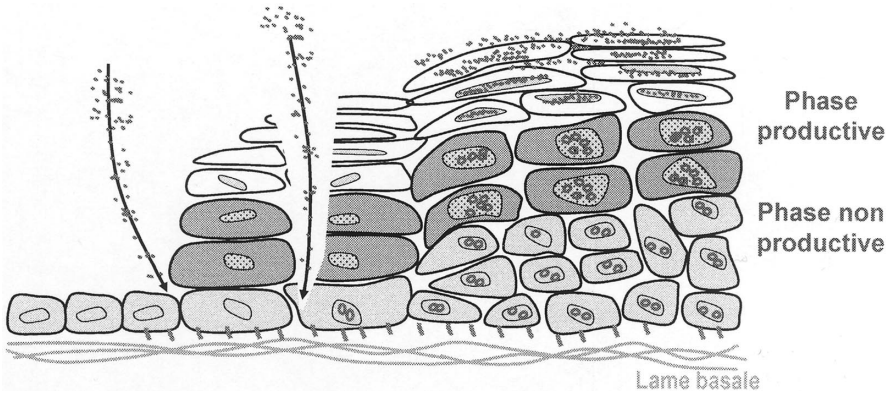


Fig. 2. — Le cycle de multiplication virale des HPV. Dans le cas du col utérin, les HPV peuvent accéder à leurs cellules cibles directement au niveau de la zone de transformation, site de rencontre entre l'epithélium glandulaire de l'endocol et l'épithélium malpighien de l'exocol ou *via* une microlésion présente au niveau de l'épithélium malpighien. Le génome viral se réplique sous forme épisomale dans le noyau des cellules épithéliales. Au cours de la différenciation cellulaire, le génome viral s'amplifie, puis l'expression des protéines tardives L1 et L2 est activée. Cette phase productive est à l'origine de la production de nouveaux virions infectieux qui sont libérés dans le milieu extérieur au fur et à mesure de la desquamation des cellules épithéliales.

L'entrée cellulaire est réalisée par endocytose

Les mécanismes d'entrée cellulaire et de trafic intracellulaire des papillomavirus ont été élucidés en partie grâce à l'utilisation des pseudo-particules virales. L'interaction virus-cellules fait intervenir plusieurs récepteurs parmi lesquels des héparanes sulfates serviraient à la fixation des virus au niveau de la membrane cellulaire [7-9]. Par ailleurs, une intégrine favoriserait l'entrée à proprement parler. Récemment, il a été montré qu'une protéine de la lame basale, la laminine 5, pouvait piéger des pseudo-particules virales ou des virions natifs. Comme cette protéine est un ligand des intégrines (l'intégrine *alpha* 6), elle faciliterait l'interaction entre les papillomavirus et les cellules cibles exprimant cette intégrine [10]. Les mécanismes d'endocytose qui suivent la fixation sont propres à chaque génotype [11]. Le trafic intracellulaire des virions est assuré par les protéines du cytosquelette (microtubules et/ou microfilaments d'actine) jusqu'à proximité du noyau où l'ADN viral subit une décapsidation. C'est l'ADN associé à des capsomères qui est alors transloqué dans le noyau à l'aide de karyophérines.

La réplication de l'ADN viral s'effectue en trois phases

— **La première phase** de la réplication de l'ADN viral est la phase d'établissement. Elle se déroule dans les cellules souches de l'épithélium et les protéines précoces E1 et E2 agissent en synergie pour activer la réplication. Ceci a lieu lors de la phase S du cycle cellulaire au cours de laquelle l'ensemble des protéines cellulaires de duplication de l'ADN est présent. La protéine E2, par un mécanisme d'encombrement stérique, limite l'expression des protéines E6 et E7 à des taux permettant toutefois une perturbation du cycle cellulaire, ce qui a pour effet de maintenir les cellules en cycle.

— **La deuxième phase** est appelée phase de maintenance. Elle est caractérisée par le fait qu'un nombre constant de copies d'ADN viral est présent dans les cellules au fur et à mesure de leur division. Cette étape se déroule dans les cellules basales et parabasales de l'épithélium et c'est grâce à E2 que la ségrégation des génomes viraux est assurée de façon correcte [12]. A ce stade, il n'y a toujours pas de production de nouveaux virions.

— **La troisième phase** est dite d'amplification. Elle est associée à la production de nouveaux virus. Vraisemblablement par un mécanisme de réplication de type « en cercle roulant », le nombre de génomes viraux est largement augmenté dans chaque cellule [13]. De façon concomitante, et ce dans les cellules épithéliales les plus différenciées, l'expression des POL L1 et L2 est activée par des facteurs cellulaires qui ne sont toutefois toujours pas identifiés. L'encapsidation des génomes viraux a lieu et les nouvelles particules virales infectieuses sont libérées dans le milieu extérieur au rythme des desquamations cellulaires. La muqueuse devient très infectante et le risque de transmission à un partenaire est important. Cette infection virale productive se traduit par un effet cytopa-

thogène pathognomonique de l'infection à HPV caractérisé par des koïlocytes [14].

Le maintien des cellules en prolifération est essentiel à l'accomplissement d'un cycle complet de multiplication des HPV. Pour ce faire, les protéines E6 et E7 des HPV, bien que faiblement exprimées au cours du cycle viral, inactivent les protéines à poche $p105^{Rb}$, p107 et p130 et la protéine p53 [15].

CLAIRANCE ET LATENCE

Les HPV à bas risque sont en général éliminés plus rapidement (en quatre à six mois environ) que les HPV à haut risque (en douze à seize mois environ). Puis, l'acquisition d'une immunité spécifique doit empêcher toute réinfection par un même génotype. Toutefois, il n'est pas exclu que le virus puisse persister à l'état latent. Cette hypothèse est supportée par l'identification, dans un modèle cellulaire, d'un petit transcrit de fusion E8^E2C dont l'expression est associée à une inhibition de la réplication de l'ADN viral [16]. Dans ce cas, l'ADN viral qui reste sous forme épisomale n'est pas détecté. La réplication peut être réactivée à la suite d'un épisode d'immunodépression par exemple.

LE MECANISME DE CARCINOGENESE EST ASSOCIE À L'INTEGRATION DE L'ADN DES HPV A HAUT RISQUE

L'intégration concerne uniquement l'ADN des HPV à haut risque

La majorité des cancers invasifs comporte des séquences d'ADN d'HPV intégrées au génome de la cellule hôte. L'intégration est un évènement « terminal » dans le cycle de vie du virus car aucune réplication/multiplication virale ne sera possible par la suite. L'infection est alors abortive. En revanche, il s'agit d'une étape importante dans la progression vers le cancer. L'intégration peut être un phénomène précoce survenant dès les stades pré-cancéreux et des études récentes menées dans notre laboratoire montrent que des formes intégrées existent dans les tissus normaux abritant des HPV.

L'étude de l'intégration, à partir de lésions anogénitales, a montré que l'ADN viral était fréquemment clivé au niveau des POL E1 et E2. La rupture de la POL E2 entraîne une perte d'expression de la protéine E2 qui n'exerce plus son effet transinhibiteur sur les promoteurs précoces. Ceci conduit à une surexpression des protéines E6 et E7 et à une augmentation des capacités d'immortalisation de l'HPV16 [17]. Plusieurs expériences confirment que l'inactivation des gènes E1 et E2 est corrélée à un pouvoir transformant de différents types d'HPV à haut risque [17, 18]. Cependant, des travaux ont démontré que la rupture de la POL E2 lors de l'intégration ne serait pas essentielle pour expliquer l'augmentation d'expression de

E6 et E7. Des dérégulations post-transcriptionnelles ainsi que des mutations de la POL E2 modifiant l'activité de la protéine ont été observées dans des échantillons de cancer du col utérin. L'expression dérégulée de E6 et E7 entraîne une instabilité génomique qui se manifeste par des aberrations dans la duplication des centrosomes et des translocations chromosomiques [19].

L'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire se fait généralement au hasard, en privilégiant toutefois les sites fragiles. Il a été décrit des intégrations à proximité de proto-oncogènes (TP63, NR4A2, APM-1, TNFAIP2 et hTERT), le site le plus fréquent étant la bande chromosomique 8q24 dans laquelle se localise *c-myc* [20-22]. La mutagenèse insertionnelle est très rare mais une intégration du génome viral dans un anti-oncogène cellulaire a déjà été décrite et un tel phénomène peut contribuer au processus d'immortalisation [23].

Trois protéines virales sont considérées comme des oncogènes

Les protéines E5, E6 et E7 sont les principales protéines possédant des propriétés oncogéniques. L'essentiel des données concernent les HPV à haut risque du genre *alpha* mais une place de plus en plus importante est faite aux HPV du genre *bêta* (fig. 3).

— **La protéine E6** possède deux doigts de zinc très conservés et essentiels à sa fonctionnalité et un domaine de liaison aux protéines à domaines PDZ. De très nombreux partenaires de E6 sont décrits ce qui lui confère un nombre conséquent de fonctions.

  La première cible de E6 à avoir été décrite est la protéine gardien du génome p53. Dans plus de 50 % des cancers humains, p53 est mutée. Ce n'est pas le cas dans les cancers associés aux HPV où elle demeure sauvage, mais sa demi-vie est très largement diminuée. En effet, en association avec l'ubiquitine ligase E6AP (E6 Associated Protein), E6 favorise l'étiquetage de p53 par des molécules d'ubiquitine : p53 est alors dégradée par le protéasome 26S. E6 a aussi la capacité de piéger p53 dans le cytoplasme de la cellule et par conséquent d'inhiber son activité transcriptionnelle nécessaire à la régulation du cycle cellulaire, à la réparation de l'ADN et à l'induction de l'apoptose. La protéine E6 interfère directement avec l'activité de protéines impliquées dans la réparation de l'ADN (MGMT, XRCC1). D'autres protéines intervenant dans l'apoptose sont des cibles de E6. Ainsi l'activation des récepteurs de mort est directement (TNF R1) ou indirectement (Fas *via* son adaptateur FADD) inhibée par E6. Par ailleurs, la protéine pro-apoptotique Bak est sujette à la dégradation médiée par E6 des HPV16 ou 18 mais aussi par E6 d'HPV77 ou d'HPV5 [24-26]. Ainsi, l'irradiation par des UV-B n'entraîne plus l'apoptose de cellules épidermiques d'origine humaine lorsqu'elles expriment E6 d'HPV5 [25]. Enfin, l'expression des ARNm de Bax est réduite en présence de E6 d'HPV16 et la stabilité de la protéine est diminuée [27]. Par ailleurs, E6 limite la perte des télomères normalement observée au cours des divisions cellulaires successives. Pour cela, E6 active l'expres-

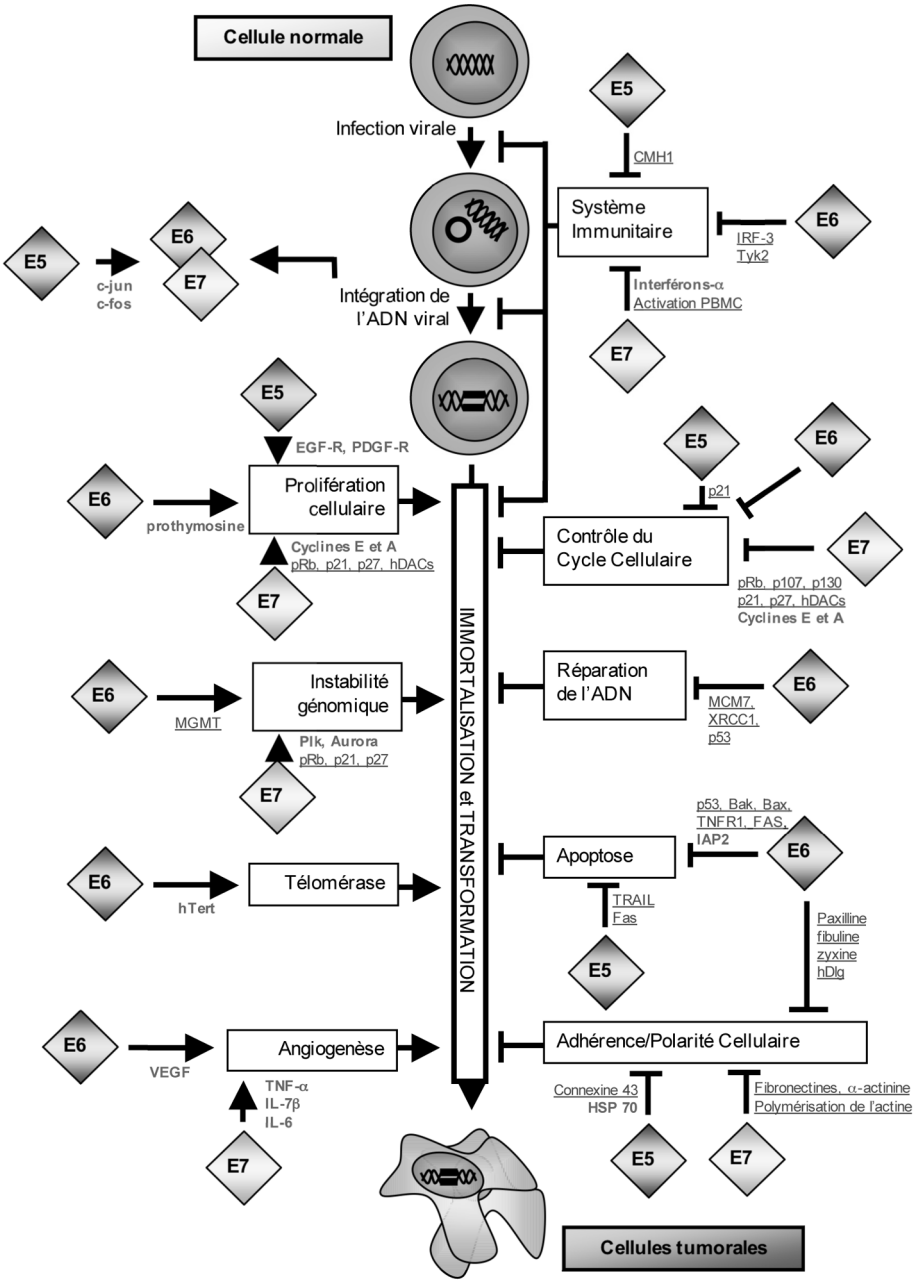


FIG. 3. — Représentation des principales activités des protéines virales E5, E6 et E7 des HPV à haut risque, impliquées dans l'immortalisation et la transformation des cellules infectées.
En gras : protéines activées. Souligné : protéines inhibées.

sion de la sous-unité catalytique limitante de la télomérase, hTERT [28]. De plus, E6 favorise le processus métastatique en limitant l'adhérence des cellules à la matrice extracellulaire et en activant la production de VEGF, principal facteur responsable de l'angiogenèse [29].

— **La protéine E7** comporte deux motifs en doigt de zinc lui permettant de s'associer en dimères. Parmi les propriétés d'immortalisation de cette protéine, l'inactivation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome $p105^{Rb}$ joue un rôle essentiel. $p105^{Rb}$ est une phosphoprotéine nucléaire qui, sous forme hypophosporylée, bloque la cellule en phase G0/G1. En effet, cet état lui permet de séquestrer les facteurs de transcription de la famille E2F et d'empêcher la transactivation de leurs gènes cibles codant les cyclines E et A, la phosphatase CDC25A, l'ADN polymérase *alpha*, la thymidine kinase, nécessaires à la transition G1/S et à la progression dans la phase S. La protéine E7 des HPV à haut risque a une forte affinité pour la $p105^{Rb}$ hypophosporylée et pour les protéines apparentées p107 et p130. L'inactivation de pRb permet la libération des facteurs E2F [30, 31] ; il y a alors perte de contrôle de la transition G1/S. Il a été récemment démontré que l'activité d'immortalisation de E7 des HPV à haut risque était en partie liée à la dégradation de $p105^{Rb}$ par le protéasome. La protéine E7 d'HPV38 appartenant au genre *bêta* inactive aussi la pRb avec une efficacité similaire à celle de E7 d'HPV16 [32], alors que la protéine E7 d'HPV77 est beaucoup moins efficace [33]. Par ailleurs, la protéine E7 transactive directement les promoteurs de la cycline E et de la cycline A et neutralise les inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines, les CKI, p21 et p27. L'expression de E7 favorise aussi l'instabilité génomique en perturbant la duplication des centrosomes et la ségrégation des chromosomes au cours de la mitose. Il en résulte des mitoses anormales, dites multipolaires qui sont caractéristiques des lésions associées aux HPV à haut risque [34]. Récemment, Thierry *et al* ont mis en évidence l'activation par E7 de gènes mitotiques comme Plk ou Aurora qui contribuent à l'induction de l'instabilité génomique [35]. D'autres fonctions de E7 favorisent la progression tumorale. Ainsi, E7 est capable de moduler la mobilité cellulaire en modifiant la structure du cytosquelette [36], ou en limitant la production de fibronectine [37], indispensable à l'adhérence des cellules à la matrice extracellulaire.

— **La protéine E5** est une petite protéine hautement hydrophobe. Elle s'associe aux membranes de l'appareil de Golgi, du réticulum endoplasmique, des endosomes, de l'enveloppe nucléaire et dans une moindre mesure, aux membranes cytoplasmiques. En interférant avec au moins deux types de récepteurs aux facteurs de croissance, E5 stimule la prolifération cellulaire. Ainsi, cette protéine réduit l'endocytose des complexes récepteurs de l'EGF-EGF (facteur de croissance épidermique) et limite leur dégradation dans les endosomes en inhibant les pompes à protons ; il s'ensuit un recyclage important des récepteurs à la membrane plasmique [38]. La protéine E5 du papillomavirus bovin de type 1 (BPV1) favorise la dimérisation du récepteur du PDGF *bêta* (facteur de croissance

dérivé des plaquettes), indépendamment du ligand. Il s'ensuit une activation du récepteur [39]. La stimulation de ces récepteurs aboutit à l'expression des protéines Fos et Jun formant le complexe AP1. Celui-ci possède un site de fixation sur le promoteur précoce des HPV et active ainsi l'expression de E6 et de E7 [40]. Les récepteurs de TRAIL et de Fas-L sont aussi des cibles de E5. Cette protéine virale, après s'être fixée à ces récepteurs, perturbe leurs modifications post-traductionnelles. Ceci rend le récepteur de TRAIL incapable de lier son ligand ou d'assurer la transduction du signal. Par ailleurs la demi-vie de Fas est très réduite, ce qui limite son expression membranaire et rend les cellules résistantes à l'apoptose médiée par Fas-L [41]. L'inhibition des communications intercellulaires *via* les jonctions gap est une étape précoce de la carcinogenèse ; elle a été observée avec les protéines E5 d'HPV16 et de BPV4.

L'inactivation de p53 et de pRb par E6 et E7 respectivement permet de surmonter la première phase de mortalité et donc d'augmenter la durée de vie des cellules infectées. L'instabilité chromosomique qui résulte des anomalies de duplication des centrosomes et de ségrégation des chromosomes conduit les cellules à la deuxième phase de mortalité ou crise cellulaire. La majorité des cellules meurt. Seuls quelques clones qui échappent à la crise poursuivent leur division grâce à la réactivation de la télomérase. Puis la progression du phénotype immortel au phénotype tumorigène est associée à des altérations épigénétiques et à des pertes ou des gains chromosomiques suggérant l'implication de plusieurs oncogènes dans la carcinogenèse du col utérin [42].

CONCLUSION

Le cancer du col utérin est la conséquence ultime et rare d'une infection persistante à HPV à haut risque. L'intégration du génome viral résulte en une dérégulation de l'expression des oncoprotéines virales E6 et E7 qui interfèrent avec deux protéines clés du contrôle du cycle cellulaire p53 et pRb, conduisant à l'instabilité génétique. L'immortalisation des cellules est associée à l'activation de la télomérase et la transformation maligne résulte d'altérations épigénétiques et génétiques supplémentaires.

REMERCIEMENTS

Ligue Contre le Cancer, Comité du Doubs ; Institut National du Cancer ; Région de Franche-Comté et Ville de Besançon.

BIBLIOGRAPHIE

[1] De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U., Zur Hausen H. — Classification of papillomaviruses. *Virology,* 2004, *324,* 17-27.

[2] Gissmann L., Hausen H.Z. — Human papilloma virus DNA : physical mapping and genetic heterogeneity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* 1976, *73,* 1310-1313.

[3] Orth G., Favre M., Croissant O. — Characterization of a new type of human papillomavirus that causes skin warts. *J. Virol.,* 1977, *24,* 108-120.

[4] Zur Hausen H. — Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.,* 1977, *78,* 1-30.

[5] Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. *et al.* — Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18 : follow-up from a randomised control trial. *Lancet,* 2006, *367,* 1247-1255.

[6] Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A. *et al.* — High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br. J. Cancer,* 2006, *95,* 1459-1466.

[7] Joyce J.G., Tung J.S., Przysiecki C.T. *et al.* — The L1 major capsid protein of human papillomavirus type 11 recombinant virus-like particles interacts with heparin and cell-surface glycosaminoglycans on human keratinocytes. *J. Biol. Chem.,* 1999, *274,* 5810-5822.

[8] Combita A.L., Touze A., Bousarghin L. *et al.* — Gene transfer using human papillomavirus pseudovirions varies according to virus genotype and requires cell surface heparan sulfate. *FEMS Microbiol. Lett.,* 2001, *204,* 183-188.

[9] Giroglou T., Florin L., Schafer F., Streeck R.E., Sapp M. — Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J. Virol.,* 2001, *75,* 1565-1570.

[10] Culp T.D., Budgeon L.R., Marinkovich M.P., Meneguzzi G., Christensen N.D. — Keratinocyte-secreted laminin 5 can function as a transient receptor for human papillomaviruses by binding virions and transferring them to adjacent cells. *J. Virol.,* 2006, *80,* 8940-8950.

[11] Bousarghin L., Touze A., Sizaret P.Y., Coursaget P. — Human papillomavirus types 16, 31, and 58 use different endocytosis pathways to enter cells. *J. Virol.,* 2003, *77,* 3846-3850.

[12] Lehman C.W., Botchan M.R. — Segregation of viral plasmids depends on tethering to chromosomes and is regulated by phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* 1998, *95,* 4338-4343.

[13] Flores E.R., Lambert P.F. — Evidence for a switch in the mode of human papillomavirus type 16 DNA replication during the viral life cycle. *J. Virol.,* 1997, *71,* 7167-7179.

[14] Koss L.G., Durfee G.R. — Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix : cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.,* 1956, *63,* 1245-1261.

[15] Zhang B., Chen W., Roman A. — The E7 proteins of low- and high-risk human papillomaviruses share the ability to target the pRB family member p130 for degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* 2006, *103,* 437-442.

[16] Stubenrauch F., Hummel M., Iftner T., Laimins L.A. — The E8E2C protein, a negative regulator of viral transcription and replication, is required for extrachromosomal maintenance of human papillomavirus type 31 in keratinocytes. *J. Virol.,* 2000, *74,* 1178-1186.

[17] Romanczuk H., Howley P.M. — Disruption of either the E1 or the E2 regulatory gene of human papillomavirus type 16 increases viral immortalization capacity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* 1992, *89,* 3159-3163.

[18] Schiller J.T., Kleiner E., Androphy E.J., Lowy D.R., Pfister H. — Identification of bovine papillomavirus E1 mutants with increased transforming and transcriptional activity. *J. Virol.,* 1989, *63,* 1775-1782.

[19] Duensing S., Munger K. — Human papillomaviruses and centrosome duplication errors : modeling the origins of genomic instability. *Oncogene,* 2002, *21,* 6241-6248.

[20] Couturier J., Sastre-Garau X., Schneider-Maunoury S., Labib A., Orth G. — Integration of papillomavirus DNA near myc genes in genital carcinomas and its consequences for proto-oncogene expression. *J. Virol.,* 1991, *65,* 4534-4538.

[21] Sastre-Garau X., Favre M., Couturier J., Orth G. — Distinct patterns of alteration of myc genes associated with integration of human papillomavirus type 16 or type 45 DNA in two genital tumours. *J. Gen. Virol.,* 2000, *81,* 1983-1993.

[22] Herrick J., Conti C., Teissier S. *et al.* — Genomic organization of amplified MYC genes suggests distinct mechanisms of amplification in tumorigenesis. *Cancer Res.,* 2005, *65,* 1174-1179.

[23] Reuter S., Bartelmann M., Vogt M. *et al.* — APM-1, a novel human gene, identified by aberrant co-transcription with papillomavirus oncogenes in a cervical carcinoma cell line, encodes a BTB/POZ-zinc finger protein with growth inhibitory activity. *EMBO J.,* 1998, *17,* 215-222.

[24] Thomas M., Banks L. — Human papillomavirus (HPV) E6 interactions with Bak are conserved amongst E6 proteins from high and low risk HPV types. *J. Gen. Virol.,* 1999, *80 (Pt 6),* 1513-1517.

[25] Jackson S., Harwood C., Thomas M., Banks L., Storey A. — Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev.,* 2000, *14,* 3065-3073.

[26] Jackson S., Storey A. — E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene,* 2000, *19,* 592-598.

[27] Magal S.S., Jackman A., ISH-Shalom S. *et al.* — Downregulation of Bax mRNA expression and protein stability by the E6 protein of human papillomavirus 16. *J. Gen. Virol.,* 2005, *86,* 611-621.

[28] Gewin L., Galloway D.A. — E box-dependent activation of telomerase by human papillomavirus type 16 E6 does not require induction of c-myc. *J. Virol.,* 2001, *75,* 7198-7201.

[29] Lopez-Ocejo O., Viloria-Petit A., Bequet-Romero M. *et al.* — Oncogenes and tumor angiogenesis : the HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. *Oncogene,* 2000, *19,* 4611-4620.

[30] Dyson N., Howley P.M., Munger K., Harlow E. — The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science,* 1989, *243,* 934-937.

[31] Munger K., Werness B.A., Dyson N. *et al.* — Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *EMBO J.,* 1989, *8,* 4099-4105.

[32] Caldeira S., Zehbe I., Accardi R. *et al.* — The E6 and E7 proteins of the cutaneous human papillomavirus type 38 display transforming properties. *J. Virol.,* 2003, *77,* 2195-2206.

[33] Mansour M., Touka M., Malena A. *et al.* — Human papillomavirus type 77 E7 protein is a weak deregulator of cell cycle. *Cancer Lett.,* 2007, *246,* 274-281.

[34] Duensing S., Munger K. — Mechanisms of genomic instability in human cancer : insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int. J. Cancer,* 2004, *109,* 157-162.

[35] Thierry F., Benotmane M.A., Demeret C. *et al.* — A genomic approach reveals a novel mitotic pathway in papillomavirus carcinogenesis. *Cancer Res.,* 2004, *64,* 895-903.

[36] Rey O., Lee S., Baluda M.A. *et al.* — The E7 oncoprotein of human papillomavirus type 16 interacts with F-actin *in vitro* and *in vivo*. *Virology,* 2000, *268,* 372-381.

[37] Rey O., Lee S., Park N.H. — Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein represses transcription of human fibronectin. *J. Virol.,* 2000, *74,* 4912-4918.

[38] Straight S.W., Herman B., McCance D.J. — The E5 oncoprotein of human papillomavirus type 16 inhibits the acidification of endosomes in human keratinocytes. *J. Virol.,* 1995, *69,* 3185-3192.

[39] Dimaio D., Lai C.C., Mattoon D. — The platelet-derived growth factor beta receptor as a target of the bovine papillomavirus E5 protein. *Cytokine Growth Factor Rev.,* 2000, *11,* 283-293.

[40] Bouvard V., Matlashewski G., Gu Z.M., Storey A., Banks L. — The human papillomavirus type 16 E5 gene cooperates with the E7 gene to stimulate proliferation of primary cells and increases viral gene expression. *Virology,* 1994, *203,* 73-80.

[41] Kabsch K., Alonso A. — The human papillomavirus type 16 E5 protein impairs TRAIL- and FasL-mediated apoptosis in HaCaT cells by different mechanisms. *J. Virol.,* 2002, *76,* 12162-12172.

[42] Rao P.H., Arias-Pulido H., Lu X.Y. *et al.* — Chromosomal amplifications, 3q gain and deletions of 2q33-q37 are the frequent genetic changes in cervical carcinoma. *BMC Cancer,* 2004, *4,* 5.

DISCUSSION

M. Gilles CREPIN

Dans les cancers invasifs du col utérin, a-t-on pu mettre en évidence des séquences d'ADN viral dans les ganglions iliaques sains ou métastatiques prélevés lors des lymphadénectomies pelviennes ?

Oui, des séquences d'ADN d'HPV ont pu être mis en évidence dans des ganglions pelviens histologiquement sains chez des patientes présentant un cancer invasif du col utérin. Le nombre d'étude est limité et la signification clinique n'est pas claire, en particulier, il n'est pas prouvé que cela puisse constituer un marqueur prédictif d'une récidive tumorale.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 625-628, séance du 27 mars 2007

INFORMATION

*Au nom de trois groupes de travail***

Les nouveaux vaccins papillomavirus

Pierre BÉGUÉ *

Les papillomavirus humains (HPV), qui comptent au moins cent-vingts génotypes, se multiplient dans la peau et les muqueuses, contaminées essentiellement par contact cutané et sexuel. Ils sont responsables de maladies cutanées, dominées par les verrues, et de localisations génitales soit bénignes, les condylomes ano-génitaux, soit malignes ou à potentiel malin, les dysplasies et surtout le cancer du col utérin mais aussi les cancers de la vulve et de l'anus.

La voie de transmission des HPV chez les filles et les garçons est principalement la voie sexuelle dès les premiers rapports (en France l'âge moyen des premiers rapports chez les filles serait de dix-sept ans, 18 % à quinze ans). La plupart du temps l'infection est transitoire et asymptomatique, l'élimination lente en un à trois ans étant due à la réponse immunitaire par des anticorps neutralisants contre les épitopes des protéines de capsides L1 et L2. Le portage prolongé est possible, prédisposant, chez la femme, après une phase de latence parfois très longue, à l'évolution vers une dysplasie du col, lésion précancéreuse ou cancéreuse, s'il s'agit d'un HPV à haut risque. La séroprévalence maximale se situe entre vingt et trente ans.

Il existe deux groupes de virus HPV à tropisme génital : les virus à bas risque oncogène et les virus à haut risque oncogène (quinze génotypes). Les HPV à

---

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Constitués de : **Membres du sous-groupe Vaccinations de la Commission VI-A (***Maladies infectieuses et médecine tropicale***)** : ***Membres Titulaires*** : Mme Brugère-Picoux, MM. Bastin, Bégué (Président), Buisson, Denis, Frottier (Secrétaire), German, Laverdant, Le Minor, Parodi, Pilet, Rérat, Tiollais. ***Membres correspondants :*** Mme Choisy, MM. Armengaud, Bazin, Bricaire, Chastel, Dubois G., Durand, Girard, Péchère, Rey, Richard-Lenoble, Sansonetti. **Membres de la Commission VI-B (***Infections sexuellement transmissibles et Sida***)** : *Membres titulaires :* MM. Arsac, Bazex, Denis, Frottier, Gentilini (Président), Henrion, Laverdant (Secrétaire). *Membres correspondants :* MM. Béani, Bricaire, Girard. Membre du Groupe de travail « *Agents infectieux, cancers et prévention* » : *Membres participants :* MM. B. de Thé, Couturier, Denis, Jeanteur, Sancho-Garnier, Schaison, Tiollais ***Invités*** : M^me^s Labigne, Raphaël, MM. Gessain, Nicolas, Orth, Pol.

bas risque sont la cause de condylomes génitaux et de lésions dysplasiques du col de bas grade. Les génotypes les plus fréquents sont l'HPV 6 et l'HPV 11, dont le risque carcinogène est exceptionnel.

Les HPV à haut risque sont responsables de dyplasies du col utérin de haut grade et des cancers du col. Les HPV16 et18 sont le plus souvent en cause. Le type 16 est cosmopolite, à l'origine de plus de 50 % des tumeurs. Le type 18 est plus souvent présent en Asie du Sud-Est (10 à 12 % des tumeurs). Les génotypes 45 et 31 sont plus rares (8 % et 5 % des tumeurs respectivement). Très fréquent, le cancer du col se situe en seconde position des cancers dans le monde, avec 470 000 nouveaux cas qui sont la cause de 190 000 décès par an. En France il est en huitième position avec environ 3 500 nouveaux cas et 1 000 décès déclarés en 2000. Dans 99 % des cas un HPV est détecté. Le dépistage du cancer du col, recommandé à l'échelon individuel en France, aboutit à 6 000 000 de frottis par an.

Deux vaccins papillomavirus, quadrivalent et bivalent, récemment mis au point, ont pour objectif principal la prévention du cancer du col utérin. Ces deux vaccins recombinants sont formés de pseudo-particules virales (VLP) fabriquées par auto-assemblage de la protéine majeure L1. Le vaccin quadrivalent (Gardasil® laboratoires Merck) contient 4 VLP des HPV 16, 18, 6 et 11. Le vaccin bivalent (Cervarix® laboratoires GSK) est composé de deux VLP des HPV 16 et 18.

Les essais comparatifs du vaccin quadrivalent versus placebo ont concerné plus de 20 000 femmes de seize à vingt-six ans. La surveillance des lésions génitales et des dysplasies sur deux à quatre ans a démontré la grande efficacité de ce vaccin. Aucune des femmes vaccinées, et n'ayant jamais été préalablement infectées par HPV 6, 11, 16 ou 18, n'a développé de dysplasie de haut grade du col utérin par HPV 16 ou 18. En revanche 53 femmes sur 8 460 non vaccinées ont présenté des lésions. De même les verrues et condylomes génitaux provoqués par ces 4 HPV n'ont été observés que chez une seule femme vaccinée contre 91 chez les femmes du groupe placebo. Ces vaccins produisent une réponse immunitaire humorale constante et plus forte que celle observée après l'infection naturelle. La durée de la protection n'est pas établie au delà de deux ans mais un essai a permis d'observer une réponse sérologique anamnestique rapide et forte chez des sujets revaccinés cinq ans après leur première série vaccinale. La tolérance générale et locale est bonne dans tous les essais. Ces résultats soutiennent l'indication de ce vaccin qui est la prévention des lésions dysplasiques du col utérin, du cancer du col, des condylomes acuminés dus aux HPV 6, 11, 16 et 18. L'administration se fait en trois injections IM à 0, 2 et 6 mois.

Le vaccin bivalent 16,18 est en voie d'enregistrement. Les essais publiés et portant sur plus de 1 000 femmes vaccinées permettent d'évaluer, à ce jour, la durée de la protection contre les lésions néoplasiques du col à 4,5 ans et une

immunogénicité persistante chez 98 % des femmes. Ce vaccin ne concerne que le cancer du col utérin, à HPV 16 et 18.

Seul le vaccin quadrivalent est actuellement disponible en France. Il a obtenu en 2006 l'autorisation de la FDA aux États-Unis et celle de l'EMEA (European Medicine Agency) en Europe. Aux États-Unis il est recommandé par l'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practice) avant le début de l'activité sexuelle soit, pour les filles à 11-12 ans, mais il peut être administré dès neuf ans ; un rattrapage est proposé pour les filles de treize à vingt-six ans [1]. En France le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique a recommandé la vaccination par le vaccin HPV pour les jeunes filles de 14 ans et un rattrapage pour les jeunes filles et les jeunes femmes de 15 à 23 ans sous certaines conditions. [2]

Questions posées par les vaccins papillomavirus

L'application de la vaccination HPV ne doit pas remettre en question le dépistage actuel du cancer du col utérin en France, comme dans tous les pays qui le pratiquent. Il serait en effet préjudiciable à la santé publique que cette vaccination qui, dans les meilleurs des cas, ne pourra assurer que 70 % de la prévention des cancers du col en raison de la limitation des sérotypes vaccinaux présents, fasse négliger le renforcement et l'organisation de ce dépistage en France. Il serait utile de préciser les **conditions techniques du dépistage** : cytologie par frottis conventionnels ou en milieu liquide et/ou tests de détection des HPV oncogènes.

Qui vacciner ? Quand vacciner ? Ces vaccins sont en premier lieu destinés aux filles de onze-douze ans, soit avant l'âge des premiers rapports sexuels (ce choix est celui proposé par le calendrier vaccinal américain, qui comporte aussi la possibilité de vacciner plus tôt à partir de neuf ans et de pratiquer le rattrapage des jeunes femmes de treize à vingt-six ans). La vaccination des garçons serait aussi à discuter, pour favoriser l'interruption de la transmission, car ils constituent un réservoir des HPV génitaux. Cependant des inconnues scientifiques persistent sur la valeur protectrice du vaccin chez le garçon et sur la prévention éventuelle du portage rendant difficile actuellement l'évaluation du rapport coût-efficacité. [3]

La durée de la protection. Les rappels. Les enquêtes de suivi sont encore limitées, en raison de l'existence récente de ces vaccins. La durée de la protection connue à ce jour est de 4,5 ans pour le vaccin bivalent et la persistance d'anticorps a été constatée à cinq ans pour le vaccin quadrivalent. La nécessité d'un rappel et ses modalités ne sont donc pas encore établies. Un suivi des personnes vaccinées ainsi que celui des effets secondaires immédiats, à moyen et à long terme devra être mis en place, associant l'industrie et les instances de Santé publique.

Le coût de la vaccination. Le rapport coût-efficacité de cette vaccination (le coût d'une dose de vaccin quadrivalent est de cent quarante-cinq euros en France) est à évaluer en tenant compte de la politique de dépistage du cancer du col, de ses modalités et de ses évolutions possibles, selon l'extension de la vaccination dans la population. Des études de simulation seront indispensables, pour tenir compte des facteurs multiples qui sont mis en jeu. Une mention particulière doit être faite pour les pays en voie de développement : 80 % des décès par cancer du col dans le monde y sont observés, alors que son dépistage n'y est pas institué. L'impact du vaccin, malgré son coût élevé, devrait y être évalué sur des critères différents. [4]

Qualité de l'information. L'information, essentielle, devra concerner les adolescents, les femmes, les familles mais aussi l'ensemble des personnels de santé. Elle est nécessaire mais difficile pour ce type de message de prévention, qui ne doit amoindrir ni celui du dépistage du cancer du col utérin ni celui du dépistage des autres IST. Elle devra aussi tenir compte de l'environnement socio-culturel de la population concernée, en fonction de l'âge auquel le vaccin sera proposé.

En conclusion, les vaccins papillomavirus sont les deuxièmes vaccins actifs sur un cancer humain, après celui de l'hépatite B. Ce sont des vaccins efficaces et bien tolérés d'après les premières données publiées. Ils constituent donc un progrès important pour la santé publique, mais, si leur application apparaît nécessaire, elle doit être néanmoins soigneusement concertée et évaluée.

BIBLIOGRAPHIE

[1] ACIP. Provisional recommendations for the use of quadrivalent HPV vaccine. www.cdc.gov

[2] Ministère de la santé et des solidarités. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relative à la vaccination antipapillomavirus type 16 et 18 (séance du 9 mars 2007)

[3] Coursaget P., Touzé A. — Les vaccins contre les papillomavirus. *Virologie*, 2006, *10*, 353-68.

[4] Kane M.A, Sherris J., Coursaget P., Aguado T., Cutts F. — HPV vaccine use in the developing world. *Vaccine*, 24S3, (2006), S3/132-S3/139.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 629-630, séance du 13 mars 2007

INFORMATION

Actualité sur l'allotransplantation de tissus composites au niveau de la face

Laurent LANTIERI *, Franck BELLIVIER **, Philippe GRIMBERT ***, Nicolas ORTONNE ****, Pierre WOLKENSTEIN *****

Les auteurs présentent les résultats préliminaires d'une allotransplantation de tissu composite au niveau de la face à cinq semaines de l'intervention. La transplantation a duré quinze heures : commencée le 21 janvier à dix heures, elle s'est terminée le 22 janvier à deux heures. Le receveur est un homme de vingt-neuf ans qui est suivi par l'équipe de dermatologie de l'hôpital Henri Mondor (Centre de référence Neurofibromatoses — Ile de France). Ce patient est atteint d'une forme grave de neurofibromatose. Sa face était envahie par un neurofibrome plexiforme. Malgré un entourage familial, des études supérieures, et un grand équilibre psychique, ce patient avait une qualité de vie extrêmement altéré le conduisant à mener une existence recluse. De nombreuses interventions chirurgicales avaient été tentées pour l'améliorer depuis dix ans sans succès ; ce malade était donc considéré comme au-delà des ressources chirurgicales conventionnelles.

L'intervention chirurgicale effectuée s'est faite dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale dont l'objectif est d'évaluer la faisabilité et les résultats d'une allotransplantation de tissu composite prélevé au niveau de la face sur une série de cinq patients.

Ce protocole a été approuvé par un CCPPRB (Comité de Protection des Personnes) pour la première fois en octobre 2005 et s'est fondé sur l'avis 82 du Comité Consultatif National d'Éthique. Il a été soumis à plusieurs expertises au niveau de l'AFSSAPS. Il a été approuvé après avis de plusieurs comités d'experts.

Ce projet, qui appelle une prise en charge pluridisciplinaire, bénéficie du support de plusieurs équipes du Centre Hospitalier Universitaire de l'hôpital Henri Mondor (APHP).

---

* Service de chirurgie plastique CHU Henri Mondor (APHP)
** Service de psychiatrie CHU Henri Mondor (APHP)
*** Service de néphrologie CHU Henri Mondor (APHP)
**** Service d'anatomopathologie CHU Henri Mondor (APHP)
***** Service de dermatologie CHU Henri Mondor (APHP)

D'un point de vue technique la transplantation a consisté, après ablation de la totalité des tissus envahis par le neurofibrome situés en dessous des deux arcades zygomatique, à transférer la peau, les muscles et les nerfs pour reconstituer la partie basse du visage. Les anastomoses vasculaires ont été faites sur les deux carotides externes et les deux troncs de Farabœuf. Le temps d'ischémie a été limité à deux heures. Les deux nerfs faciaux ont été suturés au niveau de la sortie du trou stylomastoidien. Un soin particulier a été apporté à la reconstitution du corps du donneur.

D'un point de vue immunologique, le protocole a constitué en une quadrithérapie par serum antilymphocytaire, tacrolimus, MMF et corticoïdes. En dehors du monitorage pharmacologique le rejet est monitoré par la clinique et des biopsies. Les biopsies J2, J7, J14 et J21 ne montrent aucun infiltrat lymphocytaire La biopsie à J28 montre un infiltrat lymphocytaire modéré qui a fait mettre en route une corticothérapie. L'inflammation modérée concomitante a été rapidement résolutive.

D'un point de vue psychologique le patient a vu son visage dix jours après l'intervention et semble accepter parfaitement le nouvel aspect.

L'état général est excellent le patient effectuant lui-même tous les gestes de la vie quotidienne (toilette, alimentation...).

Les premiers tests neurologiques effectués (IRM fonctionnelle et électromyogrammne) sont trop précoces pour montrer une repousse nerveuse.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 2, 631-632, séance du 13 mars 2007

Commentaires

Denys PELLERIN *

Je pense être l'interprète de mes confrères en remerciant Laurent Lantiéri d'avoir réservé à l'Académie nationale de médecine la priorité de la présentation publique de sa remarquable *allotransplantation* de tissus composites au niveau de la face.

Chacun de nous a mesuré les difficultés et la complexité de cette intervention et la qualité du résultat obtenu à ce jour.

Nous sommes, je pense, unanimes pour nous réjouir avec le patient du résultat de cette intervention et formuler à son endroit nos vœux très chaleureux de complète guérison et de succès durable.

Vous comprendrez aisément les raisons qui m'ont fait demander à notre Président une dérogation à nos habitudes qui sont, de ne pas intervenir ni poser de question après l'audition d'une Information.

Nul n'ignore que dans des fonctions antérieures j'ai été conduit à suggérer puis à présenter les réserves du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) sur les « greffes du visage ». Je n'oublie pas que Laurent Lantièri avait eu, le premier, l'initiative d'interroger le CCNE. C'était en 2002.

Le Comité avait alors formulé les plus expresses réserves sur l'éventuel objectif, ou mieux le phantasme, de « greffer à une personne un nouveau visage ».

L'approche philosophique et éthique de la question posée, fut initialement et durablement obscurcie par le fait qu'en langue anglaise le même mot *« face »* signifie à la fois « *le visage* » — expression de la singularité de la personne, de sa personnalité et de ses émotions — et « la *face, territoire anatomique* » au même titre que le cou, le thorax ou l'abdomen.

Madame M. Canto-Sperber, philosophe, co-rapporteur avec moi, n'avait pas manqué de souligner que la discussion n'était pas seulement sémantique.

Clarifié au fil du temps l'avis nº 82 du 6 février 2004 ne faisait pas obstacle à l'utilisation d'une allogreffe composite pour remplacer un segment anatomique de la face dès lors que les techniques conventionnelles de chirurgie réparatrice ne pouvait y parvenir .

Le CCNE formulait diverses recommandations que Laurent Lantièri nous a rappelées. Il les a scrupuleusement respectées. L'avis insistait particulièrement sur

---

* Membre de l'Académie nationale de médecine

l'exigence de respecter l'anonymat du donneur et sur la prévention de toute ampliation médiatique inconsidérée (conformément à son avis antérieur nº 45).

Laurent Lantièri s'est soumis sans réserve à ces remarques et aux recommandations qu'elles sous entendaient. Ce qui n'a pas été le cas dans ce qui, dès lors, fût reconnu comme une « première » dont l'équipe de l'Hôpital Henri Mondor s'est trouvée injustement écartée.

Il n'en demeure pas moins que l'intervention qui vient de nous être rapportée est une « première » puisqu'il s'agit de la première utilisation de la technique aujourd'hui codifiée d'une allotransplantation au niveau de la face dans une indication — moins rare qu'il n'y paraît — de malformation congénitale au-dessus de toute possibilité de réparation par des techniques conventionnelles. Cette indication avait été envisagée dans le rapport du C.C.N.E.

Par ma voix, l'Académie nationale de médecine prie Laurent Lantièri de partager avec toute son équipe nos félicitations et nos remerciements.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 633-638, séance du 6 mars 2007

RAPPORT 07-10

*au nom d'un groupe de travail** et de la Commission XV (Éthique et droit)*

Prélèvements d'organes sur donneur à cœur arrêté

MOTS-CLÉS (Index Medicus) : TRANSPLANTATION. PRÉLÈVEMENT BIOLOGIQUE. COLLECTE DE TISSUS ET D'ORGANES.

Organ procurement from non-heart-beating donors

KEY-WORDS (Index Medicus) : TRANSPLANTATION. SPECIMEN HANDLING. TISSUE AND ORGAN HARVESTING.

Christian CABROL *

RÉSUMÉ

En dépit des efforts déployés pour favoriser le don d'organes, la pénurie persistante est préjudiciable aux malades en attente de transplantation. Depuis 1968 et jusqu'à présent, le prélèvement a été limité aux donneurs à cœur battant en état de mort cérébrale. Dans le sillage des expériences étrangères, la loi française a ouvert depuis août 2005 une voie nouvelle, celle des « décédés présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant » autorisant le prélèvement « des reins et du foie ». Dans cet esprit, l'Agence de la biomédecine a soumis à notre groupe de travail un protocole de prélèvement dont l'expertise est ici proposée. Les donneurs potentiels sont des victimes d'accidents, de suicides, d'anoxies ou d'hémorragies cérébrales en arrêt cardiaque irréversible, rebelle à toutes les tentatives de réanimation. Ils répondent à trois des quatre groupes de la classification de Maastricht (la catégorie III, celle de l'arrêt programmé des soins, est exclue du protocole). Le prélèvement obéit aux mêmes règles juridiques : consultation du registre des refus, entretien avec les familles confirmant la non-opposition du défunt. Dans le cas contraire, la loi indique qu' « il est mis fin aux mesures prises pour assurer la conservation des organes » (Ces mesures doivent avoir été mises en route en urgence pour parer à la souffrance des organes soumis à une ischémie chaude). Dans une première étape, l'Agence de la biomédecine a prévu de se limiter à la

---

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Constitué de : Membres de l'Académie : MM. C. CABROL (Président), Y. LOGEAIS, Y. CHAPUIS, B. LAUNOIS, J.D. SRAER, I. GANDJBAKHCH, D. LOISANCE, R. KÜSS (Président d'Honneur †). Invités : Mmes S. ESTANOVE, I. CAUBARRÈRE, C. ANTOINE, MM. B. LOTY, A. TENAILLON, J.M. DUBERNARD, H. BISMUTH.

transplantation rénale. Neuf centres français ont souscrit au protocole et ont été agréés. Il s'agit donc d'une expérience pilote conçue avec prudence comme un gage de sécurité dans la perspective d'une extension ultérieure. Les publications des équipes étrangères font état de résultats comparables à ceux des transplantations effectuées à partir des donneurs classiques. En conclusion, le groupe de travail considère que cette initiative mérite d'être encouragée car elle est susceptible de diminuer la regrettable pénurie d'organes qui pénalise les nombreux patients qui demeurent en attente de transplantation.

SUMMARY

The growing gap between organ requirements and their availability from brain-stem-dead donors has led to a re-examination of the use of non-heart-beating donors (NHBD). Many non French centers are now using such donors to expand their organ pool. In France, the relevant law was modified in 2005 in order to authorize kidney and liver donation by NHBD donors. Accordingly, the Biomedicine Agency has established a program of formal viability assessment. The protocol recommends that this practice be restricted to kidney transplantation first, before being extended to liver transplantation in a second phase. NHBD donors are defined using the Maastricht classification. Currently, the French program includes groups I, II and IV but excludes group III. Donors are patients in intractable cardiac arrest, despite intensive resuscitation, after accidents, suicide, anoxia or stroke. Organ retrieval obeys the usual legal rules : in particular, a national donation refusal registry is consulted and the relatives' formal consent is required. The results of NHBD transplantation in Europe, the USA and Japan are comparable to those obtained with brain-stem-dead donor organs. The French transplantation working group recommends that this experience be extended in order to reduce the organ shortage and the number of patients on the waiting list.

L'objectif

En dépit des mesures prises par les organismes chargés de l'organisation des greffes de tissus et d'organes (successivement France Transplant, l'Etablissement Français des greffes, récemment l'Agence de la Biomédecine), afin de favoriser le don et l'augmentation d'organes disponibles, l'écart entre le nombre de bénéficiaires retenus par une sélection préalable et les patients effectivement greffés reste dans notre pays préoccupant et parfois dramatique. En 2005 sur 11 907 personnes en attente de greffes, seules 4 240 ont pu être greffés et 295 sont décédés pendant leur attente. Cette pénurie ne peut que s'aggraver car nombre de patients en dialyse rénale n'ont pas été inscrits sur la liste d'attente.

Afin d'augmenter le nombre d'organes disponibles l'Agence de la Biomédecine se fondant en particulier sur l'expérience encourageante de plusieurs pays étrangers, (Belgique, Hollande, Royaume Uni, Japon, Espagne) a estimé que des personnes décédées de mort encéphalique *après arrêt cardiaque persistant,* pouvaient être donneurs d'organes, ce qui n'est pas le cas actuellement.

Rappelons qu'il n'y a en effet qu'une seule mort, la mort encéphalique qu'elle soit primitive ou secondaire à l'arrêt cardiaque.

L'agence de la Biomédecine a ainsi mis en place un tel protocole de prélèvement qui a été soumis pour information à notre groupe de travail sur les transplantations d'organes.

L'application de ce protocole posant un certain nombre de questions, notre groupe a procédé à l'audition de nombreuses personnalités compétentes et à l'étude de toutes les références disponibles pour présenter à notre Académie le résultat de son enquête et répondre à ces questions.

La loi permet-elle de tels prélèvements ?

La loi ne permettait jusqu'en 2005 les prélèvements que sur les personnes en mort encéphalique à hémodynamique conservée, c'est à dire à cœur battant. Un décret 2005-949 du 2 août 2005 autorise désormais les prélèvements d'organes et de tissus « sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant » (voir annexe I). Les termes de ce décret ont été soumis au Conseil d'Etat qui les a validés.

Quels seront les organes susceptibles d'être prélevés ?

Les expériences étrangères ont porté sur les reins, le foie et les poumons. Mais en France l'arrêté du 2 août 2005 (Art. 1er) précise que *« les organes qui peuvent être prélevés sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant sont le rein et le foie »* (Voir annexe II).

L'Agence de la Biomédecine a décidé dans le cadre d'une étude de faisabilité et compte tenu des données internationales qui concernent essentiellement les prélèvements rénaux, de n'envisager dans un premier temps que les prélèvements de reins.

Quels seront les donneurs éventuels ?

Il s'agit de victimes d'accidents, d'anoxies, suicides, hémorragies cérébrales, en arrêt cardiaque irréversible.

Ces donneurs ont été classés en quatre catégories lors d'un congrès à Maastricht en 1995 et concernent les personnes présentant :

— Catégorie I, un arrêt cardiaque constaté en dehors de tout secours médical ou para médical et s'avérant immédiatement ou secondairement irréversible.
— Catégorie II, un arrêt cardiaque survenu en présence des secours, dont la réanimation après massage cardiaque et respiration artificielle s'avère vouée à l'échec.

— Catégorie III, un arrêt cardiaque irréversible survenu après arrêt programmé des soins (en France selon la procédure établie par la loi du 21 avril 2005).
— Catégorie IV, un arrêt cardiaque irréversible survenant au cours d'un état de mort encéphalique primitive, pendant sa prise en charge en réanimation.

Dans son protocole l'agence de la Biomédecine n'a retenu que les catégories I, II et IV.

La catégorie III (arrêt cardiaque après arrêt des soins), qui représente dans certains pays étrangers la source de prélèvement la plus importante et la plus facile à organiser, n'est pas envisagée pour le moment en France afin d'éviter toute confusion entre une décision d'arrêt de soins et l'intention d'un prélèvement d'organe.

Quelles seront les modalités de prélèvement ?

Ces modalités de prélèvement sont définies dans le moindre détail qu'il s'agisse du recueil du consentement, des délais à respecter en matière de tentative de réanimation cardiaque, des modalités de préservation des organes et des limites imposées à leur utilisation (voir annexe III).

A ce sujet plusieurs autres questions se posent :

- Est-on sûr que les temps retenus dans le protocole concernant l'ancienneté de l'arrêt cardiaque, la durée du massage ou ses équivalents et les tests de non reprise de fonction cardiaque sont suffisants ?

Oui, il s'agit de références internationales et les délais ont été portés au maximum.

- Est-il licite d'entreprendre des manœuvres effractives (montée d'une sonde de Gillot ou circulation extracorporelle) destinées seulement à la préservation des organes, avant que les proches du défunt aient pu confirmer la non opposition de ce dernier de son vivant au don d'organes ?

En réalité cette éventualité ne diffère pas dans son principe de ce qui est réalisé dans le cadre de la mort encéphalique à cœur battant, procédure admise et pratiquée en France depuis 1968. Dans ce dernier cas en effet après la constatation du décès, en l'absence d'inscription du défunt sur le registre national des refus, la réanimation est poursuivie et adaptée uniquement à la préservation des organes en vue de greffes éventuelles et ceci dans l'attente de l'entretien avec les proches pour recueillir la non-opposition du défunt de son vivant.

Par ailleurs cette question semble parfaitement traitée par l'Art. R. 1232-4-3 du décret du 2 août 2005 qui précise : « *Il est mis fin aux mesures médicales prises avant le prélèvement pour assurer la conservation des organes d'une personne, dont la mort a été dûment constatée, s'il apparaît, au vu du témoignage*

des proches de cette personne recueilli en application de l'article L. 1232-1, qu'elle avait manifesté de son vivant une opposition au don d'organes. » (voir annexe I).

- La place d'un tel donneur potentiel dans les services de réanimation, imposera t'elle au médecin un rôle qu'il juge ne plus être le sien après le décès du patient ?

Non, car il est toujours possible de transférer ce donneur potentiel dans un secteur spécialisé en fonction de l'organisation hospitalière locale.

- Est-on assuré de la qualité des greffons prélevés dans ces conditions particulières ?

Oui, car le protocole élaboré par l'Agence de la Biomédecine permet de s'en assurer et de pratiquer des tests d'évaluation de la fonction des reins prélevés.

- Ces prélèvements particuliers sont ils susceptibles d'inquiéter le receveur ?

Non. Les receveurs répondant aux critères de sélection et inscrits sur la liste nationale d'attente sont dûment avertis et consentants.

- Ces méthodes de préservation entraîneront des coûts importants en matériel, nombre, compétences, formation et disponibilité du personnel. Comment les coûts seront ils assurés dans un contexte de limitation budgétaire ?

Ces coûts sont envisagés par le Ministère de la Santé dans le cadre d'un forfait spécifique. Et de plus l'Agence de la Biomédecine dans un premier temps limitera l'expérience à certains centres.

Mais alors dans quels centres doivent être réalisés ces prélèvements sur donneur à cœur arrêté ?

Sur recommandation du Comité d'éthique de l'Etablissement français des Greffes, l'Agence de la biomédecine a décidé dans une phase d'étude de faisabilité, de ne commencer, dans un premier temps, ce type de prélèvement que dans un nombre restreint de sites pilotes, disposant des moyens appropriés, déjà expérimentés dans la prise en charge de donneurs d'organes et de leurs proches et ayant signé avec l'Agence une convention.

Ces sites pilotes sont actuellement au nombre de neuf dont les CHU de : Angers, Bordeaux, Lyon, Marseille, Nancy, Strasbourg et à Paris, les hôpitaux Saint Louis, Kremlin Bicêtre et Pitié Salpetrière.

De plus ces centres sont retenus pour une expérience initiale d'un an débutant fin 2006 et au terme de laquelle une évaluation précise décidera soit de l'arrêt de l'expérience, soit de sa prolongation pour une évaluation complémentaire, soit enfin de l'élargissement à d'autres centres.

Ces neuf centres devront se plier à un protocole rigoureux, (annexe III) et régulièrement contrôlé. Seul le CHU de Lyon a actuellement réuni l'ensemble des conditions nécessaires et a débuté cette activité dans le deuxième semestre 2006 et signé la convention avec l'Agence de la biomédecine.

- A ce propos le choix d'un nombre limité de centres, ne risque t'il pas d'introduire une inégalité d'accès au greffon entre différentes parties du territoire national ?

Non, car cette limitation est conçue comme un gage de sécurité et permettra d'étendre le prélèvement à tous les centres qui le souhaitent et qui répondent aux critères du protocole.

CONCLUSION

Le protocole de prélèvement sur donneur à cœur arrêté proposé par l'Agence de la Biomédecine permet de donner des chances supplémentaires, dans un premier temps à tous ceux qui ont besoin d'une greffe rénale.

Ce protocole respecte toutes les dispositions légales et règlementaires et il satisfait à tous les critères éthiques et déontologiques.

Sur les publications internationales récentes, les résultats de la greffe rénale à partir de donneurs à cœur arrêté sont désormais comparables à ceux observés pour les greffes réalisées à partir de donneurs en mort encéphalique et à cœur battant.

Il apparaît donc à notre Groupe de travail que le prélèvement de reins sur donneurs à cœur arrêté doit être encouragé pour le bien des si nombreux receveurs en attente.

Ce rapport, dans son intégralité,
peut être consulté sur le site www.academie-medecine.fr

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 6 mars 2007, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 639-640, séance du 6 mars 2007

COMMUNIQUÉ

Au nom du groupe de travail sur les transplantations d'organes **

Prélèvements d'organes sur donneur à cœur arrêté

MOTS-CLÉS (Index medicus) : TRANSPLANTATION. PRÉLÈVEMENT BIOLOGIQUE. COLLECTE DE TISSUS ET D'ORGANES.

Christian CABROL *

En dépit des efforts déployés pour favoriser le don d'organes, la pénurie persistante est préjudiciable aux malades en attente de transplantation. Depuis 1968 et jusqu'à présent, le prélèvement a été limité aux donneurs à cœur battant en état de mort cérébrale. Dans le sillage des expériences étrangères, la loi française a ouvert depuis août 2005 une voie nouvelle, celle des « décédés présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant » autorisant le prélèvement « des reins et du foie ».

Dans cet esprit, l'Agence de la Biomédecine a soumis à notre groupe de travail un protocole de prélèvement. Les donneurs potentiels sont des victimes d'accidents, de suicides, d'anoxies ou d'hémorragies cérébrales en arrêt cardiaque irréversible, rebelle à toutes les tentatives de réanimation. Ils répondent à trois des quatre groupes de la classification de Maastricht (la catégorie III, celle de l'arrêt programmé des soins, est exclue du protocole).

Le prélèvement obéit aux mêmes règles juridiques : consultation du registre des refus, entretien avec les familles confirmant la non-opposition du défunt. Dans le cas contraire, la loi indique qu'« il est mis fin aux mesures prises pour assurer la conservation des organes » (ces mesures doivent avoir été mises en route en urgence pour parer à la souffrance des organes soumis à une ischémie chaude).

Dans une première étape, l'Agence de la biomédecine a prévu de se limiter à la transplantation rénale. Neuf centres français ont souscrit au protocole et ont été agréés. Il s'agit donc d'une expérience pilote conçue avec prudence comme

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Constitué de : Membres de l'Académie : MM. C. CABROL (Président), Y. LOGEAIS, Y. CHAPUIS, B. LAUNOIS, J.D. SRAER, I. GANDJBAKHCH, D. LOISANCE, R. Küss (Président d'Honneur). Invités : Mmes S. ESTANOVE, I. CAUBARRÈRE, C. ANTOINE, MM. B. LOTY, A. TENAILLON, J.M. DUBERNARD, H. Bismuth.

un gage de sécurité dans la perspective d'une extension ultérieure. Les publications des équipes étrangères font état de résultats comparables à ceux des transplantations effectuées à partir des donneurs classiques.

Le groupe de travail considère que cette initiative mérite d'être encouragée car elle est susceptible de diminuer la regrettable pénurie d'organes qui pénalise les nombreux patients qui demeurent en attente de transplantation. Elle permet de donner des chances supplémentaires, dans un premier temps, à tous ceux qui ont besoin d'une greffe rénale.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 6 mars 2007, a adopté le texte de ce communiqué à l'unanimité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 641-651, séance du 27 mars 2007

RAPPORT 07-11

Au nom d'un groupe de travail **

Comment corriger l'inégalité de l'offre de soins en médecine générale sur le territoire national ?

MOTS-CLÉS (Index Medicus) : MÉDECINE. ZONES SOUS-ÉQUIPEMENT MÉDICAL. FORMATION PROFESSIONNELLE. CABINET MÉDICAL/ORGANISATION ET ADMINISTRATION.

Towards balanced nationwide distribution of medicalservices

KEY-WORDS (Index Medicus) : MEDICINE. MEDICALLY UNDERSERVED AREA. VOCATIONAL EDUCATION. PHYSICIAN'S OFFICES/ORGANIZATION AND ADMINISTRATION.

Pierre AMBROISE-THOMAS *

RÉSUMÉ

Les zones sous médicalisées, essentiellement rurales, sont déjà nombreuses en France et tendent à se multiplier et à s'accroître avec l'évolution de la démographie médicale et la féminisation de la médecine. Cette situation relève de causes nombreuses pour lesquelles l'Académie nationale de médecine recommande un ensemble de mesures concernant : — la formation initiale et continue des médecins (stages chez des généralistes en zone rurale, examen classant devenu interrégional, obligations pour les internes de prise de fonctions dans le poste désigné) ; — une meilleure information, concernant les nombreuses mesures incitatives devant favoriser l'installation dans des zones prioritaires, une amélioration des outils de pilotage de la démographie médicale, l'aide à la création de cabinets de groupe et de maisons médicales, la création d'un statut d'assistant libéral pour les anciens stagiaires, la suppression de la clause de non installation dans la zone du médecin remplacé ; — l'encadrement des nouvelles installations dans les zones sous médicalisées avec toute liberté d'installation en dehors de ces zones ; — enfin, si aucune de ces mesures ne corrigeait la situation actuelle dans les trois prochaines

* Président de l'Académie nationale de médecine

** Constitué de : ***Membres de l'Académie*** : MM. P. AMBROISE-THOMAS (Président), P. BANZET, D. COUTURIER, G. CREMER, J.J. DUBOUSSET, P. GODEAU, C. HAAS, L. HOLLENDER, G. MILHAUD, P. QUENEAU. ***Médecins Généralistes*** : Mme T. MILO, MM. M. AMIEL, F. BAPSTT , L. BECOURT, J. CLAVERO, C. DE BOURGUIGNON, J.L. HECQUET.

années, l'application, comme ultime recours, de mesures contraignantes, avec l'obligation d'exercer dans des zones prioritaires pour les médecins qui y seraient affectés, pour une période de trois à cinq ans.

SUMMARY

Medically underserved areas, most of which are located in rural parts, are already numerous in France and are on the increase, owing to changes in medical demographics and the feminization of medicine. The causes are numerous and the National Academy of Medicine recommends a set of measures targeting : — initial and continuous physician training (training courses with rural GPs, interregional examinations, obligations for internists to occupy designated posts) ; — better information on the many existing measures intended to encourage implantation in priority areas, as well as better tools to analyze and adapt medical demographics, assistance with the creation of joint practices and medicalized care centers, creation of " private assistant " status for former trainees, and suppression of the clause preventing MDs from setting up in the same region as the physicians they replace ; — creation of a framework for new installations in underserved areas, with freedom to set up outside these areas ; 4/ finally, if none of these measures correct the situation within the next three years then binding measures will be necessary as a last resort, such as an obligation to practice in priority areas for appointed physicians, for a period of three to five years.

Dans plusieurs rapports récents [1-3], l'Académie nationale de médecine a souligné le prix qu'elle attache à l'action des médecins généralistes qui occupent une place essentielle dans l'organisation médicale de notre pays.

Malgré quelques récentes améliorations [4, 5], les conditions d'exercice en médecine générale demeurent à bien des égards difficiles. Ces difficultés sont particulièrement importantes pour les généralistes exerçant dans des zones rurales, c'est-à-dire à plus de 40 Km d'une ville de quelque importance. Il en résulte, dans ces zones sous médicalisées (dites zones prioritaires par les Missions Régionales de Santé) [7] une densité médicale inférieure d'au moins 30 % à la moyenne nationale et une activité des médecins en exercice supérieure d'au moins 30 % à cette moyenne. Ceci concerne actuellement plus de 1 600 médecins généralistes et 4 500 communes, particulièrement en Picardie, en Haute Normandie et dans le Centre [6]. Comme le souligne un très récent rapport de l'URCAM [16], ces inégalités de dotation en médecins sont encore plus évidentes au niveau départemental et, par exemple, le nombre de généralistes est dans les départements de l'Eure et de la Haute Loire plus de deux fois inférieur à celui de Paris ou des Bouches du Rhône. Par ailleurs, la « densité médicale » ne traduit que très imparfaitement les conditions réelles d'exercice professionnel (seulement un peu plus de la moitié des 100.000 médecins généralistes recensés par l'Ordre des médecins ont une activité réelle de « médecins de famille »). Elle ne tient pas compte non plus des indispensables facteurs de correction liés à la géographie (accessibilité,

dispersion de l'habitat) ou à la population bénéficiaire des soins (proportion de personnes âgées de plus de 75 ans, grande précarité, variations saisonnières de la population).

Diverses mesures récentes (nomination de médecins généralistes comme enseignants ou chefs de clinique, mesures incitatives à l'installation dans des zones sous médicalisées, création d'une spécialité médecine générale) [10] visaient à améliorer la situation qui reste préoccupante. Elle risque de s'aggraver et d'aboutir à l'apparition de véritables « déserts médicaux », avec le vieillissement du corps médical (44,5 % des médecins seront âgés de 55 ans ou plus en 2015) et avec la féminisation croissante (39,2 % de femmes chez les médecins en activité et plus de 60 % chez les étudiants en médecine). En outre, nombreux sont les jeunes médecins qui refusent de s'installer dans des zones sous médicalisées, s'estimant incomplètement formés aux responsabilités d'un généraliste isolé, éloigné de structures hospitalières. Les charges de travail, l'importance des trajets, les difficultés particulières de la permanence des soins en zone rurale, la difficulté d'être remplacé sont, avec les contraintes familiales, autant de raisons qui expliquent aussi ce refus.

Pour conduire une réflexion approfondie sur ce sujet, l'Académie nationale de médecine s'est appuyée sur le groupe de travail qu'elle a créé en 2002 et qui associe des académiciens et des médecins généralistes, exerçant pour certains en zone rurale ou semi-rurale. Elle formule les remarques et les recommandations suivantes qui complètent celles qui ont été déjà présentées dans un précédent rapport sur la médecine générale [3].

Ces réflexions et ces recommandations concernent :

— la formation initiale et continue des médecins généralistes,
— les mesures incitatives favorisant l'installation et les conditions d'exercice de jeunes médecins généralistes dans des zones médicalement déficitaires avec :
  - *les aides à l'installation,*
  - *les améliorations des conditions d'exercice libéral*
— le souhait d'éviter d'avoir recours à des mesures contraignantes qui, de toute façon, ne doivent être ni pénalisantes ni discriminatoires.

FORMATION INITIALE ET CONTINUE DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Les futurs étudiants en médecine sont souvent mal informés des difficultés des études qu'ils entreprennent, de leurs chances de succès en fonction du *numerus clausus* et surtout du fait que plus de la moitié d'entre eux auront à exercer comme médecins généralistes. Il en résulte des frustrations et des malentendus, aboutissant notamment à considérer la médecine générale comme un pis aller, réservé aux étudiants les moins bien classés.

Par ailleurs, et comme cela a déjà été souligné dans un rapport précédent [3], la formation médicale initiale doit être repensée comme une *préparation à l'exercice professionnel*. Dans les CHU, elle doit être assurée par des hospitalo-universitaires, avec la collaboration des médecins généralistes intervenant comme témoins des conditions d'exercice en médecine générale.

Dans le cours des études médicales, un stage chez le généraliste devient désormais obligatoire, il était d'ailleurs prévu dans un texte datant de...1997, et la rémunération des maîtres de stage est maintenant précisée. Il reste cependant à mieux définir et à mieux évaluer ces stages, dont une première partie (un mois par exemple) serait de pure observation et de dialogue et, pour chaque faculté, à définir dans sa « zone d'influence » la proportion de terrains de stage impérativement choisis en médecine rurale.

Enfin, l'internat de médecine générale n'a pas jusqu'ici tenu ses promesses. Un nombre considérable d'étudiants refusent une affectation pourtant basée sur leurs résultats à l'Examen Classant National (ECN). Ces étudiants ne rejoignent pas leur poste (c'est le cas pour plusieurs centaines de postes de médecine générale) — sans soucis des graves dysfonctionnements que leur défection entraîne dans les services hospitaliers où ils ont été affectés — et ils préfèrent redoubler dans l'espoir d'avoir accès à une spécialité et/ou à une affectation géographique plus conforme à leurs vœux.

Recommandations de l'Académie nationale de médecine

— que dans toutes les facultés de médecine, les doyens informent les étudiants de première année de leurs chances de succès, en fonction du nombre de candidats et du numerus clausus, et leur précisent qu'environ la moitié de ceux qui seront admis exerceront comme médecins généralistes.

— que les médecins généralistes participant à l'enseignement dans les facultés, apportent surtout aux étudiants des informations pratiques, de terrain, sur leurs conditions d'exercice et témoignent auprès des jeunes de ce qu'il y a de passionnant dans l'élaboration du diagnostic, dans le suivi et dans l'accompagnement du malade par un médecin de famille.

— pour tous les étudiants en médecine, quelle que soit leur éventuelle spécialisation ultérieure, que le stage obligatoire chez un médecin généraliste (pour certains d'entre eux, obligatoirement en zone rurale), ait une durée suffisante avec une validation précise du nombre d'actes réalisés, et que ce stage soit effectué au début du 3e cycle,

— remplacer l'Examen Classant National par un Examen Classant Inter Régional, pour tenter de fidéliser les étudiants à leur région de formation initiale,

— rendre obligatoire la prise de fonction des internes dans les postes où ils sont affectés en fonction de leur classement, cette prise effective de

fonctions conditionnant la possibilité de présenter cet examen une seconde fois.

— assurer enfin une meilleure adaptation de la Formation Médicale Continue (FMC) aux préoccupations professionnelles des généralistes exerçant en zone rurale, et organiser la FMC pour qu'elle soit adaptée aux contraintes de ce mode d'exercice.

MESURES INCITATIVES

Destinées à corriger l'hétérogénéité de l'offre de soins médicaux, diverses mesures incitatives ont été proposées. Elles concernent l'installation dans des zones médicalement déficitaires, ou les conditions d'exercice de médecins généralistes déjà installés dans ces régions.

Jusqu'ici, ces mesures n'ont pas fait la preuve de leur efficacité puisque la situation continue à se dégrader.

Ceci résulte :

- d'une information insuffisante des futurs médecins qui ignorent généralement les avantages liés à une installation dans des zones sous médicalisées,
- et d'une insuffisance de moyens régionaux de pilotage permettant d'évaluer précisément les besoins comme l'efficacité des mesures incitatives [6].

Mesures favorisant l'installation dans les zones médicalement déficitaires

De nombreuses mesures incitatives ont été proposées. Il s'agit notamment :

— d'aides conventionnelles (majorations d'honoraires, aides à l'exercice de groupe) et d'aides financées par l'état et les collectivités locales (mise à disposition d'équipements, primes à l'installation, diminution de la taxe professionnelle, de la taxe foncière, des charges fiscales et sociales),

— de bourses pour les étudiants de 3e cycle ou même dès l'obtention du concours de première année, désormais autorisées par le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (Plfss) 2007,

— dans certaines régions (Manche, notamment) et de façon expérimentale, des bourses relativement importantes sont offertes aux étudiants (à titre d'exemple : trois cents € par mois pour les 2e, 3e et 4e années, 1 000 € par mois à partir de la 5e année, en contrepartie de l'engagement d'exercer pendant dix ans dans une zone déficitaire du département).

Malheureusement, l'information concernant ces diverses mesures a été jusqu'ici très insuffisante et la plupart des étudiants et des jeunes médecins en ignorent le détail.

Recommandations de l'Académie nationale de médecine

— *dans chaque faculté de médecine organiser, pour les étudiants de deuxième année, une « journée d'information des carrières médicales » sous la responsabilité du doyen et avec la participation de médecins généralistes, pour présenter les besoins régionaux d'offre de soin et les mesures incitatives existantes,*

— *développer et coordonner — sous l'autorité des Agences Régionales de la Santé (ARS) — les outils de pilotage de la démographie médicale (Observatoire National des Professions de Santé, Missions Régionales de la Santé, Répertoire Partagé des Professionnels de Santé) pour orienter le choix des jeunes médecins et pour évaluer l'efficacité des mesures incitatives.*

— *au niveau inter régional, organiser, sous la responsabilité du Conseil de l'Ordre des Médecins, un encadrement des nouvelles installations de généralistes dans les zones déjà largement médicalisées, avec toute liberté d'installation en dehors de ces zones.*

Mesures améliorant les conditions d'exercice dans les zones à faible densité médicale

Organisation de la permanence des soins

Même si le « consumérisme médical » et les abus qu'il entraîne y sont dans l'ensemble moins fréquents que dans les villes, la permanence des soins est particulièrement difficile à organiser dans les zones rurales. Plus qu'ailleurs, elle y correspond pourtant à une nécessité médicale mais aussi sociale et sociétale pour des populations souvent isolées.

Or il est évidemment impossible de demander à des médecins insuffisamment nombreux et surchargés de travail [18] d'être constamment disponibles. La permanence des soins doit donc reposer sur la complémentarité de plusieurs intervenants : groupements de généralistes, réseaux de permanence des soins, SAMU, SOS Médecins, HAD, hôpitaux etc.

Recommandations de l'Académie nationale de médecine

— *favoriser la création et le fonctionnement de maisons médicales et de réseaux de permanence de soins,*

— *améliorer les conditions d'appel et de transport des malades,*

— *améliorer les relations entre médecins généralistes et services hospitaliers pour faciliter les hospitalisations justifiées et pour régulièrement informer les généralistes de l'évolution de leurs malades.*

Organisation des conditions de travail et des remplacements

Surtout dans les zones rurales, les médecins de famille travaillent en moyenne soixante heures par semaine avec un rythme d'activité souvent très intense (le transfert de certaines tâches à des auxiliaires paramédicaux [5] est généralement illusoire car ces auxiliaires sont eux aussi en nombre insuffisant). En outre, ces médecins doivent participer à la permanence des soins, suivre une formation médicale continue et ils ont les plus grandes difficultés à trouver un remplaçant pendant leurs périodes de vacances ou en cas de maladie.

En milieu urbain, les remplacements tendent à être de plus en plus assurés par de jeunes femmes (près de 60 % chez les moins de 40 ans) qui cherchent volontiers des occupations à temps partiels. Malheureusement cette tendance est loin d'être retrouvée en milieu rural, compte tenu de diverses contraintes, notamment familiales.

La charge de travail dans les zones rurales et la difficulté de trouver des remplaçants constituent des conditions d'exercice professionnel de plus en plus mal acceptées surtout par les jeunes médecins. Elles sont l'une des causes principales de la désaffection pour la médecine générale en milieu rural.

Recommandations de l'Académie nationale de médecine

— *aide à la création de cabinets de groupe et de cabinets secondaires pour les médecins ruraux,*

— *allègement ou suppression de certaines tâches administratives,*

— *aide au recrutement d'auxiliaires paramédicaux (subvention, exemption de charges sociales) et amélioration de leur situation matérielle pour en faciliter le recrutement,*

— *transfert de compétences, pour certaines activités, à des auxiliaires paramédicaux, sous la responsabilité du médecin,*

— *organisation pour chaque région, par les Facultés de médecine, de mesures incitatives facilitant les remplacements. En particulier, les stages chez les généralistes devraient constituer une première étape d'un futur remplacement, avec la création d'un statut d'assistant libéral pour les anciens stagiaires. A l'exemple de ce qui existe, notamment chez les vétérinaires, on faciliterait ainsi une possibilité d'évolution stagiaire → assistant → remplaçant → associé éventuel (ce qui implique, dans les zones déficitaires, la suppression de la clause de non installation dans la zone du médecin remplacé).*

N'UTILISER QU'EN ULTIME RECOURS DES MESURES OBLIGATOIRES RENDUES NON PÉNALISANTES

Si, après un délai suffisant, les diverses mesures incitatives s'avéraient inopérantes et face à un problème majeur de santé publique, la nécessité de mesures coercitives est évidemment évoquée

Il faut d'ailleurs souligner que le choix de devenir médecin impose un engagement de service à l'égard des malades de notre pays. En outre, la formation de chaque étudiant en médecine représente pour la société une charge financière importante (plus de deux cent mille €). A l'exemple de ce qui existe pour certaines des plus grandes écoles, il ne serait donc pas anormal que chaque jeune médecin doive consacrer quelques années de son début d'activité au service de la nation.

Cependant, le recours à des mesures contraignantes peut sembler antinomique de l'exercice libéral et, plus généralement, insupportable à l'ensemble du corps médical français. Ces mesures seraient d'ailleurs difficiles à organiser. Le système le plus logique serait en effet basé sur les résultats de l'Examen Classant, mais avec alors le risque que les régions sous médicalisées aient le sentiment d'être victimes d'une sélection à rebours.

Il est donc essentiel de n'adopter ces mesures qu'en dernier recours, en veillant qu'elles ne soient pas pénalisantes et que, en aucun cas, les médecins qui y seront soumis puissent se sentir considérés, voire être considérés, comme des médecins de second ordre.

Il est pour cela indispensable que ces affectations restent transitoires et qu'elles s'accompagnent de tous les avantages prévus pour faciliter les conditions d'exercice dans les zones prioritaires.

Recommandations de l'Académie nationale de médecine

— *dans un délai de trois à cinq ans, établir à l'échelon régional un bilan précis de l'efficacité des mesures incitatives,*

— *ne recourir à des mesures contraignantes que dans la mesure où la situation dans les zones sous médicalisées n'est pas en cours d'amélioration significative,*

— *définir les conditions d'affectation de médecins dans des zones prioritaires, en veillant évidemment à ce que ces médecins possèdent les mêmes compétences que leurs confrères et donc que les régions où ils exercent ne soient pas pénalisées.*

— *limiter, par exemple à trois ans, l'obligation d'exercer dans des zones sous médicalisées pour les médecins qui y seraient affectés, en bénéficiant des avantages prévus pour faciliter aussi bien l'installation que les conditions d'exercice professionnel dans les régions prioritaires.*

Ces mesures concernent évidemment la situation des médecins français. Elles devront être éventuellement replacées dans le cadre plus général de l'Union Européenne en tenant compte des éventuels effets de la libre installation des médecins au sein de l'Union [12].

COMMUNIQUÉ

Avec plus de 210 000 médecins dont environ 100 000 généralistes, la France compte plus de médecins qu'elle n'en a jamais eus mais leur répartition sur le territoire national reste très inégale [8], avec un risque croissant de voir apparaître de véritables « déserts médicaux ». Face à ce risque, l'Académie nationale de médecine formule des recommandations détaillées dont les principales sont les suivantes :

— pour tous les étudiants en médecine, assurer une formation professionnelle plus effective, en particulier grâce à un stage chez un praticien, d'une durée suffisante, au début du 3e cycle des études médicales, et suivant des modalités d'organisation et d'évaluation qui doivent être précisées.
— pour fidéliser les étudiants à leur région de formation initiale, remplacer l'Examen Classant National par un Examen Classant Inter Régional et rendre obligatoire la prise de fonction des internes dans les postes où ils sont affectés d'après leurs résultats, cette prise effective de fonction conditionnant la possibilité de présenter une seconde fois l'examen classant,
— mieux informer les étudiants de 2e et 3e cycle des diverses possibilités de bourses dont ils peuvent bénéficier ;
— mieux informer les jeunes médecins des nombreuses mesures incitatives favorisant l'installation et les conditions d'exercice dans les zones sous médicalisées (aides conventionnelles, cabinets de groupe, maisons médicales créées à l'initiative de médecins et subventionnées par les collectivités locales, permanence des soins, remplacements, etc.) ;
— développer et coordonner sous l'autorité des Agences Régionales de la Santé (ARS) les outils de pilotage de la démographie médicale pour évaluer l'efficacité des mesures incitatives et pour orienter le choix des jeunes médecins ;
— au niveau inter régional, organiser un encadrement des nouvelles installations de généralistes dans les zones déjà largement médicalisées, avec toute liberté d'installation en dehors de ces zones ;
— dans les régions où l'efficacité de ces mesures incitatives s'avérerait inopérante à l'issue d'une période de trois ans, n'envisager le recours à des mesures contraignantes qu'en dernier ressort ;
— définir alors les conditions d'affectation, compte tenu du fait que les médecins affectés possèderont évidemment les mêmes compétences que

leurs confrères et donc que les régions où ils exercent ne sont pas pénalisées ;

— limiter, par exemple à trois ou cinq ans, l'obligation d'exercer dans des zones sous médicalisées pour les médecins qui y seraient affectés ;

— pour que leur affectation n'apparaisse pas comme pénalisante, maintenir pour ces médecins les avantages prévus pour faciliter l'installation et les conditions d'exercice professionnel dans les régions prioritaires.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ambroise-Thomas P. — Rôle, mission et attentes des médecins généralistes. Rapport d'un groupe de travail de l'Académie nationale de Médecine. Propositions pour améliorer les conditions d'exercice des médecins généralistes. *Bull.Acad.Natle Méd.*, 2002, *186*, 1103-1109.

[2] Ambroise-Thomas P. — Campagnes nationales de prévention assurées par des médecins généralistes. Rapport d'un groupe de travail de l'Académie nationale de Médecine. Propositions pour améliorer les conditions d'exercice des médecins généralistes. *Bull.Acad.Natle Méd.*, 2003, *187*, 175-177.

[3] Ambroise-Thomas P. (au nom d'un groupe de travail) — Propositions pour améliorer les conditions d'exercice des médecins généralistes. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2005, *189*, 407-415.

[4] Berland Y. — Commission Démographie Médicale. Rapport 2005.

[5] Berland Y., Bougueil Y. — Cinq expérimentations de coopération et de délégation des tâches entre professions de santé. Rapport ONDPA, juin 2006.

[6] Bessière S., Breuil-Genier P., Darine S. — Démographie médicale à l'horizon 2025 : une régionalisation des projections. Rapport du Ministère de la Santé et des Solidarités, 2004, 12 pages.

[7] Circulaire nº 2004-153 du 26 mars 2004 relative aux modalités opérationnelles de définition des zones géographiques en vue de l'attribution des aides à l'installation des médecins généralistes.

[8] Conseil national de l'ordre des médecins. Démographie médicale française. Situation au 1er janvier 2006. Étude nº 39. Juin 2006.

[9] Decret nº 2004-67 du 16 janvier 2004. Organisation du 3ème cycle des études médicales (la médecine générale reconnue comme une spécialité).

[10] Direction de la recherche, des études, de l'évéluation des statistiques. Démographie médicale à l'horizon 2015 : une régionalisation des projections. Rapports nº 352 et 353, novembre 2004.

[11] Gallois P., Vallée J-P., Le Noc Y. — Médecine générale en crise. Faits et questions. *Médecine/Sciences*, 2006, 223-228.

[12] Ministère de la santé et des solidarités. La régulation des professions de santé — études monographiques Allemagne, Royaume-Uni, Québec, Belgique, États-Unis. Rapport 2002.

[13] Nicolas G., Duret M. — Options à prendre en matière de démographie médicale. *La Documentation Française*, 2001.

[14] Nicolas G. — Le corps médical à l'horizon 2015. Rapport à l'Académie de Médecine, 20 février 2007.

[15] Observatoire national de la démographie des professions de santé, Rapport annuel 2005.

[16] URCAM. Les besoins de soins en France. Méthode et résultats 2005. Évaluation des besoins de soins. Étude nationale. Rapport de Janvier 2007.

[17] Vasselle A. — Réforme de l'assurance maladie : les nouveaux outils de la régulation. Rapport d'information au Sénat. N° 11, Session ordinaire 2005-2006.

[18] Vilain M et Niel X. — Le temps de travail des médecins : l'impact des évolutions socio-démographiques. Direction de la Recherche, des Études, de L'Évaluation et des statistiques (DREES), Études et résultats n° 114, 2001.

***

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 27 mars 2007 a adopté le texte de ce rapport (deux abstentions).

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 653-658, séance du 6 mars 2007

RAPPORT 07-12

Au nom de la Commission XI (Eaux de consommation et thermalisme)

Sur la demande d'avis relatif à l'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, à l'émergence l'eau du captage "Font-Caude" situé sur la commune de Sylvanès, lieu-dit les Bains de Sylvanès (Aveyron).

MOTS-CLÉS (Index Medicus) : EAU MINÉRALISÉE. SOURCE FONT-CAUDE. SYLVANÈS (AVEYRON).

Jean-Pierre NICOLAS *

CALENDRIER

— 25 novembre 2002 — complété le 18 octobre 2004 : Pétition présentée par le Président du Syndicat mixte S.I.VO.M. de CAMARES/département de l'Aveyron.
— 08 mars 2004 : Avis favorable de la DRIRE de Midi-Pyrénées.
— 17 mars 2004 : Avis favorable de la DDASS de l'Aveyron.
— 22 juillet 2004 : Avis favorable du CDH de l'Aveyron.
— 26 janvier et 27 janvier 2005 : Analyses du Laboratoire d'études et de recherches en hydrologie de l'AFSSA.
— 04 juillet 2006 : Avis favorable de l'AFSSA, séance du 09 mai 2006.

CONTEXTE GÉNÉRAL DE LA DEMANDE

Par lettre, en date du 19 juillet 2006, le Ministre de la Santé et de la Solidarité, sollicite l'avis de l'Académie nationale de médecine sur la demande d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence, l'eau du captage " Font-Caude " situé sur la commune de Sylvanès, lieu-dit les Bains de Sylvanès (Aveyron).

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

La commune de Sylvanès, est située dans le canton de Camarès, dans le département de l'Aveyron.

L'objectif du Syndicat Mixte (département de l'Aveyron/S.I.V.O.M. de Camarès) est de redévelopper une activité thermale. Les indications thérapeutiques envisagées sont la rhumatologie, les voies respiratoires, les maladies métaboliques (appareil réno-urinaire et appareil digestif) et les affections psychosomatiques.

L'origine des bains de Sylvanès est très ancienne. Vers le XVIIe siècle, devant la renommée des eaux des " Bains de Sylvanès ", des moines firent construire un établissement. Par arrêté ministériel du 19 août 1825, quatre sources (" des Moines ", " des Petites baignoires ", " des Petites eaux " ou " des Colonnes " et des " Bains nouveaux ") furent autorisées pour le traitement, notamment de la dyspepsie. Le décret ministériel du 17 avril 1861 les a déclarées d'intérêt public.

L'exploitation thermale est abandonnée en 1935 après une longue période d'exploitation irrégulière perturbée par de fréquentes crues du ruisseau Cabot, puis l'établissement est transformé en centre de vacances de 1954 à 1999. Seule la source des Moines est alors exploitée à des fins non thérapeutiques pour les douches. La déclaration d'intérêt public est abrogée par décret du 25 octobre 1957 et l'arrêté d'autorisation est révoqué le 29 août 1958. En juillet 1989 une étude des sources hydrominérales est réalisée à la demande du Syndicat mixte et des forages de reconnaissance réalisés en 1991 (F2) et 1993 (F3).

Le Syndicat mixte a entrepris en décembre 2000 la transformation du forage de reconnaissance F2 en vue d'exploiter l'eau dans un établissement thermal.

CONTEXTE GÉOLOGIQUE ET HYDROGÉOLOGIQUE

Sylvanès se situe au sud-ouest du Massif Central dans le versant nord de la zone axiale de la Montagne Noire, dans le domaine des Monts de Lacaune. Ces terrains sont constitués pour l'essentiel de matériaux sédimentaires, volcano-sédimentaires et volcaniques du Paléozoïque inférieur, structurés en nappes à déversement sud.

Le captage est situé dans la Barre Murasson et plus précisément dans l'unité du pic de Roste. Ce secteur est géologiquement plus complexe que les autres unités définies dans les Monts de Lacaune, par une paléogéographie très marquée par des cisaillements tangentiels nombreux et une fracturation importante.

Sous 8 m d'alluvions le forage a traversé sur 8 à 50 m une dolomie noire, très altérée sur les 20 premiers mètres, puis de 50 à 218 m une dolomie noire très

cohérente (formation cambrienne) et enfin de 218 à 231 m des formations détritiques gréso-schisteuses (grès de Marcory, précambrien à cambrien).

Dans le fond de la vallée, le contact anormal entre les formations gréso-schisteuses et les dolomies (Cambrien inférieur) est propice à la remontée des eaux thermales plus précisément à l'intersection de fractures N 120°E et N70°E.

Les analyses de tritium réalisées en 1989 ont donné une valeur de 25 UT pour les eaux superficielles. Le tritium n'était pas mesurable dans la source " des Moines " ni pour " Font-Caude ". L'eau aurait donc un âge supérieur à cinquante ans et ne se mélangerait pas avec des eaux superficielles. En revanche l'eau du forage " Fonclare " (F3) subit un mélange. La datation au C_{14} a fourni un âge de quinze mille ans pour l'eau.

L'utilisation de géothermomètres chimiques indique que l'eau aurait atteint des températures de l'ordre de 70 à 90° C ce qui correspond à une circulation de l'eau à une profondeur supérieure à 1 000 m. Les eaux météoriques s'infiltreraient à grande profondeur dans les formations détritiques gréso-schisteuses où elles se réchaufferaient et se minéraliseraient ensuite avant d'être drainées par les dolomies qui sont lessivées et dissoutes à une température proche de celle à l'émergence (34° C).

La zone d'alimentation correspondrait au flanc sud est de la vallée aux grès de Marcory.

ANALYSE DU DOSSIER DE LA DEMANDE.

Constitution du captage

Le captage, dont la profondeur est de 231 mètres, est situé dans un secteur géologique caractérisé par une fracturation importante à un kilomètre environ au sud-ouest du village, sur les bords du ruisseau " le Cabot ", au lieu-dit " les Bains de Sylvanès ". Ce ruisseau passe à 60 mètres environ du captage mais aucun lien direct n'a été constaté entre le ruisseau et le captage " Font-Caude ".

Les essais de production du forage on conduit à déterminer un débit d'exploitation de 20 m^3 d'eau/h.

Protection de la ressource

Le contexte géologique au droit de forage, ses caractéristiques, dont la profondeur et les cimentations, assurent une bonne protection de la ressource en l'isolant des eaux superficielles. Le captage est situé à l'extérieur de la zone inondable du " Cabot ", comme l'a confirmé la crue exceptionnelle du 26 septembre 1992. Néanmoins, le pétitionnaire prévoit de surélever la tête du

captage par l'ajout d'un " spacer " d'environ un mètre et de construire un abri de captage.

En raison des risques de pollution pour la ressource, les captages " des Moines " et " Fonclare ", qui constituent un risque de points d'entrée seront rebouchés.

Analyses physico-chimiques

Conformément à l'article R.1322-4 du Code de la santé publique, le Laboratoire d'études et de recherches en hydrologie de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments a procédé aux deux prélèvements réglementaires, les 26 janvier et 27 juillet 2005.

— Composition et caractéristiques de l'eau.

La composition de l'eau du captage " Font-Caude " situe cette eau dans la catégorie des eaux moyennement minéralisées (résidu sec à 180° C > 500 mg/L et < 1000 mg/L). C'est une eau chaude (39,9° C) de profil bicarbonaté mixte sodique et calcique. Il faut également noter la présence d'ammonium (0,25 mg/L), d'antimoine (7 µg/L), d'arsenic (115 µg/L) et de baryum (160 µg/L).

— Stabilité.

La composition physico-chimique de cette eau est restée stable entre les deux prélèvements effectués à six mois d'intervalle et à un débit de 20 m^3/h.

— Contaminants.

La recherche de métaux a révélé des teneurs importantes en arsenic (115 µg/L). Ces valeurs mesurées sont supérieures aux limites de qualité pour ingestion, établies pour les eaux minérales naturelles, soit 10 µg/L d'arsenic. Des limitations proposées par le pétitionnaire pour les valeurs de radioactivité, permettront également de limiter l'exposition aux teneurs élevées d'arsenic.

La recherche de composés organohalogénés volatils et BTEX, de pesticides (organochlorés, azotés, phosphorés), de phénylurées et d'hydrocarbures aromatiques polycycliques sur l'ensemble des prélèvements, s'est révélée négative.

— Radioéléments.

Les analyses de radioactivité réalisées le 30 juin 2002 par l'IRSN, sur des échantillons prélevés le 27 juin 2002 montrent :

— la présence de potassium 40 associé au potassium naturel,
— des traces de radon 222, la présence d'uranium 234 et 238 et de radium 226 et 228,

— aucune activité significative en tritium, polonium 210, plomb 210 et thorium 228, 230 et 232.

Les activités alpha globale et bêta globale sont supérieures aux valeurs guides respectivement de 0,1 Bq/L et 1 Bq/L, recommandées par l'OMS.

La dose totale indicative pour une consommation de 730 L par an de cette eau serait de 0,26 mSv. Ce résultat est à comparer à la valeur de 0,1 mSv recommandée par l'OMS.

Compte tenu des valeurs de radioactivité, le pétitionnaire propose de limiter la quantité journalière dans le cadre médical de la cure, et de n'installer aucune buvette dans l'établissement de soins. Ses limitations permettront également de limiter l'exposition aux concentrations élevées en arsenic.

Analyses bactériologiques

Les analyses bactériologiques effectuées sur des échantillons obtenus à l'émergence montrent qu'il y a absence d'indicateurs de contamination bactérienne. Il n'a pas été décelé de germes témoins de contamination fécale, de *Pseudomonas aeruginosa*, ni de *Legionella pneumophila*.

Évaluation thérapeutique.

La Commission XI regrette que le dossier ne comporte aucun élément concernant l'efficacité thérapeutique des très nombreuses indications envisagées dans le dossier.

CONCLUSION

Au vu des informations fournies dans le dossier et après avis favorable de la DDASS, du CDH, de la DRIRE, des résultats des analyses réglementaires et des propositions de l'AFSSA du 04 juillet 2006, la Commission XI de l'Académie nationale de médecine, réunie le 16 janvier 2007, sous la présidence du Professeur Claude Boudène :

Estime :

— Qu'au vu des informations fournies dans le dossier et des résultats des analyses effectuées, l'eau du captage " Font-Caude " répond aux dispositions générales et aux exigences sanitaires applicables aux eaux minérales naturelles.

— Que la protection de la ressource ainsi que les installations de captage permettent d'assurer l'exploitation de l'eau dans des conditions sanitaires satisfaisantes à l'émergence, sous réserve de la surélévation de la tête de captage et de la réalisation du local du captage.

— Que les teneurs en arsenic ne permettent pas de distribuer cette eau en buvette publique et qu'elle ne peut être consommée que sous contrôle médical rigoureux.

Indique :

— Que le forage " Font-Caude " ne doit pas être exploité par pompage à un débit supérieur à 20 m^3/h et que les captages " des Moines " et " Fonclare " doivent être obturés selon les règles de l'art.

Constate :

— Que l'arrêté d'autorisation ayant été révoqué le 29 août 1958, il s'agit d'une nouvelle demande d'agrément qui concerne de nombreuses indications thérapeutiques.

La Commission XI souhaite disposer d'évaluations cliniques scientifiques avant de se prononcer définitivement.

En raison de nombreuses allégations thérapeutiques mentionnées par le demandeur, l'absence d'une telle évaluation clinique apparaît d'autant plus regrettable dans le cas de ce dossier.

Aussi, l'Académie nationale de médecine **donne un avis favorable provisoire pour une période limitée à deux ans,** pendant laquelle les études cliniques devront être conduites suivant les dispositions du communiqué qu'elle a adopté le 24 janvier 2006 :

Bases méthodologiques de l'évaluation clinique thermale. Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour servir de critères à l'égard des demandes d'avis en matière de thermalisme. *Ref. Bull. Acad. Natle Med.,* 2006*, 190,* n° 1, 233-235.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 6 mars 2007 a adopté le texte de ce rapport moins une voix contre (six abstentions).

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 659-668, séance du 27 mars 2007

RAPPORT 07-13

au nom de la Commission XI (Eaux de consommation et Thermalisme)

Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance, l'eau du captage " Reine Jeanne F2 » situé sur la commune d'Oraàs (Pyrénées Atlantiques).

MOTS-CLÉS : EAU MINÉRALISÉE. SOURCE " REINE JEANNE F2 ». ORAÀS (PYRÉNÉES-ATLANTIQUES).

Eugène NEUZIL *

Par lettres en date du 2 octobre et du 7 novembre 2006, adressées à Monsieur le Secrétaire perpétuel, la Direction générale de la Santé (Sous-direction de la gestion des risques des milieux, bureau des eaux) soumet à l'examen de l'Académie nationale de médecine la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance, l'eau du captage " Reine Jeanne F2 » situé sur la commune d'Oraàs (Pyrénées Atlantiques).

Oraàs est un petit village de deux cents habitants, situé sur la rive droite du gave d'Oloron, près de la route qui conduit de Sauveterre-de-Béarn à Peyrehorade, dans la partie triangulaire nord-ouest du Béarn qui s'enfonce entre la Chalosse au nord et le Pays Basque à l'ouest. Oraàs attire peut-être l'attention du touriste autant par son église gothique du XIVe siècle que par l'orthographe très particulière de son nom, dans lequel un **a** est suivi d'un **à**, mais la commune est surtout connue par ses eaux salées qui, depuis plus d'un siècle, alimentent la station thermale de Salies-de Béarn, distante de huit kilomètres. C'est d'ailleurs du directeur des thermes de la *Compagnie Fermière de Salies-de-Béarn* qu'émane cette demande d'autorisation.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

HYDRO-GÉOLOGIE

Oraàs fait partie du gisement salifère triasique de Salies-de-Béarn, qui s'est développé après la destruction par l'érosion, à la fin de l'ère primaire, de la chaîne hercynienne. Au début de l'ère secondaire, l'immense continent qui constitue la Pangée se morcelle sous l'influence d'une activité orogénique intense : un large fossé d'effondrement va de la terre de Baffin au golfe de Gascogne. Le retrait de l'océan, dans la région qui correspond au versant nord des Pyrénées actuelles, laisse de nombreux bassins d'eau de mer que le climat tropical va assécher. La salinité augmentant progressivement, le carbonate de calcium précipite en premier, suivi par le gypse et l'anhydrite ; lorsque la salinité atteint la concentration de 320 g/l, le chlorure de sodium s'insolubilise à son tour sous forme de sel gemme (halite). Le recouvrement ultérieur des dépôts salifères entraîne leur enfouissement ; ils subissent des fractures à la suite de l'orogenèse pyrénéenne, amenant en surface des diapirs, pointements salifères qui sont lessivés par les eaux météoriques (figure 1).

La région d'Oraàs et de Salies-de-Béarn est marquée par une faille entre, à l'ouest, le Crétacé supérieur (représenté par du flysch avec alternances de grès et de marnes) et, plongeant en direction de sud-ouest, les assises du Trias supérieur (" faciès Keuper ", avec marnes, argiles et dolomies). Infiltrées à la faveur des failles du Crétacé, les eaux météoriques se chargent en chlorure de sodium dans la masse salifère du Trias et s'enrichissent en calcium et en magnésium en traversant les passées dolomitiques. Au voisinage d'Oraàs (figure 2), l'infiltration se produit à l'est dans les marno-calcaires du Crétacé, en amont de la lame salifère.

CAPTAGE DE LA SOURCE REINE JEANNE F2

Dès 1843, deux forages ont été réalisés à Oraàs. Le premier, improductif, a été rapidement obturé. Le second, profond de 190 m, amène, par une canalisation en fonte de près de dix km de longueur réalisée en 1887, l'eau salée à la " Saline " (usine de production de sel comestible) de Salies-de-Béarn ; une partie de cette eau est conduite à l'Établissement thermal de cette ville ; son utilisation médicale reçoit un avis favorable de l'Académie de médecine le 10 février 1891 ; cette eau d'Oraàs, depuis 1958, est appelée " *Source Reine Jeanne* " [1]. En 1980, la canalisation d'origine est remplacée par une conduite en PEHD. En 1998, on constate une dégradation de la qualité de l'eau extraite en raison de la présence croissante de matières en suspension ; une inspection vidéo de l'avant-puits du forage montre en outre la vétusté de l'ouvrage et l'impossibilité de le réhabiliter : un nouveau forage doit être réalisé.

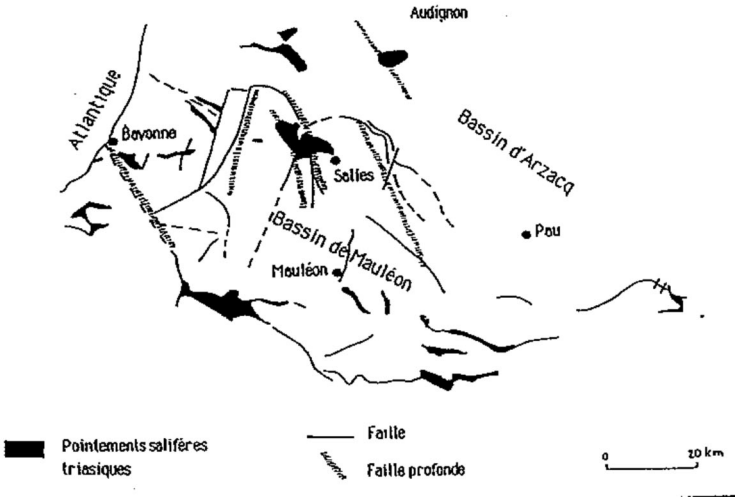


FIG. 1. — Localisation des pointements salifères sur la bordure septentrionale des Pyrénées. *In* [1], d'après Zolnaî.

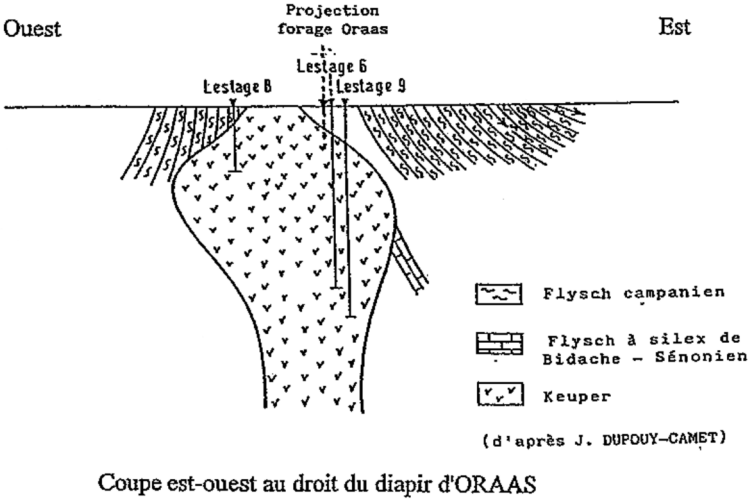


FIG. 2. — Coupe géologique structurale selon l'axe est-ouest, à Oraàs.
Forages d'exploration : Lestage 6, 8 et 9
Forage Oraàs : Reine Jeanne 2
In [1]

Le recaptage de la source Reine Jeanne est engagé en 1999. Des deux sondages (S1, 234 m ; S2, 112 m) effectués, seul S2 recoupe le gisement thermal à -96 m ; il fournit des eaux claires à forte minéralisation, de type chloruré sodique, comparables en tout point à celles de l'ancien forage. Le sondage S2 deviendra le *captage Reine Jeanne F2*. Le rapport de 2001 de l'ANTEA, société d'ingénierie et de conseil chargée de la coordination des travaux, et celui, en date du 2 février 2006, du Comité d'experts spécialisé " Eaux " de l'*Agence française de sécurité sanitaire des aliments* (AFSSA), figurent dans le dossier qui nous a été soumis ; ils décrivent en détail la réalisation du forage et son équipement : pompe immergée, tête de forage, débitmètre, robinet de prélèvement, clapet anti-retour, vanne de sectionnement et vanne de purge, ainsi que l'étendue du périmètre de protection réglementaire ; la tête de forage et ses accessoires sont abrités dans deux locaux spécialement construits, tandis que les eaux superficielles et pluviales sont canalisées et évacuées hors du site.

Pour éviter tout risque d'instabilité au droit du site, une recherche de cavité de dissolution du sel a été effectuée par la *Direction régionale de l'industrie, de la recherche et de l'environnement* (DRIRE) : les faibles dimensions de la petite cavité décelée ne la rendent pas dangereuse ; une observation périodique de la stabilité du site est néanmoins nécessaire. Des essais de pompage, maintenu à un débit voisin de 3 m^3/ h sur près de onze mois et contrôlés par un capteur de pression automatique, ont été satisfaisants.

Le transport à distance est assuré par une canalisation en PEHD (ø 90 mm) de près de dix km de longueur et placée en tranchée. Arrivée à " La Saline " de Salies-de-Béarn, l'eau se déverse dans des bassins de stockage en béton non couverts pour décantation, aération et élimination du fer. L'eau thermale qui alimente les thermes ne transite pas par les bassins de décantation : elle est amenée directement à l'Établissement Thermal par une canalisation d'environ 1 000 m en PEHD (ø 110 mm). Le dernier bassin de décantation communique avec la " poêle inox ", vaste récipient dont la chauffe permet une évaporation partielle de l'eau ; le sel domestique qui se dépose est recueilli et séparé des " eaux-mères ", qui sont stockées dans une bâche souple puis transportées jusqu'aux thermes par une conduite enterrée indépendante. L'eau des bassins de décantation alimente également les piscines thermales, après traitement et filtration.

L'eau native du captage Reine Jeanne F2, qui circule à l'abri de l'air dans des canalisations, de son émergence jusqu'à son utilisation pour les soins, ne subit aucun traitement de déferrisation ; elle entre dans la catégorie des eaux fortement minéralisées ; son résidu sec de 320 g/L et son profil chloruré sodique en font une véritable saumure. Les caractéristiques physico-chimiques notées à l'émergence et après transport à distance, groupées dans le Tableau 1, proviennent du *Laboratoire d'études et de recherches de l'AFSSA* ; on remarquera que les concentrations en nitrates, nitrites et fluorures sont

TABLEAU I

Composition physico-chimique de l'eau du captage Reine Jeanne 2

Laboratoire d'études et de recherches en hydrologie de l'AFSSA

Pyrénées-Atlantiques (Oraas). Source		Reine-Jeanne F2					
Point de prélèvement		Emergence		Transport		Emergence	
Date du prélèvement		18/11/2003		18/11/2003		25/05/2004	
Température en °C		18,0		13,1		18,1	
pH en unités pH		6,35		6,25		6,35	
Alcalinité en °f		17,8		17,7		17,4	
SiO_2 (Silice) en mg/L		<500		<500		<500	
CO_2 libre en mg/L		138		184		185	
Résidu sec à 180°C en mg/L		320920		320970		319460	
Résidu sec à 260°C en mg/L		320245		320310		318770	
Résidu sulfaté en mg/L		342660		342810		341610	
	Anions	mg/L	méq/L	mg/L	méq/L	mg/L	méq/L
Br^-	Bromures	< 200		< 200		< 200	
HCO_3^-	Hydrogénocarbonates	217	3,559	215	3,529	212	3,480
SO_4^{--}	Sulfates	5890	122,635	5900	122,843	6280	130,755
Cl^-	Chlorures	192000	5415,621	188000	5302,795	192000	5415,621
NO_3^-	Nitrates	< 500		< 200		< 500	
NO_2^-	Nitrites	< 20		< 20		< 20	
F^-	Fluorures	< 50		< 50		< 50	
PO_4^{---}	Phosphates	0,5	0,016	0,2	0,008	0,7	0,021
	Total anions		*5541,831*		*5429,175*		*5549,877*
	Cations	mg/L	méq/L	mg/L	méq/L	mg/L	méq/L
Ca^{++}	Calcium	1140	56,886	1145	57,136	1250	62,375
Mg^{++}	Magnésium	720	59,247	736	60,564	730	60,070
K^+	Potassium	1500	38,365	1490	38,109	1470	37,598
Na^+	Sodium	123420	5368,475	123835	5386,526	124230	5403,708
Li^+	Lithium	3,0	0,425	2,8	0,409	2,8	0,399
Fe^{++}	Fer	12,7	0,455	11,6	0,415	13,0	0,466
Mn^{++}	Manganèse	3,70	0,135	3,64	0,133	3,67	0,134
Sr^{++}	Strontium	35,1	0,801	35,0	0,799	35,0	0,799
NH_4^+	Ammonium	3,8	0,211	3,6	0,198	3,8	0,210
	Total cations		*5525,080*		*5544,289*		*5565,758*
	Traces	µg/L		µg/L		µg/L	
Al	Aluminium	80		<60		n.d.	
Sb	Antimoine	<10		<10		<10	
As	Arsenic	130		50		120	
Ba	Baryum	<40		<40		n.d.	
B	Bore	1540		1470		1540	
Cd	Cadmium	<5		<5		<5	
Cr	Chrome	<10		<10		<10	
Cu	Cuivre	<30		<30		<30	
Hg	Mercure	<10		<10		<10	
Ni	Nickel	<20		<20		<20	
Pb	Plomb	<30		<30		n.d.	
Se	Sélénium	<10		<10		<10	
Zn	Zinc	660		540		1200	

difficilement quantifiables dans une saumure ; le tableau n'indique pour ces anions que des valeurs inférieures à celles des seuils des techniques de détection ; ceci provient des difficultés liées à l'analyse de liquides présentant une très forte salinité. Les mêmes problèmes ont été rencontrés par le *Laboratoire régional d'Analyse et de Surveillance des Eaux Minérales de l'Université de Bordeaux*, dont les résultats sont identiques à ceux de l'*AFSSA*. La remarque s'applique également aux éléments traces présents, Sb, Ba, Cd, Cr, Cu, Hg, Ni, Pb, Se et Zn. Seuls l'aluminium, l'arsenic et le bore ont été évalués avec précision.

La recherche de composés organiques volatils et semi-volatils, de pesticides organochlorés et d'autres hydrocarbures s'est révélée négative sur l'ensemble des prélèvements. Les analyses de radioactivité réalisées par l'IRSN (*Institut de recherche en Sécurité Nucléaire*), indiquées ci-dessous, sont supérieures aux normes recommandées par l'OMS.

	Reine Jeanne F2	Normes OMS
Activité a globale	<8,0 Bq/L	0,1 Bq/L
Activité b globale	80 ± 16 Bq/L	1 Bq/L
Potassium	1700 ± 85 mg/L	
Tritium	<9,0 Bq/L	
222Radon	<8,0 Bq/L	

Les analyses bactériologiques, à l'émergence comme après transport, montrent l'absence de contamination bactérienne ; aucun germe témoin de contamination fécale, *Pseudomonas aeruginosa* : <1 dans 250 ml, *Legionella pneumophila* : < 50 dans 1000 ml.

LE THERMALISME À SALIES-DE-BEARN

Salies-de-Béarn doit son nom et son développement à ses sources chlorurées sodiques. Les sources salées et les dépôts minéraux blancs des rives du Saleys, l'affluent du gave d'Oloron qui traverse la ville, sont connus depuis des siècles ; la première mention historique remonte à 1022. Depuis le Moyen-Âge (les premières archives datent de 1525), les habitants membres de la très protégée *Corporation des Parts Prenants de la Fontaine Salée* exploitaient à ciel ouvert la source du Bayaa, située au cœur de la ville ; de nos jours, ces Parts Prenants sont toujours propriétaires des eaux, qui sont louées à la *Société fermière* [3].

L'utilisation médicinale des eaux de Salies est fort ancienne, mais le développement d'un véritable thermalisme est plus tardif : il est en rapport avec le déclin de la vente du sel gemme, concurrencé par le sel de mer, et avec la nécessité pour les Parts Prenants de conserver des revenus suffisants. Une autorisation d'exploiter pour des soins l'eau du Bayaa (27 avril 1855) est suivie

d'un arrêté ministériel (27 mai 1856) autorisant la construction de thermes [2, 3, 4], Cet établissement très modeste, mais cependant fréquenté par de nombreux et souvent célèbres curistes, est détruit par un incendie en 1888. Il est rapidement remplacé par le grand Établissement Thermal toujours utilisé aujourd'hui. Salies-de-Béarn, avec un équipement hôtelier souvent luxueux, devient une station très mondaine.

La station thermale a attiré près de 60 000 curistes par an en 1900. Par la suite, leur nombre a considérablement diminué ; se stabilisant au voisinage de 2 000 dans les années 1970 ; une reprise s'esquisse, avec 2 600 curistes soignés en 1997, dans le cadre de quatre orientations :

- Gynécologie [5, 8, 9],
- Rhumatologie et séquelles de troubles ostéo-articulaires et de maladies neurologiques,
- Troubles du développement de l'enfant,
- Dermatologie [12]

Les soins thérapeutiques pratiqués sont différents selon l'état pathologique à traiter :

- Bains, pouvant être associés à des douches ou à des massages en baignoire. Le médecin thermal choisit la durée du bain et sa température ; la salinité de l'eau, contrôlée par densimétrie, peut être modifiée par addition d'eau ordinaire (eau potable distribuée par le réseau urbain) ou d'eaux-mères provenant de la préparation du sel domestique.
- Douches, au jet ou à colonne.
- Mobilisation ou rééducation en piscine.
- Compresses d'eau thermale ou d'eaux-mères.
- Bains locaux ou douches locales, pour la gynécologie.
- Irrigation ou columnisation vaginale.

Les eaux salines utilisées à l'Établissement thermal de Salies-de-Béarn ont eu — au fil des années — des origines différentes mais proviennent toutes de la même zone salifère :

- L'eau du Bayaa n'est plus exploitée.
- Le premier forage d'Oraàs (Reine Jeanne) est demeuré en service jusqu'en septembre 1958 ; il est maintenant totalement obturé.
- L'exploitation de l'eau de la source Catherine de Bourbon, provenant d'un forage situé au quartier Bailleux, au nord de Salies-de-Béarn, a reçu en 1995 un avis favorable de l'Académie nationale de médecine [1].
- L'eau du forage Reine Jeanne 2, qui fait l'objet du présent rapport, doit remplacer partiellement ou totalement l'eau de la source Catherine de Bourbon.
- Les eaux-mères [6, 7, 9], eaux naturelles partiellement délestées de leur chlorure de sodium après évaporation partielle par chauffage, présentent une

composition plus variable et assez différente de celle des eaux salées naturelles : elles sont souvent plus minéralisées (l'extrait sec pouvant atteindre 400 g/L), plus riches en brome (1-1,3 g /L) et en magnésium (2,1-3,5 g /L.), ce qui expliquerait leur utilisation préférentielle pour certains traitements thermaux.

CONSULTATIONS LÉGALES

Le Directeur départemental des affaires sanitaires et sociales des Pyrénées-Atlantiques a émis le 5 novembre 2002 un avis favorable à la demande d'exploitation. La DRIRE, le 28 novembre 2002, confirme cet avis favorable tout en émettant certaines réserves, que des travaux ultérieurs ont levées depuis. Un dernier avis favorable a été donné par l'AFSSA le 22 juin 2006, après avoir pris connaissance du rapport de son comité d'experts spécialisé " Eaux " réuni les 3 février et 7 mars 2006.

AVIS DE LA COMMISSION XI

La Commission a noté la qualité des recherches hydro-géologiques et des travaux qui ont permis la réalisation du forage " Reine Jeanne F2 » et le transport de son eau à l'Établissement thermal de Salies-de Béarn. La salinité élevée de cette eau exclut son ingestion et ne doit donc être utilisée que pour des soins externes ; il n'existe d'ailleurs aucune buvette dans l'Établissement thermal. C'est la raison pour laquelle les concentrations en arsenic, en zinc, en bore et en aluminium ainsi que le niveau de radio-activité, qui dépassent les normes officiellement admises pour les eaux de consommation, ainsi que les valeurs indiquées pour oligo-éléments et les substances traces, permettent l'utilisation médicale de l'eau du captage pour les pratiques thermales indiquées ci-dessus. La Commission remarque en outre que l'eau de " Reine Jeanne F2 » provient de la même ressource hydro-géologique que celle de la source " Catherine de Bourbon ", dont l'exploitation a été autorisée en 1995 [1] et qu'aucune orientation thérapeutique nouvelle n'est sollicitée. Aussi la Commission, réunie le 14 novembre 2006 sous la présidence du professeur Claude Boudène, s'associe-t-elle aux conclusions des autorités précédemment citées et émet à son tour un avis favorable.

Toutefois, comme l'eau finalement utilisée pour les diverses pratiques crénothérapiques résulte d'un mélange d'eaux chauffées à 38° C. : eau thermale naturelle (Reine Jeanne ou Catherine de Bourbon), eaux-mères (qui ont séjourné dans des bassins ouverts à l'air libre) et eau potable du réseau de distribution municipal, la Commission estime-t-elle qu'il est impératif que les analyses de contrôle soient périodiquement effectuées non seulement à

Nom : ..... *Date* .....

N° de pointage .....

Dép. 6

PHOTOGRAVURE

N° de la commande	Désignation	Opération effectuée	Production	Temps passé		Réservé à la comptabilité	
				Direct	Indirect		

Doivent être portés

1) en *Heures directes* : Tracé — Montage — Insolation — Tous travaux photo — Gravure

2) en *Heures indirectes* : Préparation des produits — Graissage

Compte de l'ouvrier	Total des heures	Salaire horaire	Salaire total

Nom ..... *Date* .....

N° de pointage
.....

Dép. I

MONTAGE

N° de la commande	Désignation	Opération effectuée	Production	Temps passé		Réservé à la comptabilité	
				Direct	Indirect		
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....

Doivent être portés

1) en *Heures directes* : P = Préparation des manuscrits et des corrections — A = Mise en place des corrections — MP = Mise en pages

2) en *Heures indirectes* : Rangement — Nettoyage

Compte de l'ouvrier	Total des heures	Salaire horaire	Salaire total
.....	.....	.....	.....
	.....	.....	.....

l'émergence des forages et à l'arrivée de leur eau après transport, mais surtout que le suivi physico-chimique et bactériologique porte particulièrement sur *les points de distribution* des diverses variétés d'eau dans les cabines et les douches de la station thermale.

De nombreuses observations cliniques sur la cure thermale à Salies-de-Béarn et ses résultats thérapeutiques ont été publiées ces dernières années, le plus souvent sous forme de thèses ou de mémoires d'hydrologie médicale [3-5, 8-11]. Plus récemment une publication est parue dans un périodique d'audience internationale [12], après acceptation d'un comité de lecture : les résultats rapportés sont analysés selon des critères d'évaluation moderne. Une lettre du Directeur général des Thermes de Salies-de-Béarn, lettre jointe au dossier de demande, informe enfin la Commission qu'une étude portant plus particulièrement sur les eaux-mères de la station a été décidée en 2002 par le corps médical salisien ; les résultats de cette étude, qui se poursuit actuellement, seront communiqués à l'Académie de médecine.

Néanmoins, la Commission souhaite que les futures publications des médecins qui prescrivent des cures à Salies-de-Béarn ainsi que des médecins de l'Établissement respectent les recommandations et les directives récemment adoptées par l'Académie de médecine [13] car l'efficacité en dermatologie reste à démontrer.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Desgrez P., Popoff G. — *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1995, *179*, 377-392.

[2] Rotureau A. — Salies-de-Béarn (Eau minérale de). In Dechambre A., Dictionnaire encyclopédique des Sciences Médicales, 3e sér., t. 6 SAA-SAR, pp. 318-325. G. Masson et P. Asselin, Paris 1888.

[3] Sarraille C. — Le thermalisme à Salies-de-Béarn. *Th. Doct. Pharm.*, Bordeaux, 1998 n° *95* ; 1 vol., 195 f. (dactyl.).

[4] Laclau-Néné P. — Études sur Salies-de-Béarn. *Th. Doct. Méd.*, Bordeaux, 1951-1952 n° *79*, 1 vol., 55 p., Impr. Ottavieni, Libourne 1952.

[5] Mousquès J.-A. — La cure de Salies-de-Béarn en gynécologie. *Th. Doct. Méd.*, Bordeaux, 1945-1946 n° *155*. 1 vol., 54 p., Delmas édit., Bordeaux, 1956.

[6] Courtès C., Nguyen-Ba C., Canellas J. — *J. franç. Hydrol.*, 1985, *16*, 33-43.

[7] Dubourg K. — 1er Sympos. *Thermal. Europ.*, Aix-les-Bains, 17 nov. 2006.

[8] Dufourcq-Brana M. — Crénothérapie à Salies-de-Béarn et ménopause (à propos de 18 cures). *Th. Doct. Méd.*, Bordeaux, 1951-1952 n° *79*, 1 vol., 110 f. (dactyl.).

[9] Monlong M.-L. — De la columnisation aux eaux-mères de Salies-de-Béarn en gynécologie. *Th. Doct. Méd.*, Bordeaux, 1952-1953 n° *87*, 1 vol., 50 p., Impr. Drouillard, Bordeaux 1953.

[10] Chartres C. — *Presse Therm. Clim.*, 1975, 112, 6-8.

[11] Autran C., 1983 ; Guézou B., 1984 ; Scampucci J.-F., 1993. *Mémoires d'hydrologie et de climatisation médicales*, Univ. Bordeaux 2.

[12] Léauté-Labrèze C., Saillour F., Chêne G., Cazenave C., Luxey-Bellocq M.-L., Sanciaume C., Toussaint J.-F., Taïeb A. — *Arch. Dermatol.* 2001, *137*, 1035-1039.

[13] Queneau P., Graber-Dubernay B., Boudène Cl. — *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2006, *190*, 233-235.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 27 mars 2007 a adopté le texte de ce rapport (vingt abstentions).

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 669-680, séance du 13 mars 2007

CHRONIQUE HISTORIQUE

Professeur Joseph GRANCHER (1843-1907) Centième anniversaire de la mort d'un pasteurien convaincu

Pierre VAYRE *

RÉSUMÉ

Fils d'une modeste famille du Tiers-État limousin, Joseph Grancher réussit à Paris une brillante carrière médicale à la jonction du XIXe et XXe siècle. Interne des hôpitaux de Paris, Professeur de la chaire des « Maladies de l'enfance », membre de l'Académie de médecine, grand officier de la Légion d'honneur, il réalise une magnifique œuvre de lutte contre les maladies infectieuses dans l'ombre de Louis Pasteur. Il s'intéresse notamment au croup, à la rage et à la tuberculose. Après avoir pratiqué la première vaccination antirabique chez l'homme (en 1885), il met en œuvre une action de santé publique contre la tuberculose. Pionnier actif en microbiologie, il devient président de l'Institut Pasteur qu'il a contribué à fonder. Il démontre l'unicité d'évolution des lésions tuberculeuses et l'efficacité d'une prophylaxie à grande échelle en créant, avec son patrimoine personnel, « l'Oeuvre de préservation de l'enfance contre la tuberculose ». Il meurt de tuberculose à l'âge de 64 ans. Adepte de l'application pratique de la science en médecine, médecin averti et mécène distingué, il mérite un devoir de mémoire pour le centième anniversaire de son décès.

D'après l'acte d'état civil, Jacques Joseph Grancher est né le 29 septembre 1843 à Felletin département de la Creuse en Limousin, célèbre par ses ateliers de tapisserie. Sa famille est modeste, composée d'artisans : le grand-père tailleur de pierres, le père tailleur d'habits, la mère modiste. Ils habitent une petite maison de un étage, rue Sainte Espérance... peut-être signe prémonitoire d'un destin fabuleux. Le père meurt et la mère, de haute taille regard vif, au sens marqué d'organisation affiche, allègrement, un grand espoir pour le destin de son fils unique qu'elle pousse, avec succès, vers l'avant-scène, au sommet de la hiérarchie hospitalière et universitaire.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

UNE BRILLANTE CARRIÈRE

Menant prestement les études secondaires chez les frères puis au collège de Felletin, Joseph Grancher, travailleur acharné, naturellement distingué affirme la volonté d'être « le premier ». S'intéressant aussi bien aux matières littéraires que scientifiques il a en outre des aptitudes artistiques : aimant le dessin, jouant du violon non sans grâce, et participant avec succès à des réalisations théâtrales en compagnie de ses condisciples. Il participe rarement avec ses camarades aux activités physiques, bien qu'il soit habile et manifeste une active passion ludique intermittente, sans doute en raison d'une santé précaire qui le handicape toute sa vie. Paradoxalement, il échoue en 1860 à la première session du baccalauréat mais il est reçu à la deuxième session.

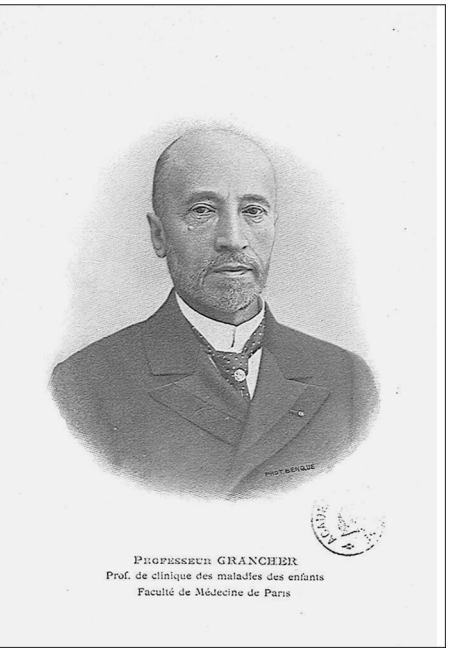
Accompagné de sa mère veuve, il vient à Paris en 1861 pour amorcer à dix-huit ans une carrière médicale dont la rapidité, l'éclat et la qualité n'ont d'égale que l'importance d'une œuvre considérable de pionnier en microbiologie dans la mouvance de Louis Pasteur.

Les complexes études médicales découragent un peu le jeune étudiant, mais le soutien inconditionnel de sa mère, constamment à ses côtés, surmonte toutes les difficultés. Il est nommé externe en 1865 (32/2002) puis il est reçu au Concours d'Internat des hôpitaux de Paris, à vingt-quatre ans, au troisième rang, en 1867. Il fait ses stages successivement à l'Hôtel-Dieu chez Cusco, aux Enfants-malades chez Bouchut, à la Charité chez Bernutz, puis à la Pitié en gynécologie chez Gallard, compatriote limousin. Sa thèse inaugurale de faculté en 1873 est consacrée au concept d'unicité des lésions pulmonaires d'origine tuberculeuse. Il est chef de clinique chez Boulland. Après deux ans d'initiation dans le laboratoire de Ranvier et Cornil, installé rue Christine, il devient en 1868 chef du laboratoire d'anatomie normale et pathologique des hôpitaux créé pour lui, par Tillaux, directeur de l'amphithéâtre dit de Clamart, rue du Fer à Moulin. Il étudie méticuleusement les pleurésies, les brides pleurales, la pneumonie massive dont la **spleno-pneumonie** dénommée « maladie de Grancher ». Enseignant averti et patient, dans cet amphithéâtre pendant dix ans, il instruit les étudiants en connaissance histologique.

En 1875, à trente-deux ans, il est nommé professeur agrégé révélant ses capacités d'enseignant et d'organisateur. Comme médecin des hôpitaux, son premier poste est à l'Hôpital Tenon, puis il est chef d'un grand service de deux cents lits à l'Hôpital Necker. Il démontre la contagiosité du meurtrier Croup ! Le prix Lacaze couronne ses travaux en 1881 et en 1884 il siège au Conseil d'hygiène, partisan avéré de la prophylaxie. En 1885, à quarante-deux ans, il est élu professeur de clinique dans la célèbre chaire des maladies de l'enfance à l'hôpital des Enfants malades au départ du professeur Parrot.

En 1874, à Copenhague, lors du deuxième Congrès international de médecine, il rencontre Louis Pasteur exposant ses travaux sur le traitement de la rage chez le chien. Dès lors se fait une nouvelle orientation professionnelle chez Joseph Grancher

J. Grancher dans la bibliothèque de son laboratoire



Grand escalier de l'Académie nationale de médecine (deuxième buste sur le premier pallier)

qui, quelques années plus tard, « patron titulaire de quarante et un ans » à l'aube de l'ascension du « mandarin en herbe », est séduit par Louis Pasteur (1822-1895), son aîné de vingt ans, savant découvreur, mais non médecin, ayant ouvert la « voie de recherche sur les microbes ».

L'ŒUVRE MÉDICALE

Séduit par le concept de Louis Pasteur, dont il comprend d'emblée l'intérêt pratique, Joseph Grancher s'implique ardemment dans la lutte contre deux fléaux de son temps : la rage et la tuberculose [5].

La vaccination antirabique

Il devient le conseiller médical du « savant » Louis Pasteur, né à Dole en 1822, mal perçu dans le milieu médical. Joseph Grancher exhorte Louis Pasteur, le poussant à vaincre ses scrupules et à réaliser la vaccination antirabique chez l'homme.

C'est en effet Joseph Grancher qui, en juillet 1885, pratique personnellement la première vaccination chez le jeune alsacien Joseph Meister. Alors que depuis cinq ans l'expérimentation animale est probante, aucun médecin n'ose l'appliquer chez l'homme. Ni Vulpian, membre de l'Académie de médecine et Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, ni le docteur Émile Roux, adjoint de Louis Pasteur, n'acceptent l'aventure ! Joseph Grancher, en pionnier d'envergure, a le mérite de l'audace qui sauve le jeune Joseph Meister, démontrant le premier, l'intérêt pratique de la microbiologie !

Il renouvelle le geste chez le jeune berger jurassien J.B. Jupille puis chez les multiples consultants de tous horizons au point de créer, rue Vauquelin, un centre de vaccination dans une annexe de l'École Normale Supérieure, en assurant la direction et la tenue des observations. Début 1886, après six mois de mise en œuvre par Joseph Grancher, Louis Pasteur, enthousiaste malgré lui, écrit « nous avons commencé les inoculations du trois cent-cinquantième malade ». Dès lors est créé par souscription nationale « l'Institut Pasteur » dans le XVe arrondissement de Paris sous l'autorité de l'Académie des sciences et avec la participation constamment active de Joseph Grancher qui ne néglige pas pour autant son service de l'Hôpital voisin des Enfants-malades. Fondé par décret du 4 juin 1887, l'Institut est une fondation privée à but non lucratif reconnue d'utilité publique. Il est inauguré, après discours d'ouverture de Joseph Grancher, le 14 novembre 1888 par Sadi Carnot, Président de la République, natif de Limoges, qui à cette occasion élève J. Grancher, son compatriote, au rang de Grand officier de la Légion d'honneur. Dès 1888, il anime les Annales de l'Institut Pasteur qui retiennent rapidement l'intérêt des chercheurs de tous ordres. La consécration et la reconnaissance de l'action médicale de Joseph Grancher est son élection à l'Académie de médecine en 1892. Directeur du service de la rage, il devient secrétaire puis vice-président et enfin président du Conseil d'admi-

nistration de l'Institut dont il rédige le règlement intérieur avec l'hommage de Louis Pasteur : « voilà donc et toujours par vos soins aussi diligents que dévoués, menée à bonne fin l'affaire des Statuts au Conseil d'État. » Il reste solidaire jusqu'au décès de Louis Pasteur en 1895. La réciprocité de l'excellence des relations entre l'homme du Jura et celui du Limousin se traduit par le fait que Joseph Grancher devient le parrain du jeune Louis Pasteur Vallery-Radot, le petit-fils, né à Paris en 1886.

Pour la vérité historique il convient de rappeler que Joseph Grancher est le véritable médecin promoteur de la microbiologie, dont Louis Pasteur est l'initiateur scientifique, encore qu'il soit avéré que Casimir Davaine dans une note lors de la séance de l'Académie de médecine du 3 décembre 1868 déclare sa constatation de « corpuscules » à l'origine des maladies charbonneuses dès 1848 !

Par décision volontaire Joseph Grancher sait engager avec courage sa responsabilité médicale. C'est avec une logique conscience qu'ultérieurement il s'applique à lui-même, après inoculation accidentelle d'une moelle virulente, le traitement complet qu'il a initié. Avec modestie chevaleresque il sait rester dans l'ombre de Pasteur dont il dit « J'ai eu la bonne fortune de devenir l'élève, puis l'ami et le collaborateur du Maître. » Il faut dire aussi que son « courage de l'audace « était facilité par la chance d'exercer à une époque où la confiance populaire s'accordait avec la conscience du médecin avant l'ère du consumérisme et du « principe de précaution » du XXe siècle.

Le rôle de Joseph Grancher dans la lutte contre la tuberculose

Il comprend d'emblée l'orientation à prendre pour étudier la contagiosité et la transmissibilité de la tuberculose soutenue dès 1865 au Val de Grâce par Jean-Antoine Villemin (1827-1892). Il accepte aussitôt la découverte du « mycobacterium tuberculosis » décrit le 24 mars 1882 à la société de physiologie de Berlin par Robert Koch (1843-1910).

Nonobstant sa position de « professeur et médecin des hôpitaux » il sait, dès 1876, demander à Louis Pasteur de réaliser, sous son autorité, un travail expérimental. Louis Pasteur accepte mais « N'aimant pas les étrangers dans son laboratoire de la rue d'Ulm il l'installe dans une annexe de l'École normale supérieure rue Vauquelin ». Il travaille sur l'effet thermique pour le développement des micro-organismes étant, pour la pratique des étuves, obligatoirement en rapport étroit avec le célèbre physiologiste Charles Richet (Prix Nobel 1913) et Arsène d'Arsonval, initiateur de la biophysique (1851-1940), son compatriote de Haute-Vienne qui publie en 1877 le « calorimètre enregistreur », en 1884 le « calorimètre par rayonnement » puis étudie les troubles de la diffusion d'oxygène chez les tuberculeux pulmonaires sans oublier ses travaux sur les ondes électriques de haute fréquence publiés à l'Académie de médecine et à l'Académie des sciences.

La tuberculose atteint les êtres humains depuis la préhistoire comme le prouve l'étude des os fossiles. Jacques Chrétien [4] résume fort bien ces pages d'histoire.

Plaque tuberculose. A. Maillard

Séance de vaccination à l'École Normale Supérieure. 1886. Dessin de Bayard

L'abomination de la tuberculose est de tout temps traduite par les artistes et les écrivains victimes de ses turpitudes [4]. Parmi les musiciens citons Nicolo Paganini (1782-1840), Frédéric Chopin (1818-1848) se réfugiant avec George Sand dans la chartreuse de Valldemosa, sans oublier Igor Stravinski (1882-1971).

Les peintres du XIXe n'échappent pas à la malédiction tels Gauguin, Modigliani, Picasso qui, dans sa première période, réalise en 1897 la célèbre toile « Science et charité ».

La littérature du XIXe est très marquée par les ravages de la tuberculose. Alexandre Dumas Fils évoque la « Dame aux Camélias ». Dans la « Case de l'Oncle Tom » le symbole de la tuberculose meurtrière est donné par Eva, protectrice des esclaves, après l'épidémie américaine de la guerre de Sécession. Il faut souligner le cas de Lamartine déplorant dans « Elvire » le destin de Julie Charles. Au début du XIXe siècle la gravité de la tuberculose est bien décrit par mon ancêtre Gabriel Andral : elle est responsable de 20 % des décès en France surtout dans les grandes métropoles comme Paris et Marseille. Au temps de Joseph Grancher, la tuberculose décime les jeunes tranches d'âge d'une population défavorisée par la société industrielle mal contrôlée. Certes l'insalubrité des maisons et des ateliers, source de morbidité et de mortalité, a déjà été décrite par un autre limousin, François Mêlier, pionnier d'épidémiologie et d'hygiène.

Un siècle après Théophile-Ambroise Laënnec, inventeur du stéthoscope, lui-même victime de la phtisie, Joseph Grancher donne la preuve de l'unicité lésionnelle avec évolution d'un seul tenant du tubercule, décrit en premier par Delbove Sylvius (1614-1672), vers la masse caséeuse et la caverne par excavation. Joseph Grancher acquiert la certitude que la tuberculose n'est pas héréditaire, que le bacille de Koch est le microorganisme responsable, que la guérison est possible par dépistage précoce. Surtout, il clame l'importance de la prophylaxie des maladies infectieuses créant « **le secteur des contagieux** » et en 1888 le principe du « **box d'isolement** » avec développement de l'antisepsie dont son service des Enfants-malades est un modèle. En 1887, il fonde avec son collègue Odilon Lannelongue le « Bulletin médical » pour concurrencer « La semaine médicale ».

Son laboratoire des Enfants-malades est adapté pour les travaux de recherche avec Hippolyte Martin et Ledoux-Lebard. Joseph Grancher étudie en particulier la reproduction chez l'animal des diverses variétés de tuberculose, la possibilité de vaccination du lapin à partir d'un bacille aviaire et la destruction du mycobacterium de Robert Koch. L'idée originale de Joseph Grancher est le dépistage de la tuberculose en milieu scolaire, évidemment limité à cette époque, au seul examen clinique. Mais rapidement, après la découverte de Roentgen, l'utilisation des examens radiologiques est pratiquée à l'instigation de Antoine Beclère. En ce temps là les cliniciens s'intéressent au dépistage systématique de la tuberculose et au classement des diverses variétés de la maladie, notamment le Doyen Louis Landouzy, Chef de service à l'hôpital Laënnec.

Le but pratique de Joseph Grancher est de soustraire les enfants au milieu familial contaminant pour les placer à la campagne dans des « familles saines » [5-8] appliquant ainsi l'idée de Louis Pasteur en sériculture ! Les « paysans receveurs » sont choisis par les médecins locaux qui, en outre, soignent gratuitement ces « pupilles » aidés régulièrement par des infirmières visiteuses. Les enfants pour la plupart sont placés jusqu'à treize ans, puis, si la famille naturelle n'est pas capable de les reprendre, ils sont pris en charge par l'association qui assure la subsistance et un accès à une profession.

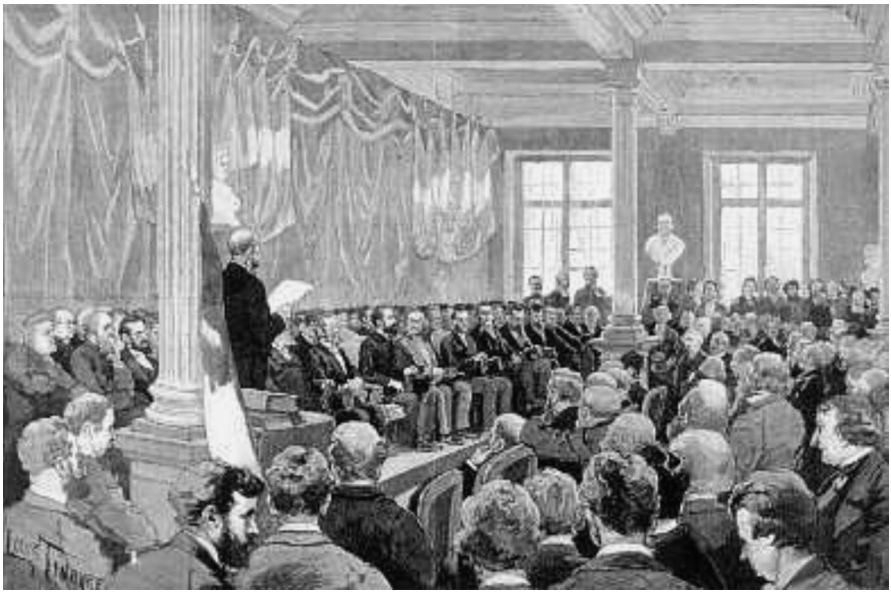
Ainsi est créé en 1903 par Joseph Grancher « **l'œuvre de préservation de l'enfance contre la tuberculose** » qui est reconnue d'utilité publique le 9 août 1905, soit deux ans avant le décès du fondateur. Le succès de « l'œuvre » est rapide, s'étendant à tous les départements français, puis en Afrique du Nord et Afrique occidentale au point que vingt ans plus tard, en 1923, on compte vingt-six filiales. En 1925, Rist proclame qu'elle a « sauvé plus de deux mille enfants voués à une mort certaine ». Poursuivant le même but, la « Mutuelle Autonome des Instituteurs de France » (MAIF) crée dès 1938 en Savoie le preventorium de Chanay et le sanatorium de Saint-Jean d'Aulps, ainsi que celui de Sainte-Feyre en Creuse. J'ai eu l'honneur d'être chirurgien de ces établissements de 1961 à 1971 sous la direction de mon maître et ami Max Merlier.

Longtemps après le décès de son fondateur, « L'œuvre » se transforme [5]. En 1971, soixante-quatre ans après le décès du fondateur elle devient « Association de préservation de l'enfance ». En 1992 la tuberculose étant en voie d'extinction, « l'Oeuvre » étend son intérêt aux enfants contaminés par le virus du SIDA et victimes de sévères difficultés psycho-sociales. En 2001, 94 ans après le décès de Joseph Grancher, « l'œuvre » persiste devenant « Fondation Grancher » gérant deux établissements employant cent-quatre-vingt-dix salariés, hébergeant deux-cent-trente enfants de la Région parisienne, sans oublier l'association « Parentèle » pour formation continue des personnels. Quelle belle réussite d'une généreuseœuvre de santé publique [3-5-7] !

Une forte personnalité

« Il n'est qu'un luxe véritable, celui des relations humaines » (Saint-Éxupéry)

Rien ne prédisposait, apparemment, Joseph Grancher à réaliser avec éclat une réussite nationale et internationale, c'est-à-dire, sa brillante participation à l'avancée scientifique d'une « nouvelle médecine » notamment en matière de prophylaxie et de prévention des maladies infectieuses. S'engageant avec enthousiasme pour le concept de microbiologie de Louis Pasteur, il apporte sa puissance de travail, sa volonté de réussir au service d'un esprit lucide et organisateur. Il développe sa logique rigueur nuancée du don d'observation, en clinicien averti et en hygiéniste perspicace, pour la connaissance physiopathologique et anatomopathologique des deux fléaux majeurs en France à cette époque : **la rage et la tuberculose**. Son rôle de « médecin courageux » soutenant « le savant » Louis Pasteur est déterminant pour la pérennité de la microbiologie naissante dont les acquis annoncent une thérapeutique logique et contrôlée.



Inauguration de l'Institut Pasteur 14 novembre 1888 par Tinayre.

Cette action efficace est dûe au caractère tenace, à l'esprit curieux, à la rigueur d'analyse et à la capacité de synthèse d'un travailleur obstiné, désireux de comprendre l'enchaînement des faits pour établir l'imputabilité entre causes et conséquences.

Il est **courageux** dès l'adolescence pour, petit provincial sans appui, s'engager en milieu médical à Paris à la fin du XIXe siècle. **Victorieux**, il l'est en 1823, reçu troisième au concours de l'internat des hôpitaux de Paris, puis gravissant les échelons successifs d'une belle carrière jusqu'au sommet. **Audacieux**, il l'est en juillet 1885, pratiquant la première vaccination antirabique chez l'enfant. **Entreprenant**, il l'est toute sa vie, fils d'artisans creusois réussissant à créer l'œuvre qui porte encore son nom à l'aube du troisième millénaire. Son compatriote et contemporain, le Docteur Louis Queyrat [10] le décrit ainsi : « d'aspect très grand seigneur [...] les joues creuses, le visage allongé, la barbe et les moustaches blondes coupées de près, la bouche quelque peu dédaigneuse et dans cette physionomie d'ascète au dessus d'un large front intelligent, les yeux gris bleus mettaient un regard scrutateur et froid, souvent ironique qu'on s'étonnait à certains moments, dans le sourire par exemple, de voir devenir extrêmement doux ». Horace Bianchon [2] décrit « une face exsangue presque et longue, avec des yeux profonds et pensifs, sans gaieté, rappelle les cires anciennes et les bois peints où l'art fervent des primitifs savait rendre le mélancolique ascétisme du Moyen-Âge. »

La personnalité hors du commun impressionne les contemporains de Joseph Grancher. Ainsi Lion Murard et Patrick Zylberman dans leur livre « L'hygiène dans la

République » le décrivent : « un très grand seigneur maigre, avec des yeux graves, un visage pensif, osseux et macéré d'ascète, l'éminent Professeur Grancher ne saurait toutefois camper une tête despotique. » Dans son éloge à l'Académie de médecine le 11 décembre 1923, Charles Achard [1] explique « une impression d'autorité se dégageait de sa personne, sa haute stature, son visage mince aux traits peu mobiles, son abord réservé en imposant au premier contact mais sa parole cordiale, la séduisante distinction de ses manières, la simplicité de son accueil joint à la droiture de ses sentiments et de ses jugements rassuraient bien vite l'interlocuteur. »

D'apparence aimable, il avait un caractère inflexible, ferme sur ses positions comme son ami Émile Combes, médecin, ancien séminariste, avant d'affronter la vie politique. D'après Lion Murard et Patrick Zylberman « l'aisance princière du familier d'Edmond Rostand, Poincaré, Lépine, Cheysson, et Leygues, l'écrasante fortune du tout Paris radical et lettré, offusquaient des moines pauvres. »

La vie privée de Joseph Grancher commence en 1879 date à laquelle, âgé de trente-six ans, Professeur agrégé Médecin des hôpitaux il épouse une riche veuve Rosa Abreu, d'origine cubaine. Ne pouvant avoir de descendance directe ils adoptent leur nièce, Rosalia dite « Lilita » qui, séduisante et cultivée, inspire Jean Giraudoux (Lettre à Lilita), Leon-Paul Fargue (Lettres à la chère Lilita), Saint-John Perse (Lettre à l'étrangère).Son portrait est peint par Édouard Vaillard.

Ayant contracté une tuberculose, Joseph Grancher, dès 1892, limite ses activités parisiennes et fait construire une maison à Cambo-les-Bains, ville dont il devient maire, attirant à sa suite Edmond Rostand, convalescent d'une infection pulmonaire après le triomphe de « l'Aiglon », résidant dans sa célèbre villa Arnaga. À l'âge de soixante-quatre ans, à la suite d'une sévère pneumonie, Grancher décède le 13 juillet 1907, sa veuve lui survivant pendant vingt ans. Selon sa volonté, ses obsèques sont purement civiles, sans discours, sans fleurs ni couronne. Dans son testament il dit : « je lègue à « *l'œuvre de la préservation de l'enfance contre la tuberculose* » le capital nécessaire pour lui constituer une rente perpétuelle de 20 000 francs, laquelle devra être employée au fonctionnement et au développement de l'œuvre. »

Sa gloire posthume a surpassé le triomphe de sa vie. Son nom figure dans de nombreux hôpitaux de l'Assistance publique de Paris (Necker Enfants-malades, Laennec, Bichat, Saint-Antoine, Trousseau, Brévannes) et dans les centres Héliomarins de Hendaye et de Saint-Salvadour. Son patronyme honore une rue et un collège à Felletin, son lieu de naissance en Creuse.

Quelque peu chétif dans l'enfance, ayant des douleurs abdominales inexpliquées, évitant la malédiction du père Goriot, mais tel Rastignac, avec l'encouragement frénétique de sa mère, puis à la grâce et à la fortune de son épouse, Joseph Grancher devient la gloire de son temps par sa position illustre de **Professeur chef d'école innovant la médecine sociale** [6, 7]. Il peut être fier des services rendus, mais il a, pour l'éternité, la simplicité de l'homme du terroir et, pour Horace Bianchon [2] : « l'air maladif de tristesse discrète [...] le mélancolique ascétisme du Moyen-Âge. »

Organisateur de talent, diplomate charmeur, mécène distingué, Grancher est le prototype de l'homme de bien à la « Belle époque » [9]. Il sera suivi quelques années plus tard par son compatriote de Felletin, André Chaumeix, élu membre de l'Académie française en 1930.

Malgré sa moindre résistance physique il sait répartir harmonieusement ses qualités entre l'action médicale, l'enseignement et la vie privée. Louis Queyrat [10] raconte qu'il avait aménagé dans son laboratoire une bibliothèque pour réunir élèves et amis avec une élégante aisance et une chaleur naturelle, s'allongeant, malgré le déplaisir de Louis Pasteur, dans un rocking-chair en fumant une cigarette et en devisant en noble philosophe.

Obligé de réduire ses activités dès 1892 en raison d'une sévère tuberculose pulmonaire, il se consacre à l'enseignement. Il publie notamment chez Masson, avec Jules Comby et Antonin-Bernard Marfan, un volumineux « Traité des maladies de l'enfance » en deux éditions, l'une en 1897-1898 et l'autre en 1904-1905. Le 7 mars 1903 parait dans le Bulletin médical l'article sur « Tuberculose pulmonaire et sanatorium » dans lequel il résume son concept thérapeutique : « **pour combattre efficacement la tuberculose il faut la devancer et non la suivre**. »

Malgré le prestige de la gloire Joseph Grancher conserve toujours sa modestie naturelle qui explique sa position en retrait par rapport à Louis Pasteur. Il ne tire jamais vanité de son rôle capital dans l'ombre du savant, se réfugiant même au fond de la salle lors de la célèbre lecture de Pasteur concernant la vaccination antirabique à l'Académie des sciences.

Les travaux scientifiques, l'organisation de son service hospitalier, les réunions du Conseil d'hygiène, le fondement de « l'Oeuvre », les obligations professionnelles et relationnelles de la vie parisienne au début du XXe siècle n'ont jamais supplanté, dans l'intimité de Joseph Grancher, l'affection pour son pays natal et ses compatriotes creusois [6-8-10]. Président honoraire de l'association des anciens élèves de Felletin, il fonde un Prix d'Histoire naturelle pour la classe de philosophie. En 1888, premier Président de « l'association amicale de la Creuse », créée par son ami Louis Queyrat, ancien chef de clinique à la Faculté de Paris et médecin de l'hôpital Cochin, Joseph Grancher offre son magnifique hôtel particulier pour réunir à Paris ses compatriotes creusois avec une élégante simplicité.

L'Académie de médecine célèbre la mémoire et la valeur de son œuvre scientifique en 1923 puis en 1943 pour le centième anniversaire de sa naissance. Le 15 janvier 2002, Gabriel Blancher, lui aussi Limousin, Président de l'Académie nationale de médecine, inaugure à la Mairie du 6ème arrondissement de Paris l'exposition « Grancher et Pasteur » [3]. En 2003 plusieurs cérémonies évoquent le centenaire de la création de « l'Oeuvre ». Le 27 septembre est posée une plaque sur la sépulture du cimetière Montmartre. Le monument funéraire de Montmartre est circulaire, en marbre rose avec deux bas reliefs du sculpteur Auguste Mallard : l'un représentant une vaccination en présence de Pasteur, l'autre évoquant « l'Oeuvre de protection de l'enfance ». Le 21 octobre 2003, lors d'un colloque à l'Hôtel de Ville de Paris, est

évoqué « le placement familial dans le siècle ». Rosa Abreu-Grancher a été le principal mécène de « l'Oeuvre » animant en outre une fondation qui porte son nom et faisant construire « la maison de Cuba » dans la Cité universitaire avant de décéder en 1926.

A l'aube du IIIe millénaire, la dangerosité de la tuberculose est manifestement endiguée en France grâce aux découvertes du XXe siècle : vaccin BCG et antibiothérapie, après les travaux de Selman-Abraham Waksman (1888-1973). Cependant, la tuberculose reste un fléau dans le tiers-monde auquel il convient d'appliquer à grande échelle la politique de santé publique de Joseph Grancher. Au prestige de Joseph Grancher au début du XXe siècle, succède au XXIe une certaine ignorance des générations non spécialisées. Il ne s'agit pas de négligence mais de l'oubli d'un passé effacé par les acquisitions scientifiques justement dûes à ce pionnier pasteurien. En devoir de mémoire pour ce grand ancien, rappelons avec Chateaubriand : « *Il ne manque au présent que le passé ; c'est peu de chose ! Comme si les siècles ne se servaient pas de base les uns aux autres et que le dernier se pût tenir en l'air* ».

BIBLIOGRAPHIE

[1] Achard Charles — Joseph Grancher (1843-1907). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1923, *42*, 533-546.

[2] Bianchon Horace — *Nos grands médecins d'aujourd'hui*. Société d'Editions scientifiques. Paris, 1891.

[3] Blancher Gabriel — Inauguration de l'exposition « Grancher et Pasteur » le 15/01/2002 à la mairie du VIe arrondissement de Paris.

[4] Chrétien Jacques. *La tuberculose*. Tome 1. Hauts de France Edit. 1995.

[5] Couvreur Jean — Professeur J. Grancher (1843-1907), pionnier de la vaccination contre la rage et de la prophylaxie de la tuberculose. *Bull. Soc. Hist. et arch. du XVe arrondissement de Paris*, automne 2005, *26*.

[6] Delangle G. — A la fois célèbre et méconnu : le Professeur Joseph Grancher. *Bulletin des amis de la Creuse,* 2002, *13*.

[7] Delangle G. — Hommage au Professeur Grancher. *Bulletin des amis de la Creuse*, 2003, p. 1-6.

[8] Renault J. et Besançon F. — Le centenaire de Grancher. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1943, 24-26, 401-414.

[9] Roussilat Jean — *Un patron des Hôpitaux de Paris à le Belle Époque. La vie de Joseph Grancher*. Société des sciences naturelles et archéologiques de la Creuse, 1989.

[10] Queyrat Louis — Grancher 1843-1907. Assemblée générale des amis de la Creuse, 30/11/1907.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 681-687

PRÉSENTATION D'OUVRAGES

Séance du 6 mars 2007

Bounhoure Jean-Paul et Puel Jacques. — Après l'infarctus du myocarde tout recommence... Editions Privat, Toulouse, 2006.

Cet ouvrage intitulé : " Après l'infarctus du myocarde tout recommence " est un authentique plaidoyer en faveur de la cardiologie préventive, et plus précisément de la prévention **secondaire** de l'infarctus du myocarde.

En réalité, ce livre que nous offre deux éminents cardiologues toulousains, les professeurs Jean-Paul Bounhoure et Jacques Puel, est beaucoup plus qu'un livre sur la prévention. En effet, il traite l'infarctus du myocarde dans sa globalité et constitue ainsi une excellente mise au point sur un sujet plus que jamais d'actualité puisqu'on sait qu'il est responsable de 80 000 à 100 000 morts par an en France.

Entourés des spécialistes les plus compétents, les auteurs nous instruisent sur tout ce qu'on doit savoir sur cette pathologie emblématique de la cardiologie.

Vingt-trois chapitres passent ainsi en revue l'épidémiologie, la physiopathologie, la prise en charge pré-hospitalière et hospitalière, les complications, le pronostic, le traitement médical et les techniques interventionnelles qui sont à l'origine d'une véritable révolution thérapeutique. Même si 30 % des décès en France sont encore de nature cardio-vasculaire, l'infarctus tue de moins en moins dans l'immédiat. En revanche et par voie de conséquence, le taux des survivants ne cesse d'augmenter depuis vingt ans.

Hélas, ces survivants sont à la merci de nombreuses complications : récidives, insuffisance cardiaque, troubles du rythme, mort subite...

Mais autant patients et cardiologues ont une confiance démesurée dans les techniques modernes et spectaculaires comme la revascularisation immédiate, l'angioplastie, le stent, la fibrinolyse ; autant on assiste à un manque de mobilisation générale vis-à-vis de la prévention secondaire : défaut de motivation des patients, lassitude à l'égard de mesures hygiéno-diététiques indiscutablement contraignantes, pesanteur du traitement médicamenteux, tout ceci explique l'échec fréquent des mesures de prévention et l'absence de volonté et d'engagement aussi bien de la part du patient que de l'équipe médicale et paramédicale.

Certes, de grandes études comme EUROASPIRE montrent que certaines recommandations sont mieux appliquées comme le recours aux hypolipémiants,

aux bêtabloqueurs, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, aux antihypertenseurs...

Mais prescrire n'est pas obligatoirement la meilleure méthode et la prévention secondaire implique, en priorité, la suppression des facteurs de risque par des interventions diététiques, par la pratique d'un exercice régulier, par l'abandon du tabac et par la réadaptation physique.

Toutes ces interventions sont facilitées par une prise en charge multidisciplinaire associant cardiologues, généralistes, infirmières, diététiciennes et kinésithérapeutes. Prise en charge collective certes, mais aussi adhésion totale du patient qui doit prendre conscience que si la gestion des premiers jours de l'infarctus du myocarde dépend totalement de l'équipe soignante, l'avenir est ensuite en grande partie entre ses propres mains.

Ce très instructif ouvrage offre une vision actualisée de l'infarctus du myocarde avec un accent appuyé sur la prévention. Et prévenir est sans doute la plus belle prise de conscience de la cardiologie moderne et, ajoutons même, de toute la médecine moderne.

Ceux qui ont connu la grande période de la médecine curative assistent déjà aux profondes transformations épidémiologiques, nosologiques et sémiologiques engendrées par une politique de prévention efficace.

Sans faire preuve d'un optimisme exagéré on peut même imaginer que dans quelques années, ou décennies, l'infarctus du myocarde aura disparu. C'est encore un rêve, mais ce livre est un acte de foi qui engage à penser que le rêve sera bientôt réalité.

Yves Grosgogeat

Chastel Claude (Préface de Denis F.). — Virus émergents. Vers de nouvelles pandémies. Ed. Vuibert, Paris, novembre 2006.

Ancien titulaire de la chaire de microbiologie de la faculté de médecine de Brest et membre correspondant de notre compagnie depuis sept ans, le professeur Claude Chastel est un spécialiste de virologie, historien de la médecine. Depuis 1992, on lui doit plusieurs ouvrages consacrés aux infections virales, et personne n'a évidemment oublié la lumineuse présentation de l'épidémie de l'infection à virus Chikungunya faite à notre tribune en février 2006. S'intéressant depuis une vingtaine d'années aux problèmes des émergences virales chez l'homme, à leurs causes et leurs conséquences, il était naturel qu'il rassemblât ses réflexions pour essayer de parvenir à « une approche globale de phénomènes devenant chaque jour plus préoccupants ». Ainsi que le souligne notre confrère François Denis dans sa belle préface l'ouvrage, qui fait appel aux données scientifiques les plus récentes, est d'une telle clarté que chaque chapitre peut être lu par tous comme une « histoire passionnante,

illustrée d'exemples concrets » allant de la découverte des maladies virales à la description de leurs causes, de leurs effets dévastateurs et de leurs perspectives évolutives.

Certes, les émergences virales chez l'homme ne sont pas de constatation nouvelle. On a ainsi en mémoire la fièvre jaune du Nouveau Monde au 17e siècle et simultanément la dengue en Amérique du Nord mais aussi en Asie et en Afrique, sans oublier variole ou même rougeole qui ont longtemps préoccupé la planète. Ce qui, en revanche est nouveau c'est l'accélération de phénomènes observés depuis un demi-siècle sous la forme d'apparitions de virus inconnus jusque là et responsables de graves épidémies. Après que Stéfen Morse eut défini en 1995 les infections émergentes comme « apparues récemment dans une population, ou qui ont déjà existé mais dont l'incidence et la répartition géographique augmentent rapidement », l'OMS a cru devoir, en 1996, élargir le concept dans une plus large définition : « les infections transmissibles émergentes ou ré émergentes sont des infections nouvelles, ou réapparues, ou devenues résistantes aux médicaments, ou dont l'incidence a augmenté au cours des dix dernières années, ou risque d'augmenter dans un avenir proche ». Il est difficile de mieux vider de sa substance le concept d'émergence ! On ne s'étonnera donc pas que Claude Chastel conteste une telle définition et bâtisse son ouvrage en se cantonnant, s'agissant des virus, à deux définitions simples :

— L'émergence virale correspond à l'apparition spontanée soudaine ou progressive d'un virus apparemment nouveau, doué d'une forte invasivité et/ou morbidité. Les illustrations ne manquent pas ici parmi lesquelles la grippe « espagnole » (1917-18), les fièvres hémorragiques de Marburg (1967), Ebola et Lassa (1976), le Sida (1981), la fièvre hémorragique du Venezuela (1989), la grippe H5N1 (1997), l'encéphalite à virus Nipah (1998) ou encore le SRAS (Hong-Kong, 2003), première pandémie du 21e siècle. Les exemples et bien d'autres sont tour à tour étudiés. Non sans que l'auteur rappelle au passage que le même concept s'applique aussi à quelques bactéries responsables des légionelloses ou de la maladie de Lyme...

— La réémergence correspond de son côté à la réapparition d'une maladie dûment authentifiée et ayant émergé il y a longtemps. Entre les deux événements, l'intervalle libre est généralement silencieux. Ainsi en est-il de la fièvre de la vallée du Rift, reconnue en Égypte en 1977 et surtout au Kenya en 1993 alors que l'émergence datait de 1929 dans le même pays, ou encore de l'arbovirose à virus West-Nile dont le germe isolé fortuitement en 1937 a réémergé en Israël vingt ans plus tard pour gagner le Nouveau Monde en 1999, et même le virus Chikungunya connu depuis 1952, réémergeant au Sénégal en 1996 et à La Réunion en 2005.

Bien entendu les conséquences sont diverses : on ne peut situer sur le même plan l'impact du Sida, de l'Hépatite C ou de la grippe espagnole et les poussées épidémiques de maladies plus limitées dans l'espace. C'est la raison pour laquelle Claude Chastel propose, pour tenir compte du poids sanitaire des diverses émergences ou réémergences, le concept de réussite émergentielle qui permettrait aux autorités

sanitaires nationales et internationales de faire des choix stratégiques de lutte et de prévention. Il rappelle ainsi que l'émergence chez l'homme est le plus souvent le fait d'une zoonose se déroulant en deux étapes. La première consiste en un changement d'hôte d'un virus d'origine animale, parvenu à infecter l'homme. La seconde est caractérisée par une extension à une population humaine (cas groupés ou diffusion par transmission interhumaine). C'est naturellement cette seconde étape qui est responsable de la réussite émergentielle du germe.

Fort de ces réflexions qui n'ont rien de dogmatique, l'auteur décrit les facteurs responsables de l'émergence, complexes, rarement isolés quoique clairement identifiables, associant les activités humaines et leurs conséquences écologiques. Il conclut sur les stratégies de détection et de lutte à l'échelle planétaire, tant il est vrai qu'une population de six milliards d'individus représente une aubaine pour des virus entreprenants.

Par l'intérêt et la facilité de sa lecture, ce remarquable ouvrage mérite d'être recommandé, certes au monde médical, mais aussi dans une large mesure aux responsables de santé publique et aux médias, ne serait-ce que pour limiter les multiples dérapages liés à la méconnaissance du sujet.

Charles Laverdant

Séance du 13 mars 2007

Vayre Pierre. — Jacques Arsène d'Arsonval, un médecin limousin à Paris, la biophysique au secours des hommes. Préface de Pierre Corvol, avant-propos de Michel Zink, postface de Denys Pellerin. Paris, Editions Glyphe, 2006.

Après avoir publié une monographie très documentée sur les chirurgiens militaires, Larrey père et fils, Pierre Vayre a entrepris d'écrire la saga, non moins brillante, de ses compatriotes limousins montés à Paris au XIXe siècle, lesquels seront les fondateurs de la chirurgie civile, avec Alexis Boyer et Guillaume Dupuytren, tandis que Jean Cruveilhier se consacrera à l'anatomie pathologique initiée un siècle plus tôt par Morgagni.

Il nous présente maintenant un autre illustre limousin Arsène d'Arsonval, né en 1851 et mort en 1940 dans son manoir de La Borie qu'il a légué au Collège de France. Après sa scolarité au lycée Gay-Lussac, son appartenance à une lignée de médecins de campagne lui fait entreprendre des études de médecine à Limoges, puis il est externe à Paris chez Jaccoud, tout en suivant les cours de Claude Bernard sur la chaleur animale dont il veut démontrer l'homéostasie. Au cours d'une expérience, le galvanomètre ne marche pas, d'Arsonval le répare aussitôt et l'expérience réussit. A partir de ce moment, à vingt-deux ans, et en continuant ses études de médecine, jusqu'à sa thèse dédiée à Claude Bernard, il en devient le préparateur, chargé d'assurer « l'exactitude physico-chimique » des expériences.

Il est reconnaissable, à la droite de son Maître, sur le grand tableau de Léon l'Hermite dressé dans le couloir du rez-de-chaussée à l'Académie national de médecine. Il deviendra professeur au Collège de France au décès de Brown-Séquard en 1894 jusqu'à sa retraite en 1930. Pierre Vayre parsème son récit de lettres et de documents qui nous éclairent sur les savants qui ont contribué au progrès et à la révolution industrielle. Des dissensions avec Brown-Séquard ont amené un temps d'Arsonval à travailler au laboratoire de physiologie de Marey au Collège de France, puis à diriger le laboratoire de physique biologique à l'Ecole pratique de Hautes Etudes créée par Paul Bert, ministre de l'Instruction publique et autre élève de Claude Bernard.

D'Arsonval sait que pour mener des recherches, il faut disposer d'instruments de mesure. C'est. un inventeur prolifique. Sa collaboration avec Claude Bernard l'a conduit à la réalisation de calorimètres enregistreurs, d'étuves utilisées par Pasteur pour ses cultures microbiennes, ainsi que par le laboratoire des poudres et salpêtres. Les applications médicales de la « fée électricité » l'ont particulièrement retenu. Il démontre l'innocuité des courants de haute fréquence, d'où leur utilisation dans la diathermie, l'électrocoagulation des tumeurs cutanées qui affligeaient à l'époque les radiologues. Il est surtout à l'origine du bistouri électrique qui sectionne et coagule sans perte de sang. Il découvre la biogénèse électrique de la raie torpille, l'électrophysiologie musculaire dont les applications seront l' électrocardiogramme et l'électroencéphalogramme. Il apprécie la résistance des céramiques isolantes dans les lignes à haute tension. Il confectionne des thermomètres aptes à descendre à — 180°, lance la cryothérapie et la lyophilisation. Avec l'ingénieur Georges Claude, il participe à l'aventure de l'air liquide en réalisant pour le transport des récipients à double paroi, devenus en pratique courante la bouteille thermos. Si les décideurs avaient été convaincus par les bombes à oxygène liquide, les débuts de la Grande guerre auraient pu être autres. Ayant amélioré la téléphonie et la télégraphie sans fil, le ministère des PTT l'élève jusqu'au grade de Grand-Croix dans la Légion d'honneur. Il fabrique des accumulateurs, fonde l'Ecole supérieure d'électricité. Avec Brown-Séquard, il participe à la première expérience d'opothérapie avec l'extrait obtenu par broyat de testicules d'animaux, mais les indications sont fantaisistes, les résultats nuls ; si leur choix eut porté sur le pancréas, ils auraient pu découvrir l'insuline avant Banting et Best...

Pierre Vayre brosse un portrait attachant de ce bio-physicien multiple, expérimentateur comme Claude Bernard, resté simple malgré les honneurs. Membre des Académies de chirurgie, de médecine et des sciences, il eut la faveur d'un jubilé, à l'égal de celui de Pasteur. Comte par sa naissance, mais républicain convaincu, fortement enraciné dans sa terre limousine, il fut maire de sa commune dont il défendit les intérêts, sans les confondre avec les siens. Il est l'exemple de l'interdisciplinarité, tant recommandée actuellement, et de la valorisation de la recherche en associant celle-ci aux entreprises.

Jacques Battin

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 681-687

Séance du 20 mars 2007

Hubinois Philippe. — Petite philosophie de la chirurgie. Ed. Michalon, collection Encre Marine, Paris, 2006

L'ouvrage que j'ai le plaisir de vous présenter s'intitule donc « Petite philosophie de la chirurgie ». Son auteur Philippe Hubinois est un chirurgien en pleine activité qui jette un regard de philosophe sur deux évolutions essentielles qui marquent aujourd'hui l'exercice de la chirurgie : d'un côté l'intrusion dans la technique opératoire de l'assistance par ordinateur, de la vidéo-endoscopie, de la télé-transmission et de la robotique, d'un autre côté, sans que l'on puisse établir un lien avec un tel progrès, les changements dans la relation qui s'est peu à peu instaurée entre les patients, devenus consommateurs de soins, et le chirurgien prié de fournir une prestation irréprochable sans lacune, faute ou erreur.

Ces deux évènements sont la matière d'un livre de plus de trois cents pages, à l'impression serrée,qui s'inscrit parmi les rares ouvrages à prétention philosophique écrit par des chirurgiens, comme si l'agitation des idées était inconciliable avec l'acte matériel et concret auquel ils s'appliquent.

Si l'on néglige en effet les considérations d'ordre morale, éthique, ou encore pédagogique qui émaillent depuis l'aube de la chirurgie enseignements ou discours de circonstance, le premier et non des moindre ayant pour auteur Ambroise Paré, le xxe siècle n'a, à ma connaissance, apporté dans le genre que trois essais signalés, avec René Leriche, *Philosophie de la chirurgie*, François Cathelin, *Autour de la chirurgie* et Pierre Jourdan, *Misère de la philosophie chirurgicale*. Je n'aurai garde cependant d'omettre, malgré une intention moins annoncée, les livres récents de Jean-Paul Binet, *L'acte chirurgiical,* et de Yves Pouliquen, *Le geste et l'esprit.*

La particularité de l'écriture de Philippe Hubinois par rapport à ces ouvrages est d'être à la fois celle d'un chirurgien viscéral, confronté à l'action quotidienne et celle du docteur en philosophie et en droit qu'il est pareillement devenu. A ces deux disciplines il emprunte donc, au gré des chapitres, les connaissances, les références et le langage qui leur est propre, ce qui vaut au lecteur la rencontre des nombreux philosophes qui de Platon aux comtemporains, Dagonet, Ganghilhem et Deleuze en particulier, ont eu à manier les concepts et les mots qui les relient à la santé et au corps humain..

La meilleure façon de rendre compte de cet ouvrage est sans doute d'en suivre les différentes parties et de relever ici ou là quelques mots qui en donnent la tonalité. Première partie : petite histoire du corps chirurgical, qui est un résumé de l'histoire de la chirurgie. Deuxième partie : chirurgie « classique », chirurgie « mini-invasive », (il faudrait dire mini-effractive), ou : quelles sont les particularités de l'une et de l'autre, leur vertu et leurs risques, les relations différentes qu'elles

introduisent avec l'autre, que ce soit l'aide ou l'opéré. Que devient ainsi la relation au temps, à l'espace, dans lesquels l'une, la chirurgie de la machine, projette le chirurgien ailleurs que dans l'univers où il était hier ? De quels sens nouveaux ou modifiés a-t-il alors besoin ? Quelle est la conséquence de la rupture de l'équilibre vue-toucher qui caractérise la chirurgie à corps ouvert alors que la vue seule est dominante dans la chirurgie à corps fermé ? A quel prix l'abolition du toucher ? Philippe Hubinois cite à ce propos Sartre pour qui le toucher du velours est non pas celui d'une matière absolue ou relative à une conscience trans mondaine mais une matière qui existe pour la chair. Jusqu'à quel point le chirurgien va-t-il alors perdre son affectivité voire son âme, devenir technophile ou technophobe ?

La troisième partie intitulé stakhanovisme, judiciarisation, ressentiment est celle du droit sans que la philosophie lâche pied pour antant. Erreur et faute, responsabilité et culpabilité, réparation trouvent dans l'un et l'autre leur aliment, avec leur corollaire, dérive sécuritaire, déshumanisation. A ce propos l'auteur montre comment l'amplification des droits du soigné peut conduite au retrait et à l'isolement du soignant pour aboutir finalement à l'inverse de ce que cherchent à éviter les démarches liées à la prévention des accidents indésirables. On peut aussi soutenir que la priorité donnée aux droits objectifs risque de s'opposer à la justice concue comme juste partage,au moyen d'atteindre le droit juste.

La quatrième partie est consacrée à l'éthique du chiurgien. Est-elle si particulière qu'il faille ainsi l'isoler ? Oui répond l'auteur. Après référence à Kant et Jonas notamment, pour qui l'éthique est une doctrine du faire, Hubinois justifie cette individualisation, invoquant l'importance dans l'exercice de la juste mesure, de l'hygiène de vie, de la sérénité dans la pratique, de la recherche de l'harmonie dans le couple main-esprit.

En conclusion bien des messages émanent de cet ouvrage et parmi eux, d'abord celui de concilier le désir (désir de connaissances, de moyens techniques à la fois puissants, captivants et déshumanisants) et besoin de proximité et d'humanité, dualité qui incite le chirurgien à être sur ses gardes. Ensuite celui et pour cela, la nécessité de prendre de la distance avec les évènements immédiats, les contingences matérielles afin de porter sa réflexion ailleurs, en somme répondre oui à cette pensée de Heidegger : « Sommes-nous tenus de découvrir des chemins sur lesquels la pensée puisse répondre à ce qui mérite d'être pensé ? »

Yves Chapuis

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 689-699, séance du 6 mars 2007

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 6 mars 2007

Présidence de M. Pierre Ambroise-Thomas, *président*

La séance se tiendra à la SORBONNE

ORDRE du JOUR

Rapport et communiqué

Prélèvements d'organes sur donneur à cœur arrêté
Christian Cabrol, au nom d'un groupe de travail sur les transplantations d'organes.

Rapport

Demande d'avis relatif à l'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, à l'émergence l'eau du captage « Font-Caude » situé sur la commune de Sylvanès — lieu dit les Bains de Sylvanès (Aveyron)
Jean-Pierre Nicolas, au nom de la commission XI.

Communications

Dysfonctionnement vasculaire dans les désordres métaboliques : évaluation de quelques essais thérapeutiques
Eliete Bouskela (Académie de médecine du Brésil), Luiz Guillherme Kraemer de Aguiar, Pierre Nivoit, Luciana R. Bahia, Nivaldo R. Villela et Daniel

A. Bottino (Laboratoire de Recherche en Microcirculation, Centre Biomédical, Université de l'Etat de Rio de Janeiro — Brésil).

L'échographie corps entier en réanimation. Une approche visuelle du patient en état critique
Daniel A. Lichtenstein (Hôpital Ambroise-Paré — Boulogne).

Présentation d'ouvrages

Après l'infarctus du myocarde. Tout recommence...
sous la direction de Jean-Paul Bounhoure et Jacques Puel. Toulouse : Privat, décembre 2006, 381 p. *présentation faite par Yves Grosgogeat.*

Virus émergents. Vers de nouvelles pandémies ?
Claude Chastel, préface de François Denis. Paris : Editions Vuibert, novembre 2006, 316 p. *présentation faite par Charles Laverdant.*

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 689-699, séance du 6 mars 2007

Séance du mardi 13 mars 2007

Présidence de M. Pierre AMBROISE-THOMAS, *président*

La séance se tiendra à la SORBONNE

ORDRE DU JOUR

Information

Point d'actualité sur l'allotransplantation de tissus composites au niveau de la face
Laurent LANTIERI (Hôpital Henri Mondor-Créteil).

Élections

Dans la 4ème division, section des sciences vétérinaires

— **d'un membre correspondant résidant** en remplacement de M. Roland ROSSET, élu membre titulaire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : M. Jean-Paul LAPLACE, Mme Josée VAISSAIRE

— **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Carlos de CUENCA, décédé.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Allal DAKKAK (Rabat) Gary L. COCKERELL (Grand Junction, Colorado)

Communications

Manifestations vasculaires au cours des thrombocytémies essentielles
Sylvia BELLUCCI (Hôpital Lariboisière — Paris).

Thrombocythémie essentielle. Apport de la mutation V617F de JAK2 pour la stratégie diagnostique, la physiopathologie et les modalités évolutives.
Jean BRIÈRE (Hôpital d'Argenteuil)

Chronique historique

Professeur Joseph Grancher (1843-1907) — Centième anniversaire de la mort d'un pasteurien convaincu
Pierre Vayre.

Présentation d'ouvrage

Jacques Arsène d'Arsonval : un médecin limousin à Paris, la biophysique au secours des hommes
Pierre Vayre. Préface de Pierre Corvol, avant propos de Michel Zink, postface de Denys Pellerin. Paris : Glyphe, 2006. *présentation faite par Jacques Battin.*

ACTE

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le Ministre de la Santé et des Solidarités, sous-direction : Politique des produits de santé, sollicite l'avis de l'Académie sur un projet de décret relatif à la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession à titre gratuit ou onéreux, l'acquisition et l'emploi des micro-organismes et toxines inscrits sur la liste prévue à l'article L.5139-1 et les produits en contenant.

Le Ministre de la Santé et des Solidarités, sous-direction de la gestion des risques des milieux, sollicite l'avis de l'Académie, par lettre du 6 mars 2007, sur la demande d'orientation thérapeutique supplémentaire « phlébologie » pour la station thermale de Balaruc-les-Bains (Hérault).

Commission XI (Eaux de consommation et thermalisme)

Le Ministre de l'Intérieur et de l'Aménagement du Territoire remercie, par lettre du 27 février 2007, pour l'envoi du rapport et du communiqué intitulés *Recommandations de l'Académie nationale de médecine concernant la prise en charge extrahospitalière de l'arrêt cardiocirculatoire*, adoptés en séance le 30 janvier 2007.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Zhang Zhiqin, Ministre conseiller à l'Ambassade de la République Populaire de Chine en France, invite l'Académie, au nom du gouvernement chinois, à participer les 27 et 28 juin 2007 à Rome, à la Conférence en Europe organisée par l'Union européenne, le Ministère italien de la Santé et le Ministère chinois de la Science et de

la Technologie (MOST) sur le Programme International de Coopération Scientifique et Technologique en Médecine Traditionnelle Chinoise.

L'AFSSA invite les membres de l'Académie intéressés à participer, le 27 mars 2007 à partir de 9 h 30, à Maisons-Alfort, à une journée consacrée à *l'évaluation des eaux minérales naturelles et la problématique de la recherche dans le domaine de l'eau*.

Patrice Queneau représentera l'Académie.

Mme Colette Blatrix propose d'organiser pour un groupe de vingt-cinq personnes, une visite, un lundi matin, de la Bibliothèque nationale de France.

Inscriptions à la bibliothèque.

Le Pr Bernard Launois, Président de l'Académie nationale de chirurgie, propose d'organiser une manifestation soit à l'Académie de médecine, soit à l'Académie de chirurgie lors de la venue l'année prochaine de membres de l'Académie roumaine des sciences médicales.

L'Académie donnera une réception,
pour nos confrères roumains, après la réunion à l'Académie de chirurgie.

M. Pierre Papillaud, Président Directeur Général de la Société d'Exploitation des Sources Roxane, adresse un courrier à propos de la teneur en fluor dans l'eau potable.

La Haute Autorité de Santé adresse l'appel à projets de recherche 2007 portant sur les trois thématiques suivantes :

— Élaboration et évaluation de méthodes d'anticipation ou de prévention, originales et innovantes, des risques liés aux soins.
— Impact du management et de la gestion des ressources humaines sur la qualité des soins.
— Méthodes d'évaluation de la télémédecine.

Le Pr Jean-François Bach, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, invite l'Académie de médecine à désigner un de ses membres pour participer aux travaux du Groupe chargé de commenter et discuter le rapport intitulé *Hormones, santé publique et environnement.*

René Mornex représentera l'Académie.

M. Guy Canivet, Premier Président de la Cour de Cassation, remercie pour l'envoi du rapport *sur la fiabilité des examens médicaux visant à déterminer l'âge à des fins judiciaires et la possibilité d'amélioration en la matière pour les mineurs étrangers isolés.*

M. Henri Hugues, Président de Prespodia (Prévention, Sport, Diabète), remercie l'Académie pour la subvention (13 000 €) qu'elle a bien voulu accorder à son association.

M. Jack Copeland (Tucson) remercie pour son élection à une place de membre correspondant étranger dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Jean Civatte sollicite le renouvellement de son mandat de trésorier (article 12 du règlement).

M. Yves Ville (Poissy) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Mme Françoise Morel (La Tronche) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences pharmaceutiques.

M. Pierre Fuentes (Marseille) renouvelle sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle l'élection

— **d'un membre correspondant dans la 4ème division, section des sciences vétérinaires**, en remplacement de M. Roland Rosset, élu membre titulaire.

M. Jean-Paul Laplace est élu.

— **d'un membre correspondant étranger dans la 4ème division, section des sciences vétérinaires**, en remplacement de M. Carlos de Cuenca, décédé.

M. Allal Dakkak (Rabat) est élu.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 689-699, séance du 20 mars 2007

Séance du mardi 20 mars 2007

Présidence de M. Pierre AMBROISE-THOMAS, *président*

La séance se tiendra à la SORBONNE

ORDRE DU JOUR

Élections

Dans la 3ème division, section des sciences biologiques

— **d'un membre correspondant résidant** en remplacement de M. Jean-Yves LE GALL, élu membre titulaire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Alexis BRICE et Luc DOUAY

— **d'un membre correspondant non résidant** en remplacement de Mme Colette TARANGER-CHARPIN, élue membre titulaire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Jean-François STOLTZ (Vandœuvre-les-Nancy), Jean-Louis MONTASTRUC (Toulouse)

Communications

Localisations réno-aortiques de la maladie de Takayasu
Michel LACOMBE (Académie de chirurgie — Paris).

Transplantation rénale chez l'enfant porteur d'une anomalie du bas appareil urinaire
Christine GRAPIN-DAGORNO, Julia BOUBNOVA, Tim ULINSKI, Albert BENSMAN (Hôpital Armand Trousseau — Paris).

Présentation d'ouvrage

Petite philosophie de la chirurgie
Philippe HUBINOIS. Paris : Michalon, collection Encre marine, 2006, 310 p., présentation faite par Yves CHAPUIS.

Comité secret

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 689-699, séance du 20 mars 2007

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le Ministre de la Santé et des Solidarités, direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, sollicite l'avis de l'Académie, par lettre du 15 mars 2007, sur le projet de décret relatif aux actes professionnels accomplis directement par les pédicures-podologues et modifiant le Code de la santé publique et sur le projet d'arrêté fixant la liste des topiques à usage externe pouvant être prescrits et appliqués par les pédicures-podologues et la liste des pansements pouvant être prescrits et posés par les pédicures-podologues.

MM. Jacques Bazex, Patrice Queneau, Claude Jaffiol et Jean Dubousset analyseront ces projets avant transmission à la Commssion XV.

M. Louis Schweitzer, Président de la Haute Autorité de Lutte contre les Discriminations et pour l'Egalité, adresse copie de la délibération nº 2007-40 du 5 mars 2007 concernant le refus de soins opposé par certains professionnels de santé aux bénéficiaires de l'Aide Médicale d'État (AME).

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr. Jacques Roland, Président du Conseil national de l'Ordre des Médecins, remercie pour l'envoi des remarques de l'Académie concernant les projets de décrets et d'arrêté relatifs à l'ostéopathie.

M. Jacques Monet, Directeur de l'Ecole de Kinésithérapie de Paris, remercie pour l'envoi des remarques de l'Académie concernant les projets de décrets et d'arrêté relatifs à l'ostéopathie.

M. Jean-Paul Laplace remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 4ème division, section des sciences vétérinaires.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle l'élection

— **d'un membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences biologiques,** en remplacement de M. Jean-Yves Le Gall, élu membre titulaire.

M. Alexis Brice est élu.

— **d'un membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences biologiques**, en remplacement de Mme Colette Taranger-Charpin, élue membre titulaire.

M. Jean-François Stoltz (Vandœuvre lès Nancy) est élu.

Bull. Acad. Natle Méd., 2007, *191*, nº 3, 689-699, séance du 27 février 2007

Séance du mardi 27 mars 2007

Présidence de M. Pierre AMBROISE-THOMAS, *président*

La séance se tiendra à la SORBONNE

ORDRE DU JOUR

Rapports

Comment corriger l'inégalité de l'offre de soins en médecine générale sur le territoire national ?
Mme Tura MILO, M. Claude de BOURGUIGNON et M. Michel AMIEL, au nom d'un groupe de travail présidé par Pierre AMBROISE-THOMAS.

Demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance, l'eau du captage « Reine Jeanne F2 » situé sur la commune d'Oraàs (Pyrénées orientales) par Eugène NEUZIL, au nom de la commission XI.

Élection

Du trésorier : art. 12 du Règlement
Candidat : M. Jean CIVATTE

Information

Les nouveaux vaccins papillomavirus
Pierre BÉGUÉ, au nom de trois groupes de travail.

Communications

Aspects cliniques de l'infection à papillomavirus humains
François AUBIN, Jean-Sébastien GUERRINI (Hôpital Saint-Jacques — Besançon).

Lésions prénéoplasiques et néoplasiques associées à l'infection par papillomavirus humains
Didier Riethmuller, Jean-Sébastien Guerrini, François Aubin (Hôpital Saint-Jacques — Besançon)

Aspects virologiques et carcinologiques des HPV
Jean-Luc Pretet, Jean-François Charlot, Christiane Mougin (CHU Jean Minjoz — Besançon).

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le Ministre de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, adresse l'ampliation

— du décret en date du 19 février 2007 approuvant l'élection de M. Jacques-Louis Binet en qualité de Secrétaire perpétuel ;
— du décret en date du 20 février 2007 approuvant l'élection de Mme Colette Taranger-Charpin à une place de membre titulaire dans la 3e division, section des sciences biologiques ;
— du décret en date du 20 février 2007 approuvant l'élection de M. Jacques Hureau à une place de membre titulaire dans la 4ème division, section médecine sociale et membres libres.

Le Ministre de la Santé et des Solidarités sollicite l'avis de l'Académie, par lettre du 16 mars 2007, sur un projet de décret relatif à l'utilisation des défibrillateurs cardiaques automatisés externes par des personnes non médecins et modifiant le code la santé publique.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. le Premier Président de la Cour de cassation remercie, par lettre du 20 mars 2007 sous la signature de sa chargée de mission, Mme Carole Champalaune, pour l'envoi du rapport sur *la fiabilité des examens médicaux visant à déterminer l'âge à des fins judiciaires et la possibilité d'amélioration en la matière pour les mineurs étrangers isolés*, adopté par l'Académie le 16 janvier 2007.

M. Alexis Brice (Paris) remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

M. Jean-François Stoltz (Vandœuvre lès Nancy) remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 3e division, section des sciences biologiques.

Le Dr Jean-Bernard Fabas adresse, conformément à l'article 39 du règlement de l'Académie, un pli cacheté.

Le Conseil accepte ce pli cacheté.

M. Patrick Masson (La Tronche) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences pharmaceutiques.

ÉLECTION

L'ordre du jour appelle l'élection du **Trésorier pour un mandat de quatre ans, conformément à l'article 12 du Règlement.**

Seul M. Jean Civatte a fait acte de candidature.

Il est procédé à un tour de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	74
suffrages exprimés :	69
majorité absolue :	35
M. Jean Civatte	68
Bulletin blanc marqué d'1 croix	1
Bulletins nuls	5
	74

M. Jean Civatte, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu trésorier pour un mandat de quatre ans.

Son élection sera soumise à l'approbation du Ministre de l'Education nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le Secrétaire perpétuel et le Secrétaire-adjoint, assistés d'un Comité de Lecture, sont responsables de la publication du *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Pour chacun des textes qui ont été acceptés et présentés, la longueur ne doit pas dépasser 10 pages du Bulletin. Chaque page comprend 3320 caractères (45 lignes de 76 caractères où sont compris les espaces et la ponctuation) soit 3320 × 10 pages =33200 caractères maximum. Dans ces 10 pages sont inclus : tableau, iconographie et bibliographie. Tout dépassement sera facturé à l'auteur à raison de 61 € la page éditée.

Le texte fourni en trois exemplaires sera structuré en paragraphes homogènes, en évitant le style télégraphique, l'abus des alinéas, les successions de mots ou de phrases précédées d'un tiret, une numérotation superflue des propositions. Les titres et sous-titres seront détachés. Les signes et abréviations seront explicités lors de leur première apparition dans le texte. Les molécules (médicaments ou non) apparaîtront sous leur dénomination commune internationale.

Les communications seront rédigées suivant la norme scientifique en chapitres distincts : introduction, malades et méthodes, résultats, discussion. Pour les lectures, l'agencement des paragraphes doit faire apparaître la structure de l'exposé et les étapes du raisonnement.

Le titre en français de l'article figurera sur une première page, avec le prénom et le nom des auteurs ainsi que leur adresse et le lieu où pourront être demandés les tirés-à-part. Le résumé français sera accompagné des mots-clés répertoriés à l'*Index Medicus*. Le titre en anglais et un résumé anglais plus détaillé que le résumé français seront joints.

L'iconographie sera limitée à 4 tableaux ou documents photographiques. Chacun portera au dos un numéro et une indication de positionnement. Les légendes seront rédigées sur une feuille indépendante, numérotées suivant leur ordre dans le texte. Les diapositives seront tirées sur papier.

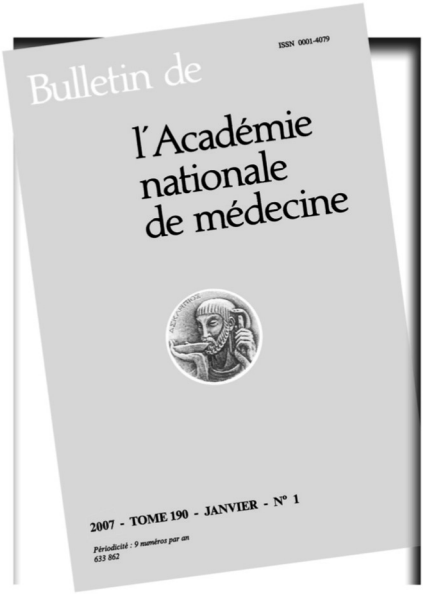
La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

La version définitive devra être transmise par e-mail ou par voie postale, accompagnée d'une disquette. La correction des épreuves sera exclusivement d'ordre typographique. Toute modification du texte initial sera facturée à l'auteur.

Trente tirés-à-part seront fournis gratuitement. Des tirés-à-part supplémentaires peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités à se procurer les « Consignes détaillées », à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine
16, rue Bonaparte
75272 Paris Cedex 06
Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55
Email : odette.demonts@academie-medecine.fr



Abonnez-vous au Bulletin de L'Académie nationale de médecine

Profitez de nos **facilités de paiements** :

- Optez pour un paiement en **4 fois sans frais** sur une année
- **Abonnez-vous en ligne** sur www.elsevier.fr

Bulletin de l'Académie nationale de médecine
9 numéros par an

Bulletin d'abonnement

À RETOURNER OU À FAXER À Elsevier Masson SAS - Service Abonnements 62 rue Camille Desmoulins - 92442 Issy les Moulineaux cedex - France - Fax : + 33 (0)1 71 16 55 88

07AUT16

❑ **Oui,** je souhaite m'abonner au **Bulletin de l'Académie nationale de Médecine.**

TARIFS	ABONNEMENT 2007 / 1 AN		
	Particulier*	Institution	Interne, CCA
France TTC	❑ 152 €	❑ 234 €	❑ 73 €
UE TTC**	❑ 155,19 €	❑ 247,08 €	❑ 74,53 €
Reste du monde HT	❑ 152 €	❑ 255 €	❑ 73 €

COORDONNÉES

Nom .....

Prénom .....

Profession/spécialité .....

Adresse .....

.....

Code postal |_|_|_|_|_| Ville .....

Pays .....

Tél .....

Email .....

* Nos conditions spéciales "particuliers" sont réservées strictement à tout nouvel abonné dont le paiement est effectué en son nom propre et l'abonnement à son adresse personnelle.

** Pour bénéficier d'un tarif exonéré, veuillez nous indiquer votre n° de TVA intracommunautaire : .....

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.

Conformément à l'article 27 de la loi Informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant. Sauf opposition de votre part, ces informations pourront être utilisées par des tiers.

ELSEVIER MASSON

1 Je choisis de **régler comptant :**

VEUILLEZ ❑ Trouver ci-joint mon chèque d'un montant de .....€ à l'ordre d'Elsevier Masson SAS

❑ Débiter ma carte de crédit (CB, Eurocard, MasterCard ou Visa) d'un montant total de .....€

N° |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|

Expire à fin |_|_| |_|_|

Cryptogramme (Notez les trois derniers chiffres du N° inscrit au dos de votre carte, près de la signature) : |_|_|_|

Date et signature

❑ M'adresser une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels

2 Je choisis de régler en **4 fois sans frais** sur un an ; soit 4 fois .....€

AUTORISATION DE PRÉLÈVEMENT J'autorise l'Établissement teneur de mon compte à prélever sur ce dernier, si la situation le permet, tous les prélèvements ordonnés par le créancier désigné ci-dessous. En cas de litige sur un prélèvement, je pourrai en faire suspendre l'exécution par simple demande à l'établissement teneur de mon compte. Je réglerai le différend directement avec le créancier.

NOM, PRÉNOM ET ADRESSE DU DÉBITEUR

NOM ET ADRESSE DU CRÉANCIER
ELSEVIER MASSON SAS
62 rue Camille Desmoulins
92442 Issy les Moulineaux cedex
RCS Nanterre B 542 037 031

N° NATIONAL D'EMETTEUR 335 398

COMPTE À DÉBITER

Code établissement	Code guichet	Clé RIB	Numéro de compte

NOM ET ADRESSE DE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DU COMPTE À DÉBITER

Date : Signature (OBLIGATOIRE) :

Prélèvement trimestriel

Prière de retourner cette autorisation de prélèvement en y joignant un relevé d'identité bancaire (RIB), ou postale (RIP) ou de compte d'épargne (RICE)

Printed in France *Le Directeur de la publication* M. Jacques-Louis BINET.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 PARIS), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1er juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2007, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 3e trimestre 2007 — N° 0190.
commission paritaire n° 787 AD