Tome 192 — Novembre — N° 8 2008

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

Éloge

1519 d'Albert German (1917-2007)
Monique Adolphe

1525 de Jean Crosnier (1921-2006)
Jean-Daniel Sraer

Communications

1531 L'encéphalite limbique. Évolution des concepts
Limbic encephalitis. Evolving concepts
Georges Serratrice, Jean-François Pellissier, Jacques Serratrice, André De Paula

1543 Les paralysies périodiques : nouveaux aspects physiopathologiques
Periodic paralysis : new pathophysiological aspects
Bertrand Fontaine

1551 Une nouvelle forme de paralysie périodique : le syndrome d'Andersen-Tawil
A new type of periodic paralysis : Andersen-Tawil syndrom
Jean Pouget

1559 Apport de l'IRM et du scanner fœtal dans le diagnostic des malformations fœtales
MRI and fetal MDCT in the diagnosis of fetal malformations
Francis Brunelle, Pascale Sonigo, Nathalie Boddaert, Alexandra Benachi, Yves Dumez

1575 Syndrome transfuseur-transfusé : physiopathologie, diagnostic et traitement chirurgical
Twin-to-twin transfusion syndrome : diagnosis and treatment
Laurent J. Salomon et Yves Ville

1589 Prédiction anténatale de l'hypoplasie pulmonaire et traitement in-utero par occlusion trachéale fœtale endoscopique (FETO) dans la hernie diaphragmatique congénitale isolée sévère
Antenatal prediction of pulmonary hypoplasia and intrauterine treatment by endoscopic fetal tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia
Leonardo Gucciardo, Jan A. Deprest, Pascal Vaast, Romain Favre, Denis Gallot, Cyril Huissoud, Florence Bretelle, Joel Agenor, Alexandra Benachi, Jacques Jani, Elise Done, Tim van Mieghem, Yves Ville, Roland Devlieger

1611 Développements récents de la chirurgie fœtale. Aspects techniques, organisationnels et éthiques
Recent developments in fetal surgery. Technical, organizational and ethical considerations
Yves Ville

1625 Hépatite chronique B : modalités actuelles du traitement
Chronic hepatitis B : current therapy
Catherine Buffet

1641 Suivi médical, vie quotidienne et vêcu de jeunes adultes après transplantation hépatique dans l'enfance
Medical follow-up, personal experiences and everyday life of young adults after liver transplantation during childhood
Jean-Paul Dommergues, Alexia Letierce, Olivier Bernard, Dominique Debray

1657 Proposition d'une nouvelle stratégie pour éviter la réinfection du greffon par le virus de l'hépatite C après transplantation hépatique
Novel strategies for preventing viral hepatitis C recurrence after liver transplantation
Françoise Stoll-keller, Samira Fafi-Kremer, Philippe Wolf, Michel Doffoël, Thomas Baumert

Rapport

1669 Suivi du rapport 06-08
L'avenir de la biologie médicale en France. Le rapport de M. Michel Ballereau : des avancées, mais des menaces toujours présentes
Claude Dreux (au nom d'un groupe de travail mixte Académie nationale de médecine, Académie nationale de pharmacie)

Communiqués

1673 La santé en prison *par Yves Chapuis (au nom de la Commission XVII — Ethique et Droit)*

1675 L'ostéopathie n'est pas une discipline médicale *par Charles-Joël Menkès (au nom de la Commission II (Thérapeutique — Médicament et Pharmacologie — Toxicologie)*

1677 Recommandations sur la drépanocytose *par Pierre Bégué (au nom de la Commission X — Maternité — Enfance — Adolescence)*

1679 Quinze coups de fouet par semaine pendant quinze ans de prison ! L'Académie nationale de médecine et le Conseil national de l'Ordre des médecins dénoncent un acte de barbarie *par Géraud Lasfargues (au nom de l'Académie nationale de médecine et du Conseil national de l'Ordre des médecins)*

Vie de l'Académie

1681 Compte rendu de la séance commune Académie nationale de médecine — Académie nationale de pharmacie, sur « Médicaments et troubles mentaux »
Jean-Pierre Olié

1683 Présentation d'ouvrage :

Sous la direction de Meyniel D. — Tenon, l'hôpital de Ménilmontant, Le Cherche-Midi, Paris, 2008
Présenté par Michel Huguier

1685 Actes

Recommandations aux auteurs

1697 Instructions

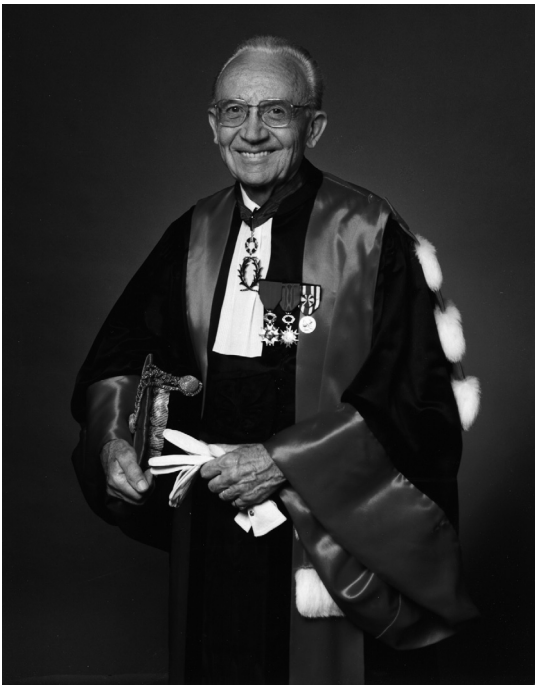
Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

1699 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1519-1523, séance du 4 novembre 2008

Éloge d'Albert German (1917-2007)

Monique ADOLPHE *



Le 18 Septembre 2007 le Professeur Albert German nous a quittés après avoir fêté en Mars ses 90 ans. Je n'ai connu Monsieur German, comme je l'appelais très respectueusement, que comme étudiante en Pharmacie il y a bien longtemps, puis plus tard à l'Académie nationale de médecine où notre Section des Sciences pharmaceutiques, étant constituée de seulement dix membres, fut un lieu où je pus échanger plus en profondeur avec lui et découvrir les différentes facettes de sa personnalité. D'autre part j'ai complété mes propres impressions auprès d'une de ses filles Michèle qui lui est très attachée. Elle m'a mis en rapport avec quelques-uns de ses élèves qui ont eu la gentillesse de répondre à mes questionnements. J'espère ainsi que cet éloge pourra vous donner une image vraie d'Albert German au-delà de l'énumération des différentes étapes de sa vie et de sa carrière.

Albert German est né à Tours le 17 Mars 1917, une année terrible pour les français de cette époque où presque toutes les familles ont connu la mort d'un proche. Après son oncle maternel, son père gravement blessé décèdera six ans plus tard ce qui conduit sa maman à élever ses deux fils dans des conditions très difficiles. Albert German fit toutes ses études au Lycée de Chartres où sa mère avait trouvé un emploi réservé aux veuves de guerre et où lui-même était boursier. A la fin des ses études

* Membre de l'Académie nationale de médecine
Vice-Président de l'Académie de pharmacie

secondaires (latin, grec, maths ce qui témoigne de l'excellence de ses dons et de son travail), il s'engage dans les études de Pharmacie, tout en assumant des fonctions de surveillant d'internat, ceci évidemment pour raison économique.

Mais pourquoi Albert German a-t-il choisi la Pharmacie ? Il répond à cette question dans son discours inaugural de Président de l'Académie de Pharmacie je cite « le choix est venu d'une néphrite streptococcique subie à douze ans qui nécessitât de nombreuses analyses réalisées par un pharmacien qui me montra sollicitude et intérêt. Pendant deux ans j'allais donc souvent le voir. Je traversais l'officine, les laboratoires de préparations, pour arriver au laboratoire d'analyses : j'avais été fascinée. Aussi le lendemain de l'oral du baccalauréat mathématique, j'allais tout naturellement lui demander de faire mon stage ». À cette époque en effet, les études de Pharmacie commençaient par un stage de un an en officine et il eut la chance de réaliser ce stage chez un maître d'une grande valeur scientifique : Monsieur Legeay était Docteur en Pharmacie, licencié es Sciences, ancien interne des hôpitaux et membre de l'Académie de Pharmacie. Albert German obtint ensuite une bourse d'Etat qui lui a permis de poursuivre ses études à Paris tout en logeant à la Cité Universitaire. Il passa l'Internat en troisième année et entra à Cochin qui avec l'Hôtel Dieu et Necker étaient les hôpitaux choisis par les meilleurs candidats.

Mais arrive 1939 où il est affecté comme pharmacien auxiliaire dans une ambulance chirurgicale légère de la 9ème Armée. Rendu à la vie civile par la défaite il complète ses connaissances à la Faculté des Sciences et poursuit son internat Il obtint en 1943 son diplôme de pharmacien, sa licence es sciences et le titre de Lauréat des hôpitaux, médaille d'Argent.

Après avoir été Chef de laboratoire à Bichat A. German est reçu au concours de Pharmacien des hôpitaux en 1945. Depuis cette date il poursuit une carrière hospitalière longue et fructueuse : douze ans à Bicêtre puis à la Salpêtrière jusqu'à sa retraite en changeant de titre et de fonctions au gré des réformes : Pharmacien et Directeur du laboratoire central de biochimie, puis Directeur du laboratoire d'Immunologie et Sérologie enfin Biologiste des hôpitaux directeur du laboratoire d'Immunologie et Sérologie du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière.

Parallèlement, bien sur, il suit la filière universitaire de l'époque, moniteur, assistant et chef de travaux pratiques ce qui lui permet de soutenir sa thèse de Doctorat en Pharmacie préparée en partie sous la direction du Professeur Charronnat sur la floculation des protéines.

Albert German raconte dans son allocution de récipiendaire de chevalier de la Légion d'honneur qu'il cherchait à la Faculté de Pharmacie un poste de moniteur en Chimie étant donné qu'il suivait les certificats de Chimie minérale et de Chimie biologique à la Faculté des Sciences. Mais c'était sans compter sur l'intervention du Pharmacien chef de Bichat, Chef de travaux en Microbiologie, Mr. David, qui lui dit : vous avez demandé un poste de moniteur en chimie, mais j'ai besoin d'un moniteur en bactériologie, venez chez moi ! Albert German n'a pas osé lui dire que la microbiologie ne l'intéressait pas. Je ne l'ai jamais regretté ajoute Monsieur German

et on est en complète harmonie avec cette assertion car sans ce clin d'œil du destin (qui recouvre pour les uns le hasard, pour les autres Dieu) nous n'aurions pas eu ce grand patron qui partit de la Microbiologie pour se tourner ensuite vers la Virologie naissante.

Sa thèse d'État en Pharmacie soutenue en 1947 il y eut un deuxième clin d'œil du destin : la rencontre avec Mademoiselle Lambin (première femme Professeur en Faculté de Pharmacie et qui vient de nous quitter à l'age de 106 ans) qui l'introduit à l'Institut Pasteur où il fait ses recherches sur les bactéries anaérobies ce qui le conduit à l'obtention d'une thèse de Sciences en 1953 sur l'activité lipolytique de quelques clostridium. Le professeur Pierre Lépine qui lui remet la Légion d'honneur disait en 1979 que « les conclusions de cette thèse sont devenues classiques car elles abordent la production des hydrocarbures à partir des acides gras, problème fondamental dans la genèse des pétroles ».

Ces thèses successives conduisent tout naturellement Albert German à passer l'Agrégation de sciences naturelles. L'Agrégation de cette époque était en pharmacie une épreuve redoutable. Il y est reçu et devient Professeur à la Faculté de Paris encore unique. Mais, conséquence de la célèbre année 1968 la Faculté de Pharmacie se dédouble et en 1972 Monsieur German opte pour la nouvelle Faculté de Chatenay Malabry où il crée le Département de Microbiologie et organise son équipe de recherche.

En effet Enseignement et Responsabilité hospitalière ne suffisent pas à Albert German qui développe une recherche de haut niveau. Avec une intuition remarquable il sent que la Virologie va devenir une Science essentielle et c'est lui qui fait renter cette nouvelle discipline dans les études de Pharmacie.

Parmi ses recherches je mettrais donc l'accent sur la Virologie où son nom apparaît dans les pionniers.

Citons parmi ses sujets de recherche les plus importants :

— La production de l'Interféron et son rôle dans la protection des infections virales.
— La structure de différents bactériophages.
— Le virus de l'Hépatite B où il a été l'un des premiers à monter la présence du virus et de l'antigène HBS dans le sérum des futurs malades de l'hépatite.
— La mise au point de techniques d'études sur culture cellulaire et *in vivo* d'antiviraux ce qui lui a permis de mettre en évidence certains facteurs de risque des maladies virales tels que la fumée de tabac et l'alcoolisme.
— La fusion cellulaire obtenue avec le virus Sendaï qui l'a orienté vers les hybrides et les hybridomes.

En me centrant sur la virologie je ne voudrais pas faire l'impasse sur les importantes recherches d'Albert German en immunologie qui dérivent de son Doctorat d'Etat en Pharmacie et qui l'ont amené à proposer par exemple le diagnostic immunologique des maladies virales telles que la grippe et la rubéole et la protection immuni-

taire contre le tétanos particulièrement chez les personnes âgées. Très impliqué dans les vaccins, il a participé dès sa création et jusqu' à sa retraite à la commission sérum et vaccin de la Phamacopée. A l'Académie nationale de médecine, où il a été élu en 1988, nous avons tous bénéficié de sa grande culture soit en commissions, soit dans les assemblées où il était toujours activement présent et jusqu'au bout.

Tout cela lui a valu de nombreux honneurs que je n'énumèrerai pas car ce n'est pas ce qui l'intéressait. Il préférait la vraie recherche en communion avec ses élèves qui ont eu la chance d'avoir pu travailler sur des sujets aussi passionnants et ouverts sur l'avenir. Je citerai par ordre alphabétique quelques uns des cosignataires les plus fréquents : Pierre Bourlioux, notre consœur Claude Choisy, Michèle German, une de ses filles ici présente dont il a dirigé la thèse et qui a travaillé avec lui jusqu'à sa retraite, Jacqueline Panouse, Philippe Poindron, Anne Marie Quero.

C'est donc tout naturellement grâce au témoignage de nombreux de ses élèves que je tenterai de dessiner l'homme qu'a été Albert German.

— **Homme discret**, ce qui a caché à certains sa grande intelligence, ouverte aux recherches naissantes comme en témoigne son rôle de pionnier dans différents domaines.

— **Homme très érudit**, ses cours étaient construits sur les plus récents résultats, certains publiés la semaine même. Il a créé une véritable école qui est présente encore aujourd'hui dans la très vivante Association d'Enseignants de Microbiologie qu'il a fondée. Cette érudition et cette discrétion ne lui avaient pas ôté le sens de l'humour et je citerais l'anecdote que m'a confiée Claude Choisy qui illustre bien cette facette mal connue de beaucoup. Chaque année il offrait ses vœux à celle qu'il a toujours considérée comme sa patronne, Mademoiselle Lambin déjà citée. Ces vœux étaient exprimés en alexandrins, semés de pointes d'humour et évoquant les faits grands et petits de l'année.

— **Homme fidèle**, d'abord à sa famille. Il eut pour sa mère une véritable dévotion qui s'est toujours poursuivie .Il rencontra sa future épouse, étudiante en pharmacie alors qu'il était moniteur et l'attachement amoureux fut totalement réciproque. Madame German tomba dit-on sous le charme du « beau moniteur aux yeux bleus ». Leur union dura presque 60 ans et Monsieur German souffrit énormément de la mort de sa femme. Ayant perdu le goût de la vie il ne tarda pas à la rejoindre. Monsieur et Madame German eurent quatre enfants dont deux filles choisirent la Pharmacie. La famille fut profondément touchée par la naissance d'une petite fille handicapée et là aussi Monsieur German et son épouse apportèrent à Sophie et à sa maman un soutien sans faille. Albert German, fidèle, dévoué, toujours prêt à aider il le fut pour tous ses élèves, très attentif à leur carrière il était toujours prêt à conseiller et à aider. A cette fidélité s'adjoint une réelle bonté pour les plus pauvres et malheureux qu'il rencontrait. Plusieurs cas m'ont été cités de prise en charge totale de personnes en difficulté. Il partageait avec sa femme ce sens de l'accueil, et sa famille était pour les plus esseulés un lieu ouvert et chaleureux. Beaucoup se souviennent du joli jardin de la Salpêtrière avec son citronnier dont il était fier.

— **Homme de conviction ferme** ; ce qui l'entraînat dans des prises de position courageuses que beaucoup partageaient sans les exprimer publiquement. Dans son exposé inaugural de Président de l'Académie nationale de pharmacie en 1991 il osa dire que des dépenses considérables étaient consacrées au VIH alors que d'autres maladies virales décimaient en Afrique des millions d'enfants. Ceci lui valut des attaques médiatiques virulentes demandant même sa démission. Il eut le courage, bien que peu soutenu par la profession, de refuser de démissionner. Mais ce fut pour lui un moment très difficile.

— **Homme de foi profonde** il a élevé tous ses enfants en Institutions privées catholiques à une époque où elles n'étaient pas conventionnées et sa situation financière pas brillante. Monsieur German était chrétien et ne s'en cachait pas. Je l'ai souvent aperçu à Saint-Germain des Prés le mardi avant la séance faisant une courte prière. C'est cette foi qui lui a donné cet humanisme que soulignent tous ses élèves. Ils étaient toujours en contact avec lui et l'invitaient à la Salpêtrière à toutes les occasions rituelles d'un laboratoire : anniversaires et départs à la retraite et ils l'ont accompagnés nombreux à sa messe d'enterrement.

Pour conclure je voudrais remercier Monsieur Delaveau qui m'a choisie pour faire cet éloge et Michèle German qui a confirmé ce choix. J'ai pu ainsi connaître ce parfait honnête homme que je côtoyais comme nous nous côtoyons tous sans vraiment nous connaitre.

Je terminerai par une phrase qu'il répétait souvent « va en avant, ne regarde pas derrière et une fois ton choix fait ne regrette rien ».

Je remercie tous les anciens qui ont eu la gentillesse de me faire part de leurs souvenirs. Je citerai par ordre alphabétique Pierre Bourlioux (membre de l'Académie nationale de pharmacie), Claude Choisy (membre de l'Académie nationale de pharmacie et membre de notre Compagnie), Marie Claude Diemert, Jeanne Galli, Michèle German (membre de l'Académie nationale de pharmacie), Robert Leluc, Annie Piton, Philippe Poindron.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1525-1530, séance du 18 novembre 2008

Éloge de Jean Crosnier (1921-2006)

Jean-Daniel SRAER *

Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel, mes chers consœurs et confrères, Mesdames, Messieurs,

S'il m'incombe aujourd'hui de faire l'éloge de mon Maître Jean Crosnier, c'est après y avoir été vigoureusement incité par notre Secrétaire perpétuel. En effet, mes relations initiales avec Jean Crosnier furent celles d'un Interne Médaille d'or venu apprendre à l'hôpital Necker la pratique de la transplantation rénale afin que celle-ci puisse être faite à l'hôpital Tenon, chez mon Maître Gabriel Richet. Les souvenirs personnels que j'en ai sont donc ceux d'un Jeune envers un Ancien réputé pour être un clinicien fortement impliqué dans la greffe de rein.

Cet éloge n'a pu être réalisé que grâce au concours de son élève Henri Kreis et aux souvenirs de Gabriel Richet.

Né en 1921 à Aubervilliers d'une famille que rien ne rattachait à la médecine, Jean Crosnier entre à l'Université au début de la guerre de 1939 et obtient le certificat d'études physiques, chimiques et biologiques (PCB) lorsque les Allemands entrent dans Paris en 1940. C'est alors que commencent ses études de médecine. Nommé Externe en 1942, il choisit des services de Médecine Interne et n'est que provisoire au

* Membre de l'Académie nationale de médecine

concours 43-44. Il s'engage alors, est blessé le 31 janvier 1945 en Alsace, environ un mois avant la conférence de Yalta. Puis il est affecté au corps expéditionnaire d'Extrême-Orient de 1945 à 1946 où il rencontre entre autres Fred Siguier et Claude Betourné. Durant cette période, la Croix de Guerre avec trois citations et la Bronze Star Medal ont récompensé son courage.

De retour à Paris, il est nommé Interne en 1947. Il effectue son internat dans les services des Professeurs Harvier, Moreau, Lian, Siguier, Justin Besançon, de Seze, Merklen et Turiaf. Il a rencontré Jean Hamburger à l'hôpital Broussais dans le service du Professeur Pasteur Vallery-Radot en 1949. C'est alors que naît leur collaboration qui devient si étroite que Jean Crosnier effectuera toute sa carrière auprès de Jean Hamburger.

C'est en 1948, donc pendant son Internat, que Jean Hamburger et Jean Crosnier adoptent une mesure qui marque l'évolution de la médecine moderne, la faisant passer d'un stade descriptif et humaniste à un stade scientifique. Ils inventent la « pancarte ».

Simple planche de papier glacé d'un mètre carré où sont notés les faits cliniques majeurs avec les principales données biologiques et les principaux éléments de la thérapeutique, cette pancarte devient rapidement un élément indispensable en particulier pour l'Interne de garde, qui a une vision synoptique de l'état du patient. Tenir cette pancarte est une véritable torture, et je sais de quoi je parle, pour l'Externe qui doit obligatoirement la remplir au jour le jour. Bâclée par certains, elle devient une véritable œuvre d'art pour d'autres. Toujours est-il qu'elle a permis la rédaction de nombre de publications, le schéma du cas apparaîssant du premier coup d'œil car elle est très facile à colliger. Je crois, si mes renseignements sont exacts, qu'elle ne figure plus au lit du malade. Elle doit être actuellement enfermée dans une armoire pour que les visiteurs ne puissent pas la consulter, et ainsi son utilité, capitale en urgence, a beaucoup diminué.

Cette pancarte venait à temps, au moment de l'arrivée d'une nouvelle forme de médecine enfin scientifique et menant à une thérapeutique efficace. Pourtant, la vocation de Jean Crosnier n'était pas à proprement parler scientifique, mais à ses compétences, s'ajoutait la volonté de conserver un humanisme là où la technicité allait devenir telle qu'elle aurait pu faire oublier que l'objet de la médecine est l'homme.

Arrivé à l'hôpital Necker en 1953, il forme sous la direction de Jean Hamburger et Gabriel Richet, mais aussi avec Georges Mathé et Jean-Louis Funck-Brentano, l'équipe qui allait donner naissance à une spécialité nouvelle : la « néphrologie ».

Que s'était-il passé ? Le service Necker avait acquis la maîtrise du diagnostic et du traitement des désordres humoraux de l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Malgré cela, des anuriques mouraient d'atteinte d'organes vitaux autres que le rein. D'où la volonté de chercher à maîtriser ces défaillances viscérales multiples dans l'espoir de leur guérison. Jean Hamburger et Jean Crosnier avec l'aide des anciens de l'équipe Necker publièrent en 1954 un livre qui eut plusieurs éditions, la « Réanimation

Médicale ». Ce fut le premier ouvrage au monde qui, dans la tradition de Claude Bernard, appliqua la logique physiologique au traitement des grandes urgences. Peut-on négliger ce point de départ d'un nouveau chapitre de la Médecine dont le versant respiratoire naquit à la même époque à l'hôpital Claude Bernard ? Une conquête dont l'origine est aujourd'hui oubliée de notre médecine. Elle n'en a pas moins existé.

Jean Crosnier est devenu chef de Service en 1969 dans les nouvelles structures néphrologiques de l'hôpital Necker qu'il a quittées en 1986 après avoir été élu dans notre Compagnie en 1983.

Sa fin de vie fut douloureuse et difficile. Pendant de longues années, il a assisté à la lente agonie de sa femme atteinte d'une affection neurologique incurable. Et il perdit sa principale raison de vivre car il était déjà lui-même malade. Il nous a quittés le 13 décembre 2006. Jean Crosnier était un clinicien, formé à la Médecine Interne par son Internat, orientation qu'il n'abandonna jamais même s'il a contribué à tous les stades du développement de la Néphrologie.

L'étude des principaux désordres métaboliques de l'IRA a été rendue beaucoup plus facile avec l'apparition de la photométrie de flamme.

Jean Crosnier a contribué à leur traitement curateur par la dialyse. Celle-ci fut d'abord intestinale, puis péritonéale et enfin mécanique grâce à la mise au point de l'hémodialyse initiée en France par Gabriel Richet et Marcel Legrain. Cette technique révolutionnaire dans le début des années 50, très simple dans son principe, mais se heurtant dans son application à d'innombrables obstacles, a permis de guérir nombre d'opérés, de victimes d'erreurs transfusionnelles, et surtout de femmes atteintes de cette pathologie heureusement disparue depuis la loi Simone Veil qu'était l'anurie post-abortum consécutive aux avortements dits criminels. Rappelons la mutation brusque que constitue la dialyse. Son application a permis d'assurer la survie éventuellement prolongée par l'application d'une méthode purement physicochimique extracorporelle, concept révolutionnant la médecine, une machine suppléant l'organe défaillant.

L'urémie aiguë étant dominée, Jean Crosnier participa à une autre aventure, la biopsie du rein.

Jusqu'alors en effet, l'anatomopathologie rénale reposait sur des pièces autopsiques. Leur résultat constant était « mal de Bright ». En collaboration avec Renée Habib, Hyacinthe de Montéra et Jean Berger, les différentes lésions glomérulaires et interstitielles découvertes furent séparées. En outre la diversité des lésions glomérulaires aboutit à classifier morphologiquement les glomérulonéphrites. C'est ainsi que grâce à l'immunofluorescence, Jean Berger a décrit les néphropathies glomérulaires avec dépôts d'IgA, forme de néphropathie glomérulaire la plus répandue dans le monde, dénommée la « maladie de Berger ». Il ne m'est pas possible d'imputer à Jean Crosnier lui-même des constatations innovantes précises mais il est très clair que cette œuvre capitale pour la compréhension des maladies du rein est collective. Elle résulte d'une collaboration étroite entre cliniciens et pathologistes. Christian

Nezelof pourrait certainement être beaucoup plus précis sur ce point, lui qui a vécu de l'intérieur cette aventure médicale.

Jean Crosnier a largement contribué à la connaissance des facteurs de progression de l'insuffisance rénale jusqu'à leur stade terminal. Il a dirigé à l'hôpital Necker le centre de traitement de l'insuffisance rénale chronique par l'hémodialyse itérative créée aux États-Unis par Scribner.

Mais la grande œuvre de Jean Crosnier a été sa participation à la greffe de rein auprès de Jean Hamburger. C'est à partir de 1959, date à laquelle la première greffe de rein a été réussie en France, la seconde au monde après celle de Merrill à Boston. Cette aventure avait été précédée par la transplantation imprévue de Marius Renard.

Si Jean Crosnier a été auprès de Jean Hamburger le médecin clinicien de la greffe de rein, il a donné toute sa mesure grâce à l'aide scientifique de Jean Dausset et Jean-François Bach. Sa contribution a essentiellement porté sur l'étude des rejets et leur traitement médicamenteux. C'est à Jean Crosnier que l'on doit l'individualisation des premiers signes cliniques annonçant le rejet de greffe. Ceux-ci sont d'une extrême banalité, passant inaperçus s'ils ne sont pas systématiquement recherchés telle l'apparition d'une protéinurie, un décalage minime de la pression artérielle et une légère augmentation du volume du rein greffé à la palpation abdominale. Une fois de plus, entre ses mains, la vieille observation clinique a mis sur les rails la recherche scientifique parfois la plus fondamentale.

La prévention et le traitement du rejet aigu de la greffe de rein ont été aussi une contribution majeure de Jean Crosnier. C'est autour de lui qu'a eu lieu la substitution de l'irradiation par l'administration de doses élevées de corticostéroides et d'un premier immunosuppresseur, la 6-mercaptopurine. Les complications du traitement préventif par l'irradiation étaient souvent très graves, celles du traitement médicamenteux étaient moins agressives au plan vital et leur mauvaise tolérance, constatée à temps, permettait de sauver le malade, de lui retirer son greffon et d'attendre un nouveau transplant.

La néphropathie antérieure ayant entraîné l'insuffisance rénale chronique et la pathologie du rein transplanté ont fait l'objet de travaux auxquels Jean Crosnier se consacra. Il observa un fait conceptuellement fondamental : que la fonction rénale du greffon soit normale ou non, la maladie glomérulaire peut persister et lèse le rein greffé alors que les néphropathies toxiques ou d'origine urologique par malformation des voies urinaires ne sont pas l'objet d'une récidive. En aucun cas, la transplantation ne fournit la certitude d'une guérison d'une maladie glomérulaire. Cette récidive est parfois immédiate, comme dans la hyalinose segmentaire et focale, ou parfois décelée à la première biopsie rénale du greffon. Dans la maladie de Berger, la récidive histologique des glomérulonéphrites avec dépôt d'IgA est sans grande conséquence fonctionnelle. La médecine se heurte à l'ignorance de la pathogénie des néphropathies glomérulaires. Jean Crosnier s'est attaché à recueillir des données précoces et suivies de l'évolution anatomique et fonctionnelle des transplants faisant

de chacun de ces cas un document expérimental ayant une valeur indiscutable. Dans les circonstances actuelles, quel médecin aurait eu le courage de se lancer dans cette aventure ? Jean Crosnier a eu le mérite d'aborder et de tenter d'éclaircir cette énigme. Il ne se réfugiait pas derrière le principe de précaution si nuisible aux progrès de la Médecine.

En étant le grand néphrologue qu'il fut, Jean Crosnier était l'interniste qui décelait sans tarder l'apparition de maladies extra-rénales chez les greffés. Une grande partie du devenir à long terme des transplantés peut être reliée à l'atteinte d'autres organes qui occupent une belle place dans sa liste de publications. Ses travaux ont été consacrés moins aux maladies métaboliques probablement liées aux dyslipidémies des traitements corticostéroides qu'aux maladies infectieuses, bactériologiques et surtout virales. Je ne retiendrai que deux affections particulièrement fréquentes chez les transplantés :

- les Papilloma Virus qui, on le sait aujourd'hui avec certitude, sont responsables de cancers, en particulier de l'utérus et de la peau ;
- l'hépatite B et sa vaccination : elles ont été l'objet de communications dans les plus importants journaux de médecine interne : « *The New England Journal of Medecine* » et « *The Lancet* ». Dans ces publications françaises faites en collaboration avec les meilleures équipes d'hépatologie, il est montré une bonne protection des patients par le vaccin. En aucun cas des complications neurologiques n'ont été rapportées. Il est impensable, compte tenu de la qualité médicale des auteurs, que si des scléroses en plaques étaient apparues en nombre significativement important par rapport à celui observé dans la population générale, l'alarme n'ait pas été donnée. Cette vaccination a en grande partie éradiqué les cancers du foie, véritable fléau chez les transplantés.

Jean Crosnier a ainsi participé au rayonnement international de la néphrologie de l'hôpital Necker et à son développement dans ses multiples aspects permettant les innovations immunologiques de l'équipe de Jean-François Bach et de la néphrologie clinique et génétique de Jean-Pierre Grünfeld.

Je ne dirai rien sur les relations suivies de Jean Crosnier avec son maître Jean Hamburger dont les qualités ont été évidentes au regard de leur collaboration prolongée. Je ne saurais passer sous silence l'affection réciproque entre Jean Crosnier et son élève et continuateur, le professeur Henri Kreis. J'ai constaté durant mon séjour à l'hôpital Necker et après mon retour à l'hôpital Tenon la qualité des liens qui les unissaient. De même, j'ai pu apprécier le caractère équanime des relations de Jean Crosnier avec le personnel paramédical de son service, toujours aimable, voire familier, jamais arrogant.

Jean Crosnier a permis l'enseignement de la néphrologie et de la transplantation rénale en contribuant à la rédaction de traités qui leur sont consacrés. Il a aussi participé à une forme très supérieure d'enseignement post-universitaire : les Actualités Néphrologiques de l'hôpital Necker. La traduction en anglais des communica-

tions qui y sont faites témoignent de la qualité de cet enseignement. Il a eu des responsabilités administratives au sein de la Commission d'hémodialyse et de transplantation ainsi qu'au sein de l'Association pour l'utilisation du rein artificiel qui a contribué au maintien en vie d'un nombre considérable d'insuffisants rénaux chroniques. Probablement en a-t-il eu d'autres, en particulier au sein de l'université Paris V.

Je voudrais rapporter ici quelques anecdotes personnelles. La plus marquante a été la consultation des greffés du jeudi après-midi. Il y présidait un aéropage de médecins français et étrangers, de surveillantes, d'infirmières, d'assistantes sociales ainsi qu'un Interne dont le rôle essentiel et ô combien scientifique, était de prendre la pression artérielle et de palper le rein. Le volume du rein, s'il était augmenté, pouvait être le début d'un rejet aigu, s'il était diminué, celui d'un rejet chronique. Au fond, l'Interne était un « tomodensitomètre humain ». Le côté le plus spectaculaire de cette consultation était les relations entre Jean Crosnier et les greffés. Il connaissait tout de leur vie car ils avaient en lui une confiance totale. Les relations étaient plus personnelles que celles d'un médecin avec son malade, les questions posées par les malades n'avaient souvent aucun rapport avec leur affection médicale. Je ne voudrais pas insister sur quelques autres caractéristiques du personnage, telle la qualité de ses cigares, son amour du sport et en particulier du golf. Il ne faisait aucun complexe, usant en toute occasion de son charme, ce qui le rendait, par rapport à d'autres patrons, encore plus humain.

Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel, mes chers consœurs et confrères, j'ai peut-être fait dans cet éloge un rappel de l'histoire de la néphrologie car c'est bien la réalité puisque sous l'impulsion de Jean Hamburger et Gabriel Richet, Jean Crosnier en a été l'un des inventeurs.

Je voudrais résumer son œuvre non par une citation biblique ou d'un auteur grec, latin, ou d'un Père de l'Eglise, mais par quelques aphorismes largement inspirés par son œuvre : « mieux vaut un rein naturel qu'un rein artificiel » et donc mieux vaut comprendre et prévenir l'évolution des néphropathies vers l'insuffisance rénale chronique. « Mieux vaut un rein greffé qu'un rein artificiel » car la greffe permet au patient de retrouver une certaine forme de liberté.

Au risque de me répéter, ma conclusion ultime sera : Jean Crosnier était un vrai et un grand médecin.

Par ce modeste hommage, l'Académie nationale de médecine exprime à la famille de Jean Crosnier, à ses proches et à ses élèves, toute l'estime et l'affection qu'elle lui portait ainsi que ses condoléances les plus sincères.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1531-1542, séance du 4 novembre 2008

COMMUNICATION

L'encéphalite limbique — Evolution des concepts

MOTS-CLÉS : ENCÉPHALITE LIMBIQUE. CANALOPATHIES. HERPÈS. MALADIE DE HODGKIN

Limbic encephalitis — Evolving concepts

KEY-WORDS (Index medicus) : LIMBIC ENCÉPHALITIS. CHANNELOPATIES. HERPÈS SIMPLEX. HODGKIN DISEASE

Georges SERRATRICE *, Jean-François PELLISSIER**,
Jacques SERRATRICE *, André DE PAULA **

RÉSUMÉ

L'encéphalite limbique est une affection inflammatoire portant théoriquement sur le grand lobe limbique défini en 1878 par Broca, cependant tantôt limitée à des lésions de l'hippocampe, tantôt comportant des lésions à distance, limbiques ou extra limbiques. Elle se manifeste essentiellement par l'apparition soudaine de troubles de la mémoire à court terme, de désordres cognitifs, de crises épileptiques temporales. Des lésions hippocampiques sont souvent détectées par l'imagerie cérébrale. Les causes en sont variées et se sont récemment multipliées. Les premières connues ont été des atteintes infectieuses comportant une participation limbique, surtout l'encéphalite herpétique. Mais ces caractères cliniques pathologiques évolutifs ne justifient pas une étude détaillée dans le cadre des encéphalites limbiques. Le terme d'encéphalite limbique a été proposé pour isoler les encéphalites paranéoplasiques parmi les autres encéphalites temporales notamment infectieuses. Ont ensuite été décrits les anticorps onconeuraux, antiHu, ANNA3, antiMa2, antiCV2. Toutefois, ils n'étaient pas détectés dans 40 % des cas. Dans l'ensemble, le pronostic de ces formes était peu favorable. Les canalopathies potassiques voltage-dépendants sont dues à une dépolarisation prolongée, elle-même liée à un dépot d'anticorps inactivant les canaux potassiques. Les mutations du gène des sous unités Kv11 et Kv12 sont à l'origine de syndromes entrant dans le groupe Shaker : neuromyotonie, maladie de Morvan, ataxie épisodique de type 1, encéphalite limbique caractérisée par des troubles psychiatriques, des crises d'épilepsie, une hyponatrémie dont la correction associée à l'immunothérapie est très efficace. Les formes dont les anticorps précédents n'ont pas été détectés, ont été alors considérés comme en relation avec les antigènes antineuropile de l'hippocampe. En particulier, la présence d'anticorps antirécepteurs de N-methyl D-aspartate s'accompagne d'une sémiologie particulière et apparaît causée par un tératome de l'ovaire chez la femme jeune. Ainsi on a pu proposer la séparation d'une part des formes à antigènes intracellulaires, par exemple paranéoplasiques, de mau-

* Membre de l'Académie nationale de médecine
** Neuropathologie, Faculté de Médecine de la Timone, Boulevard Jean Moulin — 13005 Marseille

Tirés à part : Professeur Georges SERRATRICE, 19, rue Daumier 13000 Marseille
Article reçu le 21 avril 2008, accepté le 13 octobre 2008

vais pronostic d'autre part celles à antigènes réagissant avec les membranes cellulaires (canalopathies potassiques, anticorps antineuropile) sensibles à l'immunothérapie et de pronostic favorable. Enfin, les encéphalites limbiques révélant une maladie d'Hodgkin sont authentifiées par un certain nombre d'observations dont une personnelle.

SUMMARY

Limbic encephalitis is an inflammatory disease localized to the '' grand lobe limbique '' defined by Broca in 1878, sometimes restricted to the hippocampus, but sometimes including extralimbic abnormalities. The main features are subacute onset, short-term memory disorders and cognitive impairment, temporal seizures, and hippocampic changes on MRI. A list of underlying causes has recently been published. Infectious causes used to be frequent (mainly herpes simplex virus). Paraneoplastic limbic encephalitis is characterized by the presence of various onconeural antibodies, such as AntiHu and ANNA3 (bronchial small cell carcinoma), AntiMa2 (testicular tumor), AntiCV2 (lymphoma, thymoma,...). No such antibodies are detected in 40 % of patients. The prognosis of these forms is poor. Voltage-gated potassium channel-associated limbic encephalopathies are due to antibodies targeting potassium channels. Mutations of the genes encoding the Kv11 and Kv12 subunits are responsible for several Shaker syndromes, including neuromyotonia, Morvan's disease, type 1 episodic ataxia, and limbic encephalitis with hyponatremia. Plasma exchanges and immunotherapy are effective. In patients without detectable antibodies, hippocampic antineuropil antibodies should be sought, particularly those targeting N-methyl-D-aspartate receptors. Ovarian teratoma is the usual cause of this type of encephalitis. Surgery and immunotherapy are effective. These disorders have been categorized into those associated with antibodies targeting intracellular antigens (poor-prognosis paraneoplastic encephalitis) and those associated with antibodies targeting antigens reacting with cellular membranes (potassium channelopathies and antineuropil antibodies), which respond to immunotherapy and carry a better prognosis. Limbic encephalitis can also reveal Hodgkin's disease, as in a case observed by the authors.

INTRODUCTION

Le terme d'encéphalite limbique correspond à des atteintes inflammatoires et immunologiques de l'encéphale portant ou prédominant sur le grand lobe limbique, tel qu'il fut conçu par Paul Broca [1] en 1878, réunissant plusieurs structures notamment l'hippocampe. Ce terme d'encéphalite limbique tel qu'il fut proposé par Corsellis ultérieurement [2] est à la fois trop général et trop restrictif. Trop général puisque les lésions prédominant sur l'hippocampe s'étendent parfois au gyrus cingulaire, et au noyau amygdalien par exemple ; trop restrictif puisque dans nombre de cas elles s'étendent à des structures extra limbiques notamment le cervelet, le cortex frontal et orbitaire, certains nerfs crâniens, l'hypothalamus, le tronc cérébral, les nerfs périphériques. On doit ainsi conserver la notion d'un caractère souvent plus diffus qu'initialement estimé des encéphalites limbiques qu'elles soient ou non paranéoplasiques.

Les caractères sémiologiques les plus saillants sont une installation aiguë en quelques jours ou en quelques semaines, d'altérations de la mémoire à court terme, de

Tableau 1. — Anticorps intracellulaires : onco-neuraux (Inspiré de Graus *et al* 2004, Dalmau et Rosenfeld 2008, mais excluant les anticorps associés uniquement à une dégénérescence cérébelleuse ou à une manifestation extra limbique.)

ANTICORPS	CANCER	PRINCIPAUX SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES ASSOCIÉS À L'ENCÉPHALITE LIMBIQUE
1. ONCONEURAUX		
Anti HU (Anna 1)	Bronchique à petites cellules	Neuropathies sensitives, syndrome cérébelleux, pseudo-obstruction intestinale
Anti Ri (Anna 2)	Sein, Bronchique	Syndrome cérébelleux, Opsoclonus
Anti MA2 (anti TA)	Testicule	Troubles hypothalamiques, Narcolepsie, cataplexie, hyperphagie, déficit hypophysaire, dystonie gluco-faciale
Anti CV2 ou anti CRMP 5 (Collapsin response Mediator Protein)	Thymomes Bronchiques	Chorée, ataxies cérébelleuses, neuropathie sensitive, neuropathie optique
Antiamphiphysine	Bronchique, sein	Homme raide, myélopathie
Anti TR (mGlur1)	Hodgkin	spécifiquement cérébelleux 1 cas de LE non détaillé
2. ANTICANAL POTASSIQUE VOLTAGE DEPENDANT	Habituellement non néoplasique 20 % de tumeur bronchique	Neuromyotonie Morvan Hyponatrémie
3. ANTINEUROPILE		
Anti récepteurs NMDA	Tératome ovarien	Hallucinations Confusion, panique, catatonie Troubles respiratoires, hyperthermie

troubles cognitifs, de crises épileptiques temporales. L'imagerie cérébrale découvre des lésions limbiques spécialement hippocampiques. Les causes en sont variées et se sont récemment multipliées.

ÉVOLUTION DES CONCEPTS

Diverses encéphalites et encéphalopathies comportant une atteinte limbique prédominante ont été observées naguère, au premier chef, l'encéphalite herpétique comportant des lésions de nécrose aiguë fronto-temporale, d'une extrême sévérité, fatale dans 70 % des cas en l'absence des traitements actuels. On en rapproche chez les sujets immunodéprimés des formes dues au VIH ou se produisant après transplantation de cellules souches. Ces diverses formes diffèrent des encéphalites limbiques par leur étiologie, leur évolution, leurs lésions et ne sont pas analysées ici.

La première avancée importante a été l'individualisation progressive de formes paranéoplasiques [2] et surtout la découverte ultérieure d'anticorps anti onconeuraux de plus en plus nombreux — bien qu'absents dans 40 % des cas.

Très différente est apparue la notion de canalopathie potassique à l'origine d'encéphalites limbiques curables [3] et de sémiologie particulière.
Récemment, une meilleure connaissance des formes à anticorps intracellulaires négatifs a débouché sur la notion d'anticorps dirigés contre la neuropile hippocampique [4] puis d'anticorps anti récepteurs NMDA, spécialement leurs sous-unités NR2B [5] propres, à des formes ayant l'intêret d'être sensibles à un traitement immunologique et aboutissant à séparer un groupe de formes traitables.

Parmi ces dernières se sont peu à peu fait jour des encéphalites limbiques révélatrices de maladie d'Hodgkin favorablement influencées par le traitement de cette dernière.

Ainsi l'encéphalite limbique paraît de plus en plus révélatrice de causes « expansives » [6]. Ce sont surtout ces formes dont le démembrement est le plus récent qui sont détaillées ici. D'autre part, le terme de limbique reste parfois ambigu si la localisation n'est pas certaine sur l'imagerie. Le nom de l'anticorps individualisé, par exemple anti NMDA, pourrait corriger cette ambiguité.

ENCÉPHALITE LIMBIQUE PARANÉOPLASIQUE

L'association d'une encéphalite limbique à une tumeur à distance, cancer bronchique à petites cellules, tumeur testiculaire, lymphome, est connue depuis Brierley *et al* [7] et surtout depuis Corsellis *et al* [3]. L'encéphalite précède le diagnostic de cancer six fois sur dix avec une durée moyenne de trois mois et demi.

La sémiologie [8] s'installe sur une période ne dépassant pas douze semaines marquée par des troubles de la mémoire à court terme, des altérations cognitives, des manifestations psychiatriques, des crises d'épilepsie. L'électroencéphalogramme est anormal (foyers d'ondes lentes, associés à des pointes), le liquide céphalorachidien comporte une hyperalbuminose et une lymphocytose. L'imagerie encéphalique montre des altérations temporales avec dans 80 % des cas des hyper signaux intenses dans la partie médiane d'un ou des deux lobes temporaux et des altérations limbiques. Les anticorps onconeuraux, analysés plus loin, sont absents dans 40 % des cas. Le cancer se développe dans les cinq ans, les métastases sont rares. Le diagnostic est souvent malaisé en raison de symptômes identiques dans d'autres complications neurologiques liées à un cancer (métastases, thérapeutiques, Herpès).

La recherche d'une tumeur nécessite des examens détaillés : scanner corps entier (thorax, abdomen, pelvis) ultrasons testiculaires, mammographie [9]. La camera à positrons corps entier avec fluorodesoxyglucose [10] serait l'examen le plus performant.

La recherche d'anticorps onconeuraux (Tableau 1), c'est-à-dire s'adressant aux antigènes neuraux exprimés par la tumeur s'est peu à peu développée [11, 12]. Les

anticorps antiHu (ANNA1) s'accompagnent, après un début d'encéphalite proprement limbique, de signes de dissémination : neuropathies sensitives, pseudo obstruction intestinale, épilepsie partielle, état de mal notamment. L'origine est un cancer bronchique à petites cellules. Les anticorps antiHu ne sont présents que dans la moitié des cas et leur présence est de mauvais pronostic. Les anticorps anti CV2 (anti CRMP5) sont souvent associés à des signes extra limbiques (chorée, ataxie cérébelleuse, névrite optique, neuropathie sensitivo motrice, troubles cognitifs et du comportement. L'origine est le plus souvent un cancer bronchique, un thymome. Les anticorps anti Ma2 [13] comportent, à côté d'une atteinte limbique, des troubles provenant de l'hypothalamus et du tronc cérébral. Les conséquences en sont tantôt une somnolence extrême avec narcolepsie, cataplexie, anomalies du sommeil paradoxal, hyperphagie, diminution d'hypocrétine dans le LCR, déficit hormonal hypophysaire. D'autres fois il s'agit de paralysie de la verticalité ou encore de dystonie bucco faciale. L'origine en est habituellement une tumeur testiculaire. Ces divers anticorps ne sont pas détectés dans 40 % des cas. Cette éventualité s'ajoute aux cas décrits sous le terme de polio-encéphalites sans cancer [14] réunissant quatre observations personnelles et dix de la littérature comportant troubles mnésiques et neuropathie périphérique avec des lésions limbiques, cérébelleuses et bulbo-pontospinales. De « nouveaux anticorps » ont été plus récemment individualisés.

Un dernier caractère est l'effet supérieur du traitement de la tumeur primitive à celui de l'immunosuppression. Le pronostic est dans l'ensemble réservé. L'évolution est en effet peu favorable. Les résutats de la thérapeutique chrirugicale sont variables, l'immunothérapie associée est sans grand effet.

Les lésions, principalement hippocampiques sont faites de raréfaction neuronale, d'infiltration lymphocytaire péri vasculaire et de prolifération micro gliale réactionnelle.

Le mécanisme de production des lésions est incertain. L'encéphalite apparaît dysimmune mais les anticorps onconeuraux pourraient n'être que des marqueurs sans rôle pathogénique. Une réponse immune contre le cancer pourrait résulter de réactions croisées avec des épitopes exprimés dans le système nerveux.

ENCÉPHALITE LIMBIQUE ET CANALOPATHIE POTASSIQUE VOLTAGE-DÉPENDANT

Un blocage par facteur auto-immun des canaux potassium voltage-dépendant est à l'origine de troubles de la repolarisation membranaire. A l'état normal la prolongation du potentiel d'action génère une dépolarisation qui entraîne l'ouverture des canaux sodium voltage-dépendant avec brève entrée de sodium dans le neurone puis leur inactivation, enfin l'ouverture des canaux potassium voltage-dépendant avec sortie rapide du potassium conduisant à une repolarisation membranaire. On peut donc imaginer que des anticorps inactivant les canaux potassium voltage-dépendant (et favorisant l'entrée de calcium voltage-dépendant) empêchent la

repolarisation et entraînent une dépolarisation prolongée après le passage du potentiel, d'où hyperexcitabilité nerveuse.

Cette anomalie est présente dans le groupe dit Shaker, du nom de la drosophile « Shaker » ou « agitée » qui porte un gène muté d'une sous-unité du canal potassique voltage-dépendant (sous-unité Kv11). Les mutations ponctuelles du gène de cette sous-unité sont à l'origine de syndromes assez différents, isolés ou associés, comme les syndromes neuromyotoniques, avec le syndrome crampes-fasciculations, la maladie de Morvan ou l'ataxie épisodique type 1 [15, 16]. La connaissance d'anticorps anticanal potassique voltage-dépendant au cours de la maladie de Morvan, accompagnée de troubles cognitifs, de dysautonomie et de neuromyotonie a été à l'origine de la recherche de ces anticorps au cours des encéphalites limbiques. Ainsi les encéphalites limbiques avec anticorps anticanaux potassiques [3, 17] sont caractérisées par des troubles de la mémoire avec confusion et désorientation dûes à la dysfonction fronto-temporale, par des crises d'épilepsie avec anomalies encéphalographiques focales, d'anomalies temporales sur l'imagerie cérébrale, avec parfois extension frontale, cérébelleuse ou insulaire, exceptionnellement par une neuromyotonie. Une insomnie rebelle avec perturbation du cycle du sommeil, proche de l'insomnie de la maladie de Marfan pourrait être d'origine hypothalamique. Un caractère particulier est l'hyponatrémie par troubles de la sécrétion de l'hormone anti-diurétique. Le liquide céphalo-rachidien comporte hyperalbuminose et lymphocytose modérées. Les anticorps sont présents dans le sérum et le liquide cephalo-rachidien. Ils se lient aux canaux potassiques présents dans la couche moléculaire de l'hippocampe. Les mutations de la sous-unité Kv11 sont souvent associées à des crises d'épilepsie rebelles. Un thymome a été rarement observé.

Tandis que l'encéphalite limbique est reliée à la sous unité Kv11, la maladie de Marfan et la neuromyotonie sont plutôt reliées à la sous unité Kv12. Les canaux potassiques règlent l'excitabilité des neurones hippocampiques en modulant la libération des neuro transmetteurs, les réponses post-synaptiques aux influx excitateurs les décharges neuronales. Six sous-types (de Kv11 à Kv16) sont exprimés dans l'hippocampe. Kv11 et Kv12 sont concentrés dans les axones terminaux excitateurs, dans la couche moléculaire du gyrus dentelé (correspondant à la terminaison de la voie perforante), dans la zone de projection des fibres moussues de CA3, et à la terminaison des fibres de Schaffer dans CA1et CA3. Kv11 est spécialement exprimé dans ces deux dernières régions.

Les anticorps du groupe Shaker sont associés à trois syndromes : neuromyotonie, maladie de Morvan, encéphalite limbique. Le sérum du patient porteur d'encéphalite limbique marque particulièrement les sous-unités Kv11 des zones hippocampiques (tiers interne de la couche moléculaire, fibres moussues de CA3). Au contraire le sérum des neuromyotonies et de la maladie de Morvan marquent plus intensément les sous-unités Kv12 [16]. Ainsi cette spécificité antigénique peut être à l'origine des manifestations cliniques de ces syndromes, en particulier la localisation de Kv11 dans les régions hippocampiques impliquées dans l'excitabilité et la

Tableau 2. — Caractères et évolution des encéphalites limbiques (Selon Ances 2005 modifié)

	Anticorps onconeuraux	Anticorps anticanal potassique	Antineuropile récepteurs NMDA
Principaux signes et symptomes extra limbiques	Neuropathies sensitives chorée Atteintes cérébelleuses Pseudo obstruction intestinale, etc..	Neuromyotonie Maladie de Morvan	Hallucinations, Confusion, Panique, catatonie, Troubles respiratoires
LCR inflammatoire	++	Rare ou modéré	++
Hyponatrémie	—	++	—
Tumeur	Bronchique Testiculaire Lymphomes, Thymomes	Rare Parfois Thymome	Tératome ovaire Thymome
Traitement	Immunosuppression Tumorectomie	Immunosuppression ++	Immunossupression + Tumorectomie efficaces
Évolution	Progressive parfois stabilisation Mort	Favorable Rechutes	Favorable Rechutes
Devenir des anticorps	Persistants (mois ou années)	Disparition en quelques mois	Diminution et disparition en quelques mois

mémoire pourrait expliquer que la dysfonction des canaux Kv11 se traduise par des troubles mnésiques, des troubles épileptiques, une agitation et des hallucinations.

Des échanges plasmatiques, les immunoglobulines par voie veineuse, la correction de l'hyponatrémie entraînent une amélioration importante, les anticorps disparaissent en quelques mois.

LES ESSAIS DE DÉMEMBREMENT DES FORMES SANS ANTICORPS DÉTECTÉS

Les anticorps antineuropile (c'est-à-dire réagissant avec des zones d'antigènes dendritiques de haute densité ou riches en synapses de l'hippocampe et du cervelet) ont paru caractériser des formes avec une intense réactivité spécifiquement hippocampique [4]. Le phénotype est marqué par des troubles du comportement et par une épilepsie sans hyponatrémie, par les altérations du liquide cephalo-rachidien et le peu de modification de l'imagerie. Une tumeur causale tératome de l'ovaire et parfois thymome est habituelle. Le traitement de la tumeur et l'immuno-suppression

sont très efficaces notamment sur les rechutes. Les anticorps disparaissent en quelques mois. Ces particularités apparaissent sur le tableau 2.

La présence d'anticorps antirécepteurs de N-Methyl-D-aspartate ou NMDA [5] caractérise un tableau assez spécifique chez la jeune femme après des prodromes fébriles. Les symptômes psychiatriques sont au premier plan avec des hallucinations, une confusion mentale, des accès de panique, parfois une catatonie. Les troubles de la mémoire à court terme sont présents ainsi que les crises d'épilepsie. Une hyperthermie et des troubles respiratoires importants nécessitent une ventilation assistée. La résonance magnétique de l'encéphale montre une hyperdensité médiane du lobe temporal. Les images ne se limitent à ces altérations hippocampiques habituelles que rarement (un quart des cas). Dans les autres cas s'observent des zones hyper intenses dans le cortex frontal ou pariétal, dans le cervelet, dans la moelle épinière. L'imagerie est normale chez trois patients sur douze [5].

Un tératome de l'ovaire est habituellement en cause. La chirurgie et l'immunothérapie entraînent la guérison. Le pronostic est très supérieur à celui des encéphalites paranéoplasiques. Dans ces formes associées à un tératome les anticorps des neurones hippocampiques (les anticorps antineuropile non détectables par immunoblot, le sont par immunohistochimie photonique) sont des sous unités NR1 et NR2 des récepteurs NMDA. Le sérum et le liquide céphalo-rachidien réagissent avec les membranes de l'hippocampe du rat, principalement les sous unités NR2B qui se lient au glutamate, médiateur de l'exotoxicité. Il est possible [5] que l'expression des sous unités NR2B soit lié au tissu nerveux contenu dans le tératome. Les anticorps anti NR2B (GluR2) ont été observés dans diverses éventualités comme l'encéphalite de Rasmussen, certaines épilepsies rebelles ou des accidents vasculaires cérébraux. Ils ont peu de spécificité. De rares cas, sensibles à l'immunothérapie sont connus chez l'homme [18]. Ils justifient l'utilisation des immunoglobulines chez des sujets avec antigènes anti NR1 et anti NR2, indemnes de cancer et potentiellement curables.

Ainsi s'est fait jour (Tableau 3), en addition aux antigènes intracellulaires, le plus souvent de mauvais pronostic, la notion d'antigènes associés à des encéphalites limbiques non néoplasiques (canalopathie potassique) sensibles à l'immunothérapie et aussi d'antigènes antineuropile (avec des nouveaux antigènes non encore déterminés) révélateurs habituellement de tératome de l'ovaire ou de thymome, également très sensibles à l'immunothérapie [19].

Dès lors [20] se séparent deux groupes de signification pronostique différente : celui des anticorps réagissant avec les antigènes intracellulaires, par exemple les encéphalites paranéoplasiques, de mauvais pronostic ; d'autre part, celui des anticorps réagissant avec les structures membranaires cellulaires (canalopathie potassique, anticorps antineuropile), traitables et de pronostic favorable.

Tableau 3. — Signification pronostic des variétés d'encéphalites limbiques.

1. Formes à antigènes neuronaux intra cellulaires

   Encéphalites paranéoplasiques : Hu, Ma2, CRMP5, Amphiphysine
   Pronostic défavorable

2. Formes avec antigènes neuronaux de surface cellulaire :

   Anticorps anticanaux potassiques voltage-dépendant
   Anticorps antirécepteurs NMDA
   Traitables, de pronostic favorable

Tableau 4. — Cas d'encéphalites limbiques associées à une maladie d'Hodgkin (NP : non précisé)

Auteur	Patient	Traitement	Évolution
Carr 1982	Fille 10 ans	Radiothérapie Chimiothérapie	Disparition des troubles mnésiques
Duykaerts et al 1985	Homme 36 ans	Corticothérapie	Décès
Plieger et al 1990	Homme 37 ans	Chimiothérapie	Amélioration
Deodhare et al 1996	NP	NP	N
Bernal et al 1997	Homme 1 cas possible cité par mi 28 patients avec anti corps anti Tr	NP	Régression
Rosenbaum et al 1998	2 filles 10 ans	NP	N
Bernard et al 2003	Femme 59 ans	Chimiothérapie	Régression
Cas personnel	Homme 75 ans Évolution récurrente	Chimiothérapie Radiothérapie	Guérison

ENCÉPHALITE LIMBIQUE REVELANT UNE MALADIE D'HODGKIN

Ce qui paraissait une association fortuite décrite comme « syndrome d'Ophélia », du nom de la fille de l'auteur de l'article [21, 22] a, peu à peu, été considéré comme en relation directe depuis une observation anatomoclinique [23] et des cas ultérieurs [24-26] (Tableau 4). Le résumé d'une observation personnelle s'inscrit dans ce cadre : un homme de 75 ans avait présenté quatre épisodes de confusion avec troubles de la mémoire à court terme, méningite fébrile, imagerie cérébrale normale, absence d'anticorps onconeuraux. L'imagerie montrait des adénopathies abdominales dont une biopsie affirmait la nature hodgkinienne. Un traitement par Bléomycine, Vincristine, Dexamethasone, radiothérapie entraîna la récupération des fonctions cognitives et la guérison de la maladie d'Hodgkin [29].

Enfin la présence dans le sérum et le LCR d'un anticorps dénommé anti Tr (anti mGluR1) [27] est signalée [28] chez vingt-huit patients dont vingt-cinq avaient une maladie d'Hodgkin, vingt-sept un syndrome cérébelleux paranéoplasique et un seul présentait le tableau possible d'une encéphalite limbique dont les détails ne sont pas indiqués. Les anticorps anti Tr disparurent après traitement de la maladie d'Hodgkin.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Broca P. — Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. *Revue d'Anthropologie*, 2e série, (1878) t.l, pp. 385-598.

[2] Corsellis J.A., Golberg G.J., Norton AR. — « Limbic encephalitis » and its association with carcinoma *Brain,* 1968, *91*, 481-96.

[3] Vincent A., Buckley C., Schott J.M. *et al.* — Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*, 2004, *127*, 701-12.

[4] Ances B.M., Vitaliani R., Taylor R.A. *et al.* — Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*, 2005, *128*, 1764-77.

[5] Dalmau J., Tuzun E., Wu Hai-Yan *et al.* — Paraneoplastic anti N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.*, 2007, *61*, 25-36.

[6] Graus F., Saiz A. — Limbic encephalitis. An expanding concept Neurology 2008, 70, 500-501.

[7] Brierley J.B., Corsellis J.A., Hierons R. *et al.* — Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic area. *Brain*, 1960, *83*, 358-68.

[8] Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. *et al.* — Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurgy Psychiatry*, 2004, *75*, 1135-40.

[9] Linke R., Schroeder M., Helmberger T. *et al.* — Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes : value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology*, 2004, *63*, 282-6.

[10] Rees J.H., Hain S.F., Johnson M.R. *et al.* — the role of (18F) fluoro-2-deoxyglucose-PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders, *Brain*, 2001, *124,* 2223-31.

[11] Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R. *et al.* — Paraneoplastic limbic encephalitis : neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*, 2000, *123,* 1481-94.

[12] Dalmau J., Rosenfeld M.R. — Paraneoplastic syndroms of the CNS. *Lancet Neurol.*, 2008, *7*, 327-340.

[13] Dalmau J., Graus F., Villarejo *et al.* — Clinical analysis anti Ma2 associated encephalitis. *Brain*, 2004, *127*, 1831-44.

[14] Dubas F., Gray F. Henin D. *et al.* — Polioencephalomyelites sub aigues sans cancer. *Rev. Neurol.*, (Paris) 1982, *138*, 743, 753.

[15] Serratrice G., Azulay J.P., Serratrice J. *et al.* — De la maladie de Morvan aux canalopathies potassiques. *Bull. Acad. Nat. Med.*, 2004,*188,* 233-245.

[16] Kleopa K.A., Elman L.B., Lang B. *et al.* — Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K+ channels : subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain*, 2006, *219*, 1570-84.

[17] Newsom-Davis J., Buckley C., Clover L. *et al.* — Autoimmune disorders of neuronal potassium channels. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2003, *998*, 202-10.

[18] Novillo-Lopez M.E.., Rossi J.E., Dalmau J. *et al.* — Treatment responsive subacute limbic encephalitis and NMDA receptor antibodies in a man. *Neurology*, 2008*, 70*, 728-729.

[19] Bien C.G. — Limbic encephalitis: extension of the diagnostic armamentarium. J. Neurol. Neuro. Surg. Psychatry, 2007, 78, 332-333.

[20] Bataller L., Kleopa K.A., WU G.F. *et al*. — Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients : immunophenotypes and outcomes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2007, *78* 381-5.

[21] Carr I. — The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet*, 1960, *1*, 844-5.

[22] Pelieger G., Posan E., Glaub D., Telek B., Rak K. — Hodgkin's disease and memory loss : another case of Ophelia syndrome. *Br. J. Hematol*., 1990, *74,* 232.

[23] Duykaerts C., Derouesné C., Signoret J.L., Gray F., Escourolle R., Castaigne P. — Bilateral and limited amygdalohippocampal lesions causing pure amnesic syndromee. *Ann. Neurol*., 1985, *18,* 314-9.

[24] Deodhare S., O'Connor P., Ghazarian D., Bilbao J.M. — Paraneoplastic limbic encephalitis in Hodgkin's disease. *Can. J. Neurol. Sci*., 1996, *23*, 138-40.

[25] Rosenbaum T., Gértner J., Körnholz D. *et al.* — Paraneoplastic limbic encephalitis in two teenage girls ; *Neuropediatrics*, 1998, *29*, 159-62.

[26] Bernard P., Vinzio S., Talarmin F., Kadouri A., Flocard F. — Encephalite limbique révélatrice d'une maladie d'Hodgkin. *Rev. Med. Intern*., 2003, *24*, 257-60.

[27] Graus F., Gultekin SH., Ferrer I. *et al.* — Localization of the neuronal antigens recognized bu anti Tr antibodies from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's desease in the rat nervous system. *Acta Neuropath*., 1998*, 96*, 1-7.

[28] Bernal F., Shams'Ili S., Rojas I. *et al*. — Anti Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology*, 2003, *60*, 230-234.

[29] Serratrice J., Benamri A., Bouabdallah R. *et al.* — Méningite et confusion fébrile à rechute : encéphalite limbique relevant une maladie d'Hodgkin Rev. Neurol., 2009, *165*, 76-80.

DISCUSSION

M. Jean-Jacques HAUW

Faut-il encore faire la distinction entre les encéphalites limbiques comportant des anticorps antirécepteurs de NMDA affectant habituellement les adultes et les encéphalites de Rasmussen de l'adulte comportant les mêmes récepteurs puisque les unes et les autres peuvent être bilatérales ?

Je n'ai pas l'expérience de l'encéphalite de Rassmussen de l'adulte et je ne connais que la référence de Takabashi *et al* (2005) et une remarque de Dalmau indiquant que les anticorps de l'encéphalite de Rassmussen ont une « faible spécificité » et sont détectables par immunoblot (à la différence des anti NR1/NR2).

M. Christian NEZELOF

L'auto-immunité hormonale est bien documentée. Et concernant l'immunité cellulaire, laquelle est souvent impliquée dans les réactions auto-immunitaires ?

On connaît en effet des réponses immunes dirigées par les lymphocytes T probablement contre les antigènes ciblés des anticorps accompagnant. Une auto-immunité due aux lymphocytes T a été observée dans le liquide céphalo-rachidien des patients avec anticorps anti Hu.

M. Bernard PESSAC

Les cellules affectées dans l'hippocampe sont-elles seulement des neurones ou également des cellules microgliales ?

L'immunothérapie est surtout représentée par l'utilisation d'immuno globulines par voie veineuse à doses élevées pendant des périodes de trois à quatre jours séparées par un à deux mois d'intervalle. Diverses modalités de chimiothérapie selon le type d'anticorps antineuraux, sont également utilisées dans le cancer. Quant aux cellules affectées dans l'hippocampe elles sont à la fois des cellules gliales et des neurones.

M. Bernard HILLEMAND

Les phénomènes pseudo-occlusifs évoqués dans certaines formes ne correspondraient-ils pas à des mégasplanchnies digestives fonctionnelles aiguës rentrant dans le cadre des perturbations digestives fonctionnelles neurogènes décrites par Pierre Hillemand. Le système limbique étant hautement impliqué dans le circuit de " récompense ", y a-t-il chez les patients dont l'état leur permettrait de les acquérir, des phénomènes d'addiction ?

La pseudo-obstruction digestive est un accident dont on parle peu mais qui est dramatique. Toute tentative d'alimentation est impossible par l'accumulation des aliments dans le tube digestif. Ce phénomène est parfois mal connu des gastro-entérologues qui, dans mon expérience préconisent des perfusions d'erythromycine. L'addiction peut concerner en effet le système limbique au sens large et chez l'animal par exemple on connaît les expériences d'autostimulation « de plaisir »

M. Géraud LASFARGUES

Quels sont les signes cliniques en faveur d'une atteinte limbique au cours des encéphalites l ?

Les signes cliniques évocateurs d'une encéphalite limbique sont la survenue aiguë ou sub-aiguë, en quelques jours ou quelques semaines d'altération de la mémoire à court terme, de crises d'épilepsie temporale, de troubles du sommeil, de troubles cognitifs. A ce noyau sémiologique s'ajoutent selon les cas des signes d'extension extra-limbique ayant pu faire qualifier certaines formes de syndromes « limbico-diencéphalo-mésencéphaliques » (avec anticorps anti Ta) ou encore de pseudo maladie de Devic (formes avec anticorps anti CRMP5) parmi plusieurs autres exemples.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1543-1550, séance du 4 novembre 2008

COMMUNICATION

Les paralysies périodiques : nouveaux aspects physiopathologiques

MOTS-CLÉS : MALADIES NEUROMUSCULAIRES. CANAUX IONIQUES

Periodic paralysis : new pathophysiological aspects

KEY-WORDS (Index medicus) : NEUROMUSCULAR DISEASES. ION CHANNELS

Bertrand FONTAINE *

RÉSUMÉ

Les paralysies périodiques sont des maladies caractérisées par des épisodes de déficit moteur survenant de façon concomitante à des variations du taux de potassium sanguin. Il est habituel de différencier les paralysies périodiques hypokaliémique, normokaliémique et hyperkaliémique. Ces maladies sont pour la plupart d'entre elles d'origine génétique, de mode de transmission autosomique dominant. Ces affections sont des canalopathies c'est-à-dire des maladies causées par des mutations de gènes codant pour les canaux ioniques. Les gènes en cause sont les canaux potassium, calcium et sodium. Les mutations dans les gènes des canaux potassium et calcium sont la cause de paralysies périodiques de même type (paralysie périodique hypokaliémique ou syndrome d'Andersen-Tawil). En revanche, des mutations distinctes du canal sodium sont responsables de toutes les formes de paralysie périodique (hypokaliémique, normokaliémique et hyperkaliémique). Les conséquences physiologiques des mutations ont été étudiées par les techniques de patch-clamp et l'électromyographie. Globalement, les mutations des canaux ioniques modifient le cycle d'excitabilité membranaire, causant une perte de fonctions (paralysie). L'électromyographie montre une bonne corrélation entre les symptômes et les paramètres physiologiques permettant d'établir une classification qui oriente le diagnostic moléculaire. La compréhension de la génétique et de la physiopathologie des paralysies périodiques a contribué à en améliorer le diagnostic et en rationaliser les traitements.

SUMMARY

Periodic paralyses are neuromuscular disorders characterized by attacks of muscle weakness coinciding with changes in blood potassium levels. They are thus classified as

* Coordonnateur Centre de référence des canalopathies musculaires, Fédération des maladies du système nerveux, INSERM, UMR 975, Université Pierre et Marie Curie, UMR S975, Groupe hospitalier Pitié- Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

Tirés à part : Professeur Bertrand FONTAINE, même adresse
Article reçu le 6 mai 2008, accepté le 30 juin 2008

hypokalaemic, normokalaemic or hyperkalaemic. Most forms are genetic, with autosomal dominant inheritance. These diseases are channelopathies, i.e. caused by mutations in ion channel genes. The culprit genes encode muscle sodium, calcium and potassium channels. Mutations in calcium or potassium channels cause periodic paralyses of the same type (hypokalaemic periodic paralysis or Andersen-Tawil Syndrome). In contrast, distinct mutations in the gene encoding the sodium channel can cause the entire range of periodic paralysis (hypokalaemic, normokalaemic or hyperkalaemic). The physiological consequences of mutations have been studied with patch-clamp techniques and electromyography. Generally speaking, mutations alter the excitability cycle of the muscle membrane, resulting in a loss of function (paralysis). Electromyographic studies have demonstrated a good correlation between symptoms and physiological parameters, giving rise to a classification that can help orient the molecular diagnosis. Work on the genetics and pathophysiology of periodic paralyses has helped to improve the diagnosis and management of these syndromes.

INTRODUCTION

Les paralysies périodiques sont connues depuis la fin du XIX^{e} siècle. Au début du XX^{e} siècle, elles ont été classées selon les variations du taux de potassium sanguin au cours des accès. Au cours des vingt dernières années, des progrès importants ont été effectués dans leur compréhension physiopathologique, les faisant entrer dans le cadre plus général des canalopathies.

LA PARALYSIE PERIODIQUE HYPOKALIÉMIQUE (HYPOPP)

L'hypoPP est caractérisée par des accès épisodiques de déficit moteur accompagnés d'une décroissance du taux de potassium sanguin [1]. Cette affection a été décrite à la fin du XIX^{e} et les modifications taux de potassium au cours des accès ont été rapportées au début du XX^{e} siècle. Elle est aussi connue sous le nom de maladie de Westphal, faisant ainsi référence aux observations initiales. Il existe deux formes d'hypoPP. La première est associée à une hyperthyroïdie (paralysie périodique hypokaliémique thyrotoxique) et la seconde est d'origine génétique. Nous ne traiterons que des formes génétiques de la maladie. L'hpoPP est une maladie monogénique de mode de transmission autosomique dominant. Certains cas se présentent cependant de façon sporadique en raison de la pénétrance incomplète de la maladie, surtout chez les femmes. La maladie débute au cours de la seconde décennie. Les accès sont plus fréquents dans la première moitié de la vie, puis leur fréquence diminue Les épisodes de déficit musculaire intéressent en général les quatre membres. Ils sont en général provoqués par l'exercice musculaire intense ou un repas riche en hydrates de carbone. Le déficit musculaire disparaît spontanément en quelques heures. Certains patients développent dans la seconde moitié de leur vie un déficit moteur permanent en rapport avec une myopathie. Le mécanisme de cette myopathie est inconnu. Les marqueurs neuropathologiques sont les vacuoles et les agrégats tubulaires. Il n'y a pas de corrélation entre le nombre des épisodes de paralysie périodique et la survenue de la myopathie.

Les études physiologiques portant sur des fibres musculaires de patients ont montré qu'en diminuant la concentration du potassium extracellulaire, il était possible de dépolariser les cellules musculaires [2]. Ceci suggérait le rôle d'un canal ionique. La démonstration que l'hypoPP est une canalopathie a été apportée par la combinaison d'études de liaison génétique et de mutations. Le premier gène identifié a été le canal calcium musculaire [3-5]. Ce gène code pour une protéine composée de quatre domaines trans-membranaires, chacun de ces domaines étant composé de six segments trans-membranaires, comme eux. Les mutations affectent le segment S4. Ce segment est formé d'alternances d'un acide aminé chargé positivement et de deux acides aminés hydrophobes. Il confère au canal sa sensibilité aux changements de potentiels de la membrane musculaire. Les mutations touchent les acides aminés positifs (arginines). Le second gène impliqué est le canal sodium musculaire. Le canal sodium à la même structure que le canal calcium musculaire car ces deux canaux appartiennent en effet à la même famille de gènes. Les mutations touchent des acides aminés similaires.

Le mécanisme des accès de paralysie périodique reste encore imparfaitement compris. Les études d'expression *in vitro* ont montré une perte de fonction : diminution du courant calcique ou diminution de la disponibilité des canaux sodium [6-8].

LA PARALYSIE PÉRIODIQUE HYPERKALIÉMIQUE (HYPERPP)

L'hyperPP est définie par la survenue d'accès de déficit musculaire accompagnés d'une augmentation du taux de potassium sanguin. Elle a été décrite pour la première fois par Tyler aux USA, et par Gamstorp en Europe dans la seconde moitié du XX^{e} siècle. Les accès de paralysie sont en général moins importants, mais plus fréquents, que dans l'hypoPP. La maladie est de mode de transmission autosomique dominant, la pénétrance étant incomplète et l'expressivité moindre chez les femmes que chez les hommes. L'âge de début est en général au cours de la première décennie. Comme dans l'hypoPP, les accès sont plus fréquents au cours de la première partie de la vie. Il peut se développer, plus tardivement, une myopathie de même type que celles observée dans l'hypoPP. A la différence de l'hypoPP, on peut observer une myotonie (difficulté à la décontraction musculaire) qui s'associe aux accès de paralysie.

L'hyperPP est la première maladie pour laquelle le défaut d'un canal ionique dépendant du voltage a été mis en évidence. Les études physiologiques avaient montré l'existence d'un courant sodique anormal [9]. Les études de liaison génétique et de recherche de mutations ont permis de montrer que le gène en cause était le canal sodium musculaire[10-12]. Les mutations qui sont responsables de l'hyperPP sont différentes de celles qui causent l'hypoPP. Des études d'expression *in vitro* ont montré que les mutations modifient les paramètres biophysiques du canal, agissant principalement sur sa fermeture (inactivation) [13].

AUTRES TYPES DE PARALYSIE PÉRIODIQUE

L'existence de la paralysie périodique normokaliémique a été discutée car environ 50 % des patients porteurs de mutations du canal sodium causant l'hyperPP ne présentent pas de variations mesurables du potassium sanguin au cours des accès. Les études de cohortes ont permis de décrire une forme rare de paralysie périodique causée par une mutation au codon 675 [14]. Cette paralysie périodique normokaliémique est inhabituelle car elle s'accompagne d'accès hypokaliémiques provoqués par l'ingestion de corticostéroïdes ou l'hyperthyroidie. Des cas d'association des différents types de paralysie périodique et de myotonie ont aussi été rapportés. Enfin, on connait une forme particulière de paralysie périodique, le syndrome d'Andersen-Tawil qui est dû à des mutations d'un canal potassium. Cette forme particulière de paralysie périodique comprend aussi des troubles du rythme cardiaque et des anomalies morphologiques de la tête, des mains et des pieds.

ÉTUDES PHYSIOLOGIQUES DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE PARALYSIE PÉRIODIQUE

Les conséquences fonctionnelles des mutations des canaux ioniques sur l'excitabilité de la membrane musculaire peuvent être étudiées par l'électromyographie. Au cours des accès de paralysie, la membrane musculaire est dépolarisée et incapable de répondre à la stimulation électrique. Entre les accès, l'activité de la membrane musculaire est normale. Car les accès de faiblesse musculaire peuvent être provoqués par l'exercice musculaire, il a été proposé d'utiliser cela comme test [15]. On enregistre alors l'ensemble des potentiels d'action et son aspect change lors de l'exercice musculaire. Un certain nombre de patients portant des mutations bien caractérisées ont été étudiés de cette façon. Il a pu être mis en évidence des configurations caractéristiques du type de paralysie périodique (hypoPP ou hyperPP). L'électromyographie permet d'améliorer la rentabilité et de faciliter le diagnostic moléculaire des patients.

TRAITEMENT DE LA PARALYSIE PÉRIODIQUE

Les patients apprennent à diminuer le nombre d'accès grâce à un équilibre de leur alimentation : dans l'hyperPP, il faut éviter le jeûne, et dans l'hypoPP, les repas riches en hydrates de carbone. Un exercice musculaire régulier apporte aussi un effet bénéfique en abrégeant la durée des crises Dans le cas de l'hypoPP, l'utilisation de chlorure de potassium permet de réduire la durée et l'intensité des accès. Fondé sur le fait que les diurétiques diminuent la kaliémie, l'acétazolamide a été essayé avec succès dans l'hyperPP. Une erreur diagnostique a permis d'établir son efficacité dans les hypoPP. Le mécanisme d'action est probablement complexe, agissant de façon

globale sur la biophysique des canaux en acidifiant le compartiment intracellulaire, mais aussi en modulant l'expression des canaux potassium, comme cela a été démontré pour l'hypoPP. L'efficacité de ce traitement sur la myopathie n'est pas encore établie et elle fait l'objet d'un essai thérapeutique. De façon paradoxale, certains patients sont aggravés par l'usage de l'acétzolamide. C'est en particulier vrai pour ceux qui présentent une mutation du canal sodium associé à l'hypoPP.

Il y a eu quelques discussions sur l'association de l'hyperthermie maligne et de la paralysie périodique. On sait aujourd'hui qu'il s'agit de maladies différentes, même si les canaux ioniques en cause peuvent être identiques comme dans le cas du canal calcium. Il y a des précautions à prendre en cas d'anesthésie : éviter une perfusion intraveineuse dans l'hypoPP et surveiller la température des fluides ou les concentrations ioniques dans tous les cas.

CONCLUSION

Au cours des vingt dernières années, la combinaison d'une approche associant la physiologie, la génétique et la biologie moléculaire a permis de fortement accroître notre savoir à propos des paralysies périodiques. Une des premières conséquences de ces découvertes est de pouvoir diagnostiquer plus efficacement ces maladies dont la fréquence est probablement sous-estimée. En absence d'histoire familiale (cas sporadique), ces maladies de manifestation épisodique sont de diagnostic difficile. La séquence que doit utiliser le clinicien pour conduire à un diagnostic précis est — l'analyse clinique, — l'analyse physiologique en utilisant les épreuves d'effort et — le diagnostic moléculaire. C'est cette démarche méticuleuse qui permet un diagnostic de certitude et un choix thérapeutique éclairé par la physiothologie.

Des questions de recherche fondamentale restent non résolues : il reste par exemple encore des progrès à faire dans la compréhension du lien qui existe entre une mutation d'un canal ionique et la myopathie. La paralysie périodique est peut-être un bon modèle pour comprendre le lien entre canal ionique et mort cellulaire. Les paralysies périodiques sont des maladies rares et les progrès, notamment au niveau thérapeutique, ne pourront se faire que dans le cadre de centres de référence et de collaborations internationales.

REMERCIEMENTS

Je remercie Emmanuel Fournier, Damien Sternberg, Nacira Tabti, Lucette Lacomblez, Savine Vicart et Marianne Arzel-Hézode pour leur contribution active au travail du groupe. Je remercie les membres de Résocanaux pour les collaborations et discussions (Drs and Prs Bassez, Bourdain, Calvas, Chapon, Desnuelle, Eymard, Ferrer, Furby, Gouider, Kuntzer, Labarre-Vila, Lacour, Laforet, Lagueny, Magy, Nicole, Penisson-Besnier, Pereon, Pouget, Sacconi, Tranchant, Vallat, Vermersch, Verschueren, Vial). Le travail est soutenu par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-Programme Maladies

Rares), l'Association Française contre les Myopathies (AFM) et l'Institut National de la Recherche Médicale (INSERM).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Fontaine B., Fournier E., Sternberg D., Vicart S., Tabti N. — Hypokalemic periodic paralysis: a model for a clinical and research approach to a rare disorder. *Neurotherapeutics,* 2007, *4*, 225-232.

[2] Rudel R., Lehmann-Horn F., Ricker K., Kuther G. — Hypokalemic periodic paralysis: *in vitro* investigation of muscle fiber membrane parameters. *Muscle Nerve,* 1984, *7*, 110-120.

[3] Fontaine B., Vale-Santos J., Jurkat-Rott K. *et al.* — Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31-32 in three European families. *Nat. Genet.,* 1994, *6*, 267-272.

[4] Jurkat-Rott K., Lehmann-Horn F., Elbaz A. *et al.* — A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum. Mol. Genet.,* 1994, *3*, 1415-1419.

[5] Ptacek L.J., Tawil R., Griggs R.C. *et al.* — Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell,* 1994, *77*, 863-868.

[6] Jurkat-Rott K., Mitrovic N., Hang C. *et al.* — Voltage-sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. *Proc. Natl. Acad. Sci., U S A* 2000, *97*, 9549-9554.

[7] Lapie P., Goudet C., Nargeot J., Fontaine B., Lory P. — Electrophysiological properties of the hypokalaemic periodic paralysis mutation (R528H) of the skeletal muscle alpha 1s subunit as expressed in mouse L cells. *FEBS Lett.,* 1996, *382*, 244-248.

[8] Morrill J.A., Cannon S.C. — Effects of mutations causing hypokalaemic periodic paralysis on the skeletal muscle L-type Ca2+ channel expressed in Xenopus laevis oocytes. *J. Physiol.,* 1999, 520 Pt 2, 321-336.

[9] Lehmann-Horn F., Rudel R., Ricker K. — Membrane defects in paramyotonia congenita (Eulenburg). *Muscle Nerve,*1987, *10*, 633-641.

[10] Fontaine B., Khurana T.S., Hoffman E.P. *et al.* — Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel alpha-subunit gene. *Science,* 1990, *250*, 1000-1002.

[11] Ptacek L.J., George A.L. JR., Griggs R.C. *et al.* — Identification of a mutation in the gene causing hyperkalemic periodic paralysis. *Cell,*1991, 67, 1021-1027.

[12] Rojas C.V., Wang J.Z., Schwartz L.S., Hoffman E.P., Powell B.R., Brown R.H. Jr. — A Met-to-Val mutation in the skeletal muscle Na+ channel alpha-subunit in hyperkalaemic periodic paralysis. *Nature,* 1991, *354*, 387-389.

[13] Ruff R.L. — Slow inactivation: slow but not dull. *Neurology,* 2008, *70*, 746-747.

[14] Vicart S., Sternberg D., Fournier E. *et al.* — New mutations of SCN4A cause a potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis. *Neurology,* 2004.

[15] Fournier E., Arzel M., Sternberg D. *et al.* — Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann. Neurol.,* 2004, *56*, 650-661.

DISCUSSION

M. Pierre GODEAU

Vous avez signalé la possibilité de paralysies périodiques hypokaliémiques dans l'hyperthyroïdie. N'est-ce pas préférentiellement observé dans les populations du Sud Est asiatique? Y a-t-il une anomalie génétique identifiée ?

La paralysie périodique hypokaliémique thyrotoxique a pour particularité de ne survenir que lors de l'hyperthyroïdie et de guérir avec le traitement de celle-ci. Elle est plus fréquente dans la population asiatique, mais s'observe aussi dans toutes les populations. Elle prédomine chez l'homme. La plupart des cas sont sporadiques, mais il existe aussi des formes familiales. L'origine génétique est probable, et fait aujourd'hui l'objet de recherches très actives.

M. Jean-Jacques HAUW

Les canalopathies, potassiques et calciques, s'expriment le plus souvent dans le muscle strié, squelettique ou cardiaque. S'expriment-elles dans d'autres tissus, notamment musculaires lisses ?

Les canaux ioniques ont une expression qui est en général spécifique d'un tissu car celle-ci est sous le contrôle de promoteurs particuliers. Cependant, cette expression spécifique d'un tissu n'explique pas l'ensemble des signes cliniques, pour le système nerveux par exemple. Ainsi, même si les canaux ioniques s'expriment dans l'ensemble des neurones, ce n'est qu'un certain nombre d'entre eux qui dysfonctionnent et causent les symptômes observés chez les patients. Les raisons qui conduisent un groupe de neurones à dysfonctionner, ne sont pas connues.

Mr Alain LARCAN

Il y a un certain nombre d'années on distinguait les paralysies périodiques de type Westphal, hypokaliémiques, héréditaires ou acquises (hyperthyroïdie) l'adynamie épisodique héréditaire de type Garmstorp, hyperkaliémique, dont il existe une famille lorraine dans la région de Thionville et la paralysie périodique normokaliémique, sensible au sodium, décrite par Poskanzer et Kerr. Comment ces phénotypes différents sont-ils reliés aux canalopathies (des canaux K, Na, et Ca)? J'ajoute que pour les anomalies cardiaques, à côté des troubles de la repolarisation, il peut exister en effet des rythmes ectopiques, liés aux post-potentiels. On savait bien qu'à côté du potassium et du gradient potassique, il fallait compter avec le sodium et on avait noté un hyper fonctionnement surrénalien dans les paralysies de type Westphal et un hypo fonctionnement dans celles de type Garmstorp. Tous ces détails avaient été consignés dans deux thèses parisiennes, celle de Bernard, inspirée par Coirault au Val-de-Grâce et celle de Tournilhac, inspirée par Maurice Goulon. Enfin quelle place reste-t-il à l'acétazolamine (Diamox) dans la prévention des crises?

La classification traditionnelle des paralysies périodiques en formes hypokaliémique et hyperkaliémique reste d'actualité. Il y a cependant aujourd'hui quelques formes mixtes qui ont été décrites. Les variations du taux de potassium sanguin pouvant rester dans les

limites de la normale au cours des accès de paralysie périodique hyperkaliémique, la question de l'existence des paralysies périodiques normokaliémiques a été posée. Leur existence est aujourd'hui démontrée par la description d'une famille atteinte de paralysie périodique normokaliémique et caractérisée au plan moléculaire par notre équipe. Ce qui a changé est l'introduction de l'électromyographie et de la biologie moléculaire dans la diagnostic et la classification des paralysies périodiques. On sait aujourd'hui que les paralysies périodiques sont causées par des mutations de gènes à expression strictement musculaire (gènes codants pour les formes musculaires des canaux sodique et calcique). La famille lorraine à laquelle vous faites référence est porteuse de la mutation T704M du canal sodium musculaire SCN4A. On considère que les réactions homéostasiques observées sont secondaires aux flux ioniques musculaires. L'acétazolamide reste un des traitements de référence des paralysies périodiques. Son action thérapeutique n'est pas due à son action sur l'excrétion rénale des ions, mais à un effet modulateur du fonctionnement des canaux ioniques musculaires.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1551-1557, séance du 4 novembre 2008

COMMUNICATION

Une nouvelle forme de paralysie périodique : le syndrome d'Andersen-Tawil

MOTS-CLÉS : MALADIES NEUROMUSCULAIRES. CANAUX IONIQUES

A new type of periodic paralysis : Andersen-Tawil syndrom

KEY-WORDS (Index medicus) : NEUROMUSCULAR DISEASES. ION CHANNELS

Jean POUGET *

RÉSUMÉ

Le syndrome décrit par Andersen puis par Tawil comporte une triade clinique associant une paralysie périodique, une dysrythmie cardiaque et des troubles développementaux aboutissant à un syndrome dysmorphique souvent mineur mais évocateur. Il s'agit d'une canalopathie potassium par mutation du gène du canal KCJN2, codant pour la protéine Kir 2.1. Les manifestations musculaires du syndrome d'Andersen sont constituées essentiellement d'une paralysie périodique le plus souvent hypokaliémique. La biopsie musculaire montre des agrégats tubulaires mais elle peut être normale comme dans notre observation. Les manifestations cardiaques du syndrome d'Andersen-Tawil sont constitués de manière variable d'un syndrome du QT long, de contractions ventriculaires prématurées, d'ectopie ventriculaire complexe, de tachycardie ventriculaire polymorphe ou bidirectionnelle. L'imipramine a eu une certaine efficacité sur l'arythmie dans notre observation. Les traits dysmorphiques, le plus souvent discrets, sont importants à rechercher pour parvenir au diagnostic de syndrome d'Andersen-Tawil. Ces signes mineurs peuvent être facilement ignorés si leur recherche n'est pas systématique. L'expressivité clinique est variable y compris au niveau intra-familial. Depuis l'identification génétique de la mutation du gène KCNJ2, l'hétérogénéité génétique a été démontrée. Les familles non porteuses de la mutation sont phénotypiquement sans différence avec celles porteuses de la mutation. Le gène KCNJ2 est responsable de la sous-unité protéique Kir 2.1 qui est essentielle pour générer un courant entrant rectifiant. Fonctionnellement elle joue un rôle dans la stabilisation du potentiel de membrane et dans la repolarisation tardive du potentiel d'action cardiaque. Plusieurs travaux ont montré que la mutation exerçait un effet dominant-négatif sur la fonction de ce canal potassium.

* Centre de Référence des maladies neuromusculaires et de la SLA, Hôpital de La Timone, 264, rue Saint-Pierre — Marseille.

Tirés à part : Professeur Jean POUGET, même adresse
Texte reçu le 21 octobre 2008, accepté le 3 novembre 2008

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1551-1557, séance du 4 novembre 2008

SUMMARY

Andersen-Tawil syndrome includes a clinical triad consisting of periodic paralysis, cardiac arrhythmia, and usually mild but diagnostically useful dysmorphic features. This potassium channelopathy is due to mutation of the KCJN2 gene encoding the protein Kir 2.1. The main muscular manifestation is periodic paralysis, usually of the hypokalemic type. Muscle biopsy may reveal tubular aggregates or be normal, as in our patient. Cardiac manifestations are variable and may include a long QT syndrome, premature ventricular contractions, complex ventricular ectopy, and polymorphic or bidirectional ventricular tachycardia. Imipramine therapy had a positive effect on arrhythmia in our patient. Dysmorphic features provide a diagnostic clue but may be difficult to identify and should thus be methodically sought. Clinical expression is variable, even within the same family. Since the culprit gene KCJN2 was identified, locus heterogeneity has been shown in Andersen-Tawil syndrome. Kindreds without KCNJ2 mutations are clinically indistinguishable from those with mutations. Kir2.1 is an inward rectifier K^+ channel with important roles in maintaining membrane potential and during the terminal phase of cardiac action potential repolarization. Several studies show a dominant negative effect of KCNJ2 mutation on Kir 2.1 channel function.

INTRODUCTION

Le syndrome décrit par Andersen [2] comporte une triade clinique associant une paralysie périodique, une dysrythmie cardiaque et des troubles développementaux aboutissant à un syndrome dysmorphique souvent mineur mais évocateur. Cette triade symptomatique est quelquefois méconnue devant un tableau de paralysie périodique. Elle est pourtant importante à reconnaître puisque si l'atteinte cardiaque est rare au cours des autres canalopathies musculaires elle doit être cependant évoquée dans ce cadre nosologique, recherchée et traitée car potentiellement grave. Les travaux de Tawil, Sansone, Tristani-Firouzi [10-12] ont permis de préciser le phénotype de ce syndrome en réunissant une casuistique importante et la dénomination de syndrome d'Andersen-Tawil a été proposée afin de reconnaître la contribution de cet auteur. L'identification génétique a été réalisée par Plaster [8]. Il s'agit d'une canalopathie, originale dans le cadre des paralysies périodiques puisqu'il s'agit d'une canalopathie potassium, par mutation du gène du canal KCJN2, codant pour la protéine Kir 2.1. Les travaux les plus récents ont étudié les relations potentielles existant entre le génotype et l'expression phénotypique. A propos d'un cas familial, nous reprendrons les principaux aspects phénotypiques et génotypiques du syndrome d'Andersen.

Les manifestations musculaires du syndrome d'Andersen-Tawil

Elles sont constituées essentiellement d'une paralysie périodique sensible au potassium qui n'est jamais associée à une myotonie. Le début se manifeste habituellement

dans l'enfance entre 4 et 18 ans. Tristani-Firouzi *et al.* (2002) notent que la présence d'une paralysie périodique n'est pas constante mais apparaît chez 64 % des patients présentant une mutation du gène du canal KCJN2. Elle est le plus souvent hypokaliémique (55 % des cas) mais peut également être hyperkaliémique (22 % des cas) ou normokaliémique (10 % des cas). La variation de kaliémie observée pendant les poussées paralytiques n'a donc pas de valeur définitive. Il est important de prendre en compte que les épreuves de provocation des crises basées sur l'induction de perturbation potassique sont tout à fait contre indiquées dans le syndrome d'Andersen étant donné que la perturbation potassique peut engendrer une dysrythmie cardiaque grave. Ceci est un argument supplémentaire pour soigneusement éliminer un syndrome d'Andersen devant toute paralysie périodique. Les épisodes paralytiques ne sont pas déclenchés par l'ingestion de sucres et ne paraissent pas avoir de facteur déclenchant particulier. La biopsie musculaire montre des agrégats tubulaires dans ses aspects les plus typiques mais elle peut être normale ou révéler des anomalies myopathiques minimes. L'évolution musculaire clinique est peu rapportée dans la littérature mais un certain degré de déficit musculaire permanent de la ceinture pelvienne correspondant à un déficit myopathique tardif est possible comme dans les autres types de paralysie périodique. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent avoir, comme dans les autres types de paralysie périodique, un effet sur la fréquence des crises ou leur sévérité.

Les manifestations cardiaques du syndrome d'Andersen-Tawil

Elles sont constitués de manière variable d'un syndrome du QT long, de contractions ventriculaires prématurées, d'ectopie ventriculaire complexe (bigéminisme, deux ou plus de deux contractions ventriculaires prématurées consécutives), de tachycardie ventriculaire polymorphe ou bidirectionnelle. Dans la série de Tristani-Firouzi [12], un QT long est noté dans 71 % des cas et une arythmie ventriculaire chez 88 % des sujets atteints (17 cas) et 64 % chez les porteurs de la mutation (36 cas). Deux sujets présentèrent des arrêts cardiaques non mortels avec torsades de pointe et quatre sujets des épisodes de syncope. La présence d'une onde U était fréquemment notée dans les dérivations antérieures sans que l'on ait connaissance d'une hypokaliémie associée. L'utilisation d'anti-rythmiques est limitée car l'arythmie cardiaque y est souvent non sensible [11] et ces agents peuvent aggraver la fonction musculaire. L'imipramine utilisée par Gould [5] a eu une certaine efficacité dans notre observation. Une amélioration a été rapportée dans un cas d'utilisation conjointe d'amiodarone et d'acétazolamide, à la fois sur les manifestations cardiaques et musculaires [6].

Les trais dysmorphiques du syndrome d'Andersen-Tawil

Ils attestent d'un trouble développemental. Le plus souvent discrets, ils sont importants à rechercher pour parvenir au diagnostic de syndrome d'Andersen, soit chez le patient atteint de paralysie périodique et/ou de dysrythmie cardiaque soit chez les

autres membres de la famille, si l'on prend en compte l'expressivité variable potentielle. Sur les trente-six sujets porteurs de la mutation KCJN2, Tristani-Firouzi [12] retrouve au moins deux traits dysmorphiques chez 78 % des patients : implantation basse des oreilles (39 %), hypertélorisme (36 %), micognathie (44 %), clinodactylie (64 %), syndactylie (11 %), fente palatine (8 %), scoliose (11 %). Ces signes mineurs peuvent être facilement ignorés si leur recherche n'est pas systématique. Cette même notion peut être appliquée dans les cas de dysrythmie ventriculaire sans notion claire de paralysie périodique.

Hétérogénéité phénotypique et génétique

Depuis l'identification génétique de la mutation du gène KCNJ2 par Plaster [8], l'hétérogénéité génétique a été démontrée. Ainsi Tristani-Firouzi [12] retrouve une mutation de KCNJ2 dans dix-sept des vingt-cinq familles présentant un syndrome d'Andersen soit dans 68 % des familles. Les familles non porteuses de la mutation étaient phénotypiquement sans différence avec celles porteuses de la mutation. L'expressivité clinique était variable y compris au niveau intra-familial. La triade complète était présente chez 58 % seulement des sujets mais 81 % présentaient au moins deux éléments de la triade. Les anomalies de la biopsie musculaire ne sont pas constantes y compris au cours de l'évolution et ne peuvent pas être utilisées comme marqueur phénotypique. Dans une grande famille de quarante et un membres porteurs d'une mutation faux-sens (R67W) du gène KCNJ2 rapportée par Andelfinger [1]. L'expressivité apparaît variable et liée au sexe. Par ailleurs le syndrome dysmorphique inclut des traits déjà décrits du syndrome d'Andersen mais aussi une dysplasie rénale et des malformations cardio-vasculaires (valve aortique bicuspide, coarctation de l'aorte, sténose valvulaire pulmonaire).

Aspects physiopathologiques

Le gène KCNJ2 est responsable de la sous-unité protéique Kir 2.1 qui est essentielle pour générer un courant entrant rectifiant. Cette protéine est exprimée à un haut niveau dans les myocytes cardiaques, musculaires et dans le tissu neural. Fonctionnellement elle joue un rôle dans la stabilisation du potentiel de membrane et dans la repolarisation tardive du potentiel d'action cardiaque. Plusieurs travaux ont montré que la mutation exerçait un effet dominant-négatif sur la fonction du canal en utilisant différents supports : simulation sur un modèle théorique de myocyte ventriculaire de lapin [12], ovocyte de xénopes mutés [9], myocyte ventriculaire de cobaye transgénique, cellules rénales embryonnaires humaines transgéniques [3]. Lopes [7] montre que les mutations de KCNJ2 provoquent une diminution de l'intensité des interactions du canal avec le phosphatidylinositol 4,5-biphosphate (PIP2) et proposent ce mécanisme comme élément physiopathologique du syndrome d'Andersen. Reprenant l'étude génétique de vingt-neuf familles présentant une mutation, Donaldson [4] montre que la mutation intéresse les résidus liés à

PIP-2 dans 62 % des cas et qu'il n'existe aucune différence phénotypique entre les familles présentant une mutation liée à PIP-2 et les autres. Si l'anomalie des interactions avec PIP-2 représente un mécanisme physiopathologique imporatn puisque présent dans deux-tiers des mutations, elle ne représente pas le mécanisme unique de la dysfonction. De même les mécanismes d'action de cette canalopathie sur le syndrome dysmorphique restent à déterminer.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Andelfinger G., Tapper A.R., Welch R.C., Vanoye C.G., George A.L. J.R., Benson D.W. — KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002, *71*, 663-668.

[2] Andersen E.D., Krasilnikoff P.A., Overvad H. — Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome? *Acta Paediatr. Scand.,* 1971, *60*, 559-564.

[3] Bendahhou S., Donaldson M.R., Plaster N.M., Ttristani-Firouzi M., Fu Y.H., Ptacel L.J. — Defective potassium channel Kir2.1 trafficking underlies Andersen-Tawil syndrome, 2003, *J. Biol. Chem.,* 2003, *278(51)*, 51779-85.

[4] Donaldson M.R., Jensen J.L., Tristani-Firouzi M., Tawil R., Bendahhou S., Suarez W.A., Cobo A.M., Poza J.J., Behr E., Wagstaff J., Szepetowski P., Pereira S., Mozaffar T., Escolar D.M., Fu Y.H., Ptacel L.J. — PIP2 binding residues of Kir2.1 are common targets of mutations causing Andersen syndrome. *Neurology,* 2003*, 60*, 1811-1816.

[5] Gould R.J., Steeg C.N., Eastwood A.B., Penn A.S., Rowland L.P., De Vivo D.C. — Potentially fatal cardiac dysrhythmia and hyperkalemic periodic paralysis. *Neurology*, 1985, *35(8)*, 1208-12.

[6] Junker J., Haverkamp W., Schulze-Bahr E., Eckardt L., Paulus W., Kiefer R. — Amiodarone and acetazolamide for the treatment of genetically confirmed severe Andersen syndrome. *Neurology*, 2002, *59*, 466.

[7] Lopes C.M., Zhang H., Rohacs T., Jin T., Yang J., Logothetis D.E. — Alterations in conserved Kir channel-PIP_2 interactions underlie channelopathies. *Neuron, 34*, 933-944.

[8] Plaster N.M., Tawil R., Tristani-Firouzi M., Canun S., Bendahhou S., Tsunoda A., Donaldson M.R., Iannaccone S.T., Brunt E., Barohn R., Clark J., Deymeer F., George AL J.R., Fish F.A., Hahn A., Nitu A., Ozdemir C., Serdaroglu P., Subramony S.H., Wolfe G., Fu Y.H., Ptacek L.J. — Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell,* 2001, *105*, 511-519.

[9] Preisig-Muller R., Schlichthorl G., Goerge T., Heinen S., Bruggemann A., Rajan S., Derst C., Veh R.W., Daut J. — Heteromerization of Kir2.x potassium channels contributes to the phenotype of Andersen's syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 2002, *99*, 7774-7779.

[10] Sansone V., Griggs R.C., Meola G., Ptacek L.J., Barohn R., Iannaccone S., Bryan W., Baker N., Janas S.J., Scott W., Ririe D., Tawil R. — Andersen's syndrome: a distinct periodic paralysis. *Ann. Neurol.*, 1997*, 42*, 305-312.

[11] Tawil R., Ptacek L.J., Pavlakis S.G., Devivo D.C., Penn A.S., Ozdemir C., Griggs R.C. — Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann. Neurol.,* 1994, *35*, 326-330.

[12] Tristani-Firouzi M., Jensen J.L., Donaldson M.R., Sansone V., Meola G., Hahn A., Bendahhou S., Kwiecinski H., Fidzianska A., Plaster N., Fu Y.H., Ptacek L.J., Tawil R. — Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J. Clin. Invest.,* 2002, *110*, 381-388.

DISCUSSION

M. André VACHERON

Quelle est la prévalence des troubles rythmiques dans le syndrome d'Andersen Tawil ? Je pense que les tachycardies ventriculaires sévères pouvant dégénérer en fibrillation ventriculaire sont l'indication à l'implantation d'un défibrillateur.

La prévalence des troubles du rythme est élevée, atteignant dans les séries 60 à 90 % des cas selon la forme de troubles rythmiques. Il est certain que ces troubles rythmiques sont potentiellement mortels et la prise en charge fait actuellement appel au défibrillateur implantable.

M. Charles MENKÈS

A-t-on recherché systématiquement des dysmorphies dans les familles des malades ? Quel est le lien avec la canalopathie ?

Les traits dysmorphiques doivent être systématiquement recherchés chez un patient atteint de paralysie périodique, de même que les troubles du rythme cardiaque si l'on veut parvenir au diagnostic : en effet, comme je l'ai mentionné, la triade syndromique est rarement au complet. Chez certains membres atteints dans une famille, l'expression phénotypique peut se limiter à des traits dysmorphiques et se complètera plus tard par des manifestations cardiaques et/ou musculaires. La question d'un lien entre la canalopathie et le syndrome dysmorphique demeure entière. On comprend évidemment beaucoup plus facilement le lien physiopathologique avec les troubles de l'excitabilité membranaire du muscle ou du cœur.

M. Pierre GODEAU

A-t-on observé dans cette affectation des surdités ou hypocousies congénitales comme ceci a été observé dans d'autres cas de QT long congénital ?

La présence de surdités ou d'hypoacousies congénitales n'est pas mentionnée comme un trait phénotypique dans les familles de syndrome d'Andersen-Tawil.

M. Jean-Jacques HAUW

Les canalopathies s'expriment parfois par des hyperkaliémies et des hypokaliémies dans les mêmes familles. Est-ce vrai ? Si cela est le cas, quelle en est l'explication ?

Même si la classification initiale entre paralysies périodiques hyperkaliémique et hypokaliémique a permis de montrer qu'elles relevaient d'anomalies génétiques différentes, il

est certain que la variation de la kaliémie n'est qu'un reflet indirect, et donc infidèle, des troubles de l'excitabilité membranaire. C'est donc la limite de cette classification qui doit faire appel sur le plan nosologique plutôt aux canaux ioniques génétiquement déficients. Il s'agit dans les formes classiques le plus souvent des canaux calcium et sodium. Ce n'est que dans la forme rare du syndrome d'Andersen-Tawil qu'il s'agit d'un canal potassique. La variation de la kaliémie, reflet indirect du fonctionnement canalaire, permet d'expliquer les constatations différentes que l'on peut quelquefois observer dans la même famille.

M. François-Bernard MICHEL

Pouvez-vous nous préciser le traitement des accès de faiblesse musculaire et le pronostic à long terme vers la chronicité ?

Les accès de paralysie périodique peuvent être pris en charge en essayant de rétablir la kaliémie et on observe également un effet partiellement préventif des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique comme dans les autres formes de paralysie périodique. L'évolution à long terme peut s'exprimer par un déficit myopathique d'intensité modérée.

M. Jean-Étienne TOUZE

Avez-vous recours à l'étude de la variabilité du QT au cours du nycthémère par examen Holter pour dépister les formes cardiaques asymptomatiques du syndrome d'Andersen-Tawil ?

Il s'agit d'une suggestion très intéressante qui mériterait d'être menée mais, à ma connaissance, ce type d'étude n'a pas été conduit dans le syndrome d'Andersen-Tawil.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1559-1574, séance du 18 novembre 2008

COMMUNICATION

Apport de l'IRM et du scanner fœtal dans le diagnostic des malformations fœtales

MOTS-CLÉS : MALADIES FŒTALES. MALFORMATIONS ET MALADIES CONGENITALES, HÉRÉDITAIRES ET NÉONATALES. TECHNIQUE D'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE. TOMOGRAPHIE. TOMODENSITOMÉTRIE SPIRALÉE À FAISCEAU CONIQUE

MRI and fetal MDCT in the diagnosis of fetal malformations

KEY-WORDS (Index medicus) : FETAL DISEASES. CONGENITAL, HEREDITARY AND NEONATAL DISEASES AND ABNORMALITIES. MAGNETIC RESONANCE IMAGING. TOMOGRAPHY. SPIRAL CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY

Francis BRUNELLE *, Pascale SONIGO, Nathalie BODDAERT, Alexandra BENACHI, Yves DUMEZ

RÉSUMÉ

Dans les dernières années l'imagerie anténatale a bénéficié des progrès réalisés dans les autres domaines de l'imagerie. L'échographie reste la technique de référence pour les examens de dépistage. Elle rencontre certaines limitations liées en particulier aux obstacles osseux de la voûte du crâne. La distinction entre substance blanche et substance grise est difficile en échographie. L'IRM s'est imposée comme examen complémentaire dans le diagnostic des malformations cérébrales. En particulier l'IRM est indispensable dans le bilan des dilatations ventriculaires cérébrales dépistées par l'échographie à la recherche d'anomalies associées afin d'établir un pronostic précis. Elle prend une place grandissante dans le bilan des malformations extra cérébrales en particulier dans le cadre des hernies diaphragmatiques et de l 'établissement du pronostic post natale de ces malformations. 2 885 IRM fœtales ont été rétrospectivement analysées. Le scanner fœtal d'introduction plus récente a progressivement remplacé la radiographie de l'abdomen de la mère dans le diagnostic des malformations osseuses constitutionnelles. L'apport de 90 scanners fœtaux a été étudié dans le diagnostic des malformations osseuses fœtales.

SUMMARY

Prenatal imaging has benefitted from rapid technological progress in the last ten years. Ultrasound remains the standard screening method for fetal malformations but can be hindered by the bony structure of the skull. In particular, it can be difficult to distinguish

* Radiologie pédiatrique, Hôpital des Enfants Malades, 147, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15. E-mail : francis.brunelle@nck.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Francis BRUNELLE, même adresse
Article reçu le 20 octobre 2008, accepté le 3 novembre 2008

between white and grey matter. MRI is a useful complementary method for detecting brain malformations. In particular, MRI is necessary to detect associated malformations and to obtain a precise diagnosis when ultrasound examination shows ventricular dilation. MRI is taking an increasingly important place in the assessment and prognostication of extracranial malformations such as congenital diaphagmatic hernia. We reviewed 2885 fetal MRI examinations. Fetal computed tomography is gradually replacing plain maternal abdominal radiography. We examined 90 CT films for fetal bone malformations.

INTRODUCTION

L'imagerie fœtale a bénéficié des développements récents de l'imagerie médicale, en particulier de ceux de l'IRM et du scanner. L'échographie a révolutionné la prise en charge de la grossesse et l'évaluation du fœtus en permettant le diagnostic des malformations fœtales et en modifiant ainsi la conduite ultérieure de la grossesse. Cependant les capacités diagnostiques de l'échographie reste en deçà des autres techniques d'imagerie utilisées en post natal en particulier pour les anomalies cérébrales. La présence de la voûte du crâne ossifiée, obstacle aux ultrasons est un des éléments déterminants. La médiocre différentiation entre substance blanche et substance grise en échographie ne permet que partiellement l'analyse de la maturation cérébrale et des anomalies de la substance blanche.

En ce qui concerne le scanner, l'obstacle principal à son utilisation a été technique. En effet la lenteur des anciens scanners ne permettait pas d'obtenir de bonnes images en trois dimensions et imposait une longue apnée à la mère. (Environ 40 secondes). Avec l'apparition des scanners multi détecteurs (64 barrettes) quelques secondes suffisent pour obtenir un scanner cardiaque, a fortiori un scanner fœtal. Quelques secondes d'apnée maternelle suffisent. Le second obstacle a été le risque lié à l'irradiation fœtale. Nous avons mis au point des protocoles spécifiques qui permettent de ne pas plus irradier le fœtus qu'une classique radiographie de l'abdomen appelée « contenu utérin » communément utilisée et acceptée dans le diagnostic des anomalies osseuses fœtales. En 1986 nous avons réalisé le premier et le dernier transit oesogastroduodenal (TOGD) chez le fœtus. En effet le fœtus était porteur d'anomalies squelettiques. Dans ce syndrome l'association avec une atrésie de l'œsophage était un facteur péjoratif et il était donc indispensable de l'éliminer avec certitude.

Il a été indispensable de réaliser une fœtoscopie pour introduire un cathéter dans la cavité orale du fœtus et d'injecter un produit de contraste. La perméabilité de l'œsophage a été ainsi démontrée. (Figure1-2). Aujourd'hui une simple IRM sagittale permet de s'assurer de la perméabilité oesophagienne.

Dans de nombreuses indications l'IRM est rapidement apparue comme complémentaire de l'examen de dépistage de référence qui est et reste l'échographie anténatale.

TABLEAU 1. — Imagerie fœtale — Indications par fréquence décroissante (en %) des examens IRM (n= 2877)

Ventriculomégalie	18,6
Hernie coupole/malformations poumons	8,1
Agénésie du corps calleux	7,4
Anomalie de la fosse postérieure	7,2
Antécédents familiaux	7
Non précisées/indisponibles	5,9
Microcéphalie	5,9
Infection materno fœtale	5,7
Kystes intracrâniens	4,7
Angiome/lymphangiome	3
Recherche de STB (rhabdomyomes cardiaques)	3
Abdomen	2,8
Rachis/spina bifida	2,5
Anomalie de la face /fente labiale	2,4
Anomalie rénale, pelvienne	1,6
Atrésie œsophage ?	1,6
Grossesse gémellaire	1,5
RCIU	1,5
Macrocéphalie	1,3
Syndrome de CHARGE ?	1,1
Tératome	1
Malformation vasculaire intracrânienne	0,8
Anomalies des membres	0,8
Maladie métabolique ?	0,8
Duplication digestive ?	0,6
Schizencephalie	0,6
Immobilisme fœtal	0,5
Insertion placentaire ?	0,5
Polymalformation	0,5
Echec technique / claustrophobie	0,4
Siamois	0,2
Tumeur cardiaque	0,07

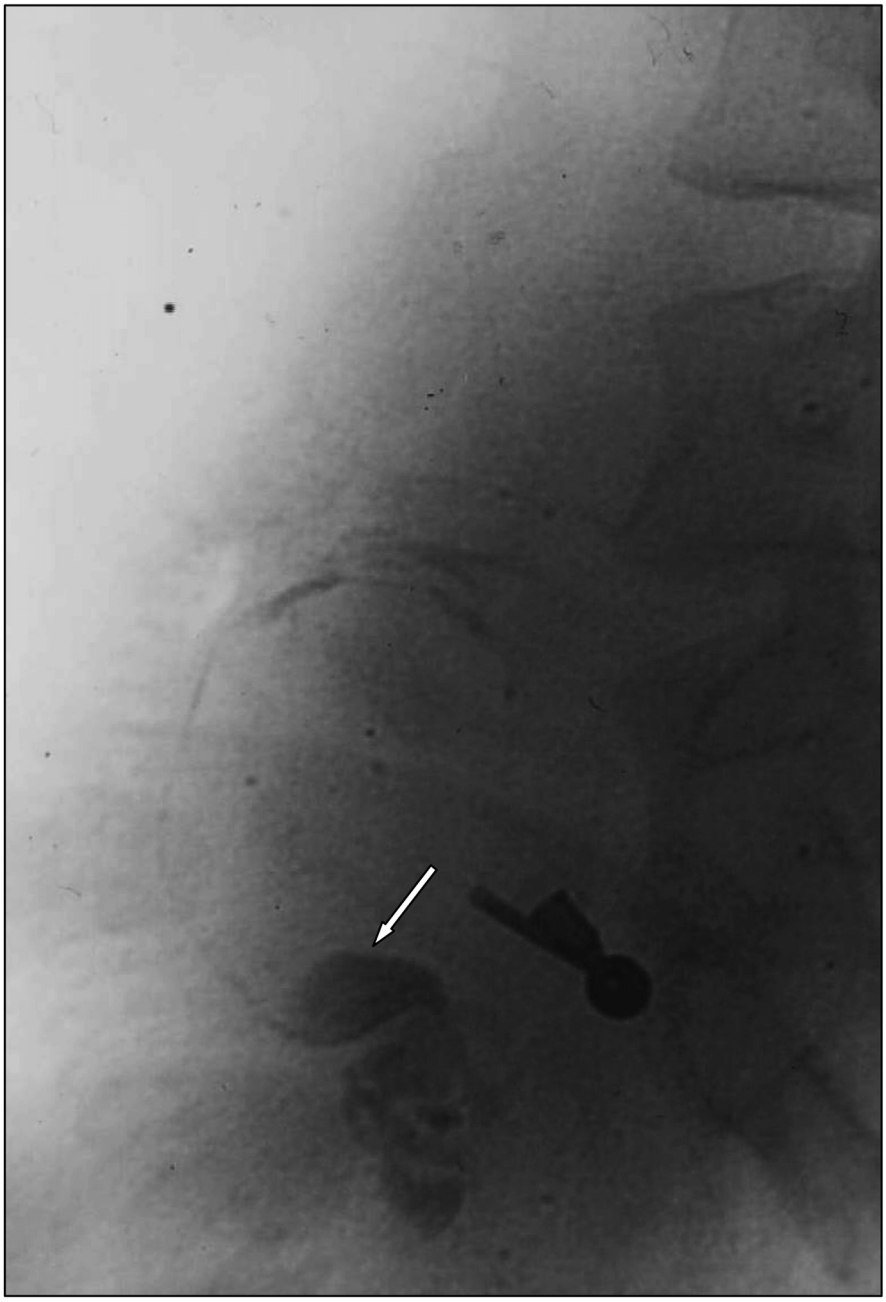


Fig. 1. — Premier et dernier TOGD fœtal 1987. Le cathétérisme de la cavité buccale du fœtus a permis de réaliser une opacification de l'œsophage, de l'estomac et des premières anses grêles. La flèche indique l'estomac, le fœtus est vu de profil.

Fig. 2. — Coupe sagittale du médiastin en T2 Fœtus de 36 semaines Suspicion d'atrésie de l'œsophage. Les fosses nasales, l'oropharynx, l'œsophage sont visibles. Conclusion : œsophage normal

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Matériels et méthodes

Les premières IRM fœtales ont été réalisées dans le service dès 1987. A peu près 4 000 examens ont été effectués depuis cette date. Nous avons revu rétrospectivement 2 885 IRM fœtales réalisées depuis 1993 qui ont bénéficié d'une base de donnée informatique. De plus sur le plan technique la qualité des examens bien qu'en constante évolution a été homogène.

Technique de l'IRM

En vingt ans la technique a évolué en fonction des progrès techniques.

Les tout premiers examens ont été réalisés après curarisation fœtale par ponction du cordon sous contrôle échographique. La lourdeur et le coté invasif de cette technique l'a rapidement fait abandonner. De 1987 à 1993 la lenteur des séquences IRM nécessitait une prémédication maternelle. Un comprimé de Rohypnol puis d'Atarax était donné à la mère avant l'examen.

En 1993 l'apparition de séquences ultrarapides a permis de se passer de la prémédication maternelle. En effet ces séquences permettent d'obtenir une image en moins d'une seconde.

L'examen est réalisé sans apnée maternelle. Il n'y a pas de contre-indications à l'examen IRM en dehors des contre-indications liées à l'état médical de la mère, pace maker etc. Il n'y a pas à ce jour d'effet biologique décrit chez l'animal, en culture de cellule ou chez l'homme. La claustrophobie est responsable d'un obstacle technique dans 0,7 % des cas.

Indications et résultats. Tableau 1

Le terme moyen de réalisation des IRM est de trente-quatre semaines.

IRM cérébrale

Seuls les principaux résultats sont décrits ici. L'ensemble des pathologies vues en IRM est donné dans le tableau 1.

Dilatation ventriculaire (ventriculomégalie) (18,6 %) (535 cas)

La présence d'une dilatation ventriculaire représente le signe d'appel le plus fréquemment à l'origine d'une IRM cérébrale fœtale. Ce signe aisément détecté en échographie n'est que la conséquence d'une anomalie cérébrale sous jacente. Il est donc essentiel de réaliser un bilan morphologique précis et complet afin de préciser le diagnostic exact.

Les pathologies des dilatations des ventricules latéraux sont nombreuses. Au premier rang vient l'agénésie du corps calleux, les lésions ischémiques et post hémorragiques sont ensuite les plus fréquentes. Les malformations cérébrales s'accompagnent souvent d'une dilatation ventriculaire associée. Les dilatations ventriculaires importantes sont de mauvais pronostic. Les causes sont multiples mais il s'agit le plus souvent de lésions ischémiques. L'IRM peut dans certains cas confirmer l'origine hémorragique en montrant le caillot hyper intense en T1. Le diamètre ventriculaire est mesuré au niveau du carrefour ventriculaire. Entre 10 mm (valeur considérée comme normale) et 15 mm de diamètre on parle de dilatation modérée.

L'absence d'anomalies associées permet de créer un cadre particulier « les dilatations ventriculaires modérées isolées ». Le pronostic de ces dilatations ventriculaires isolées et modérées est bon. Par contre l'existence d'anomalies associées ou de progression de la dilatation lors de la surveillance de la grossesse est un facteur de mauvais pronostic [1].

Il semble dans une autre étude que les dilatations ventriculaires supérieures à 12 mm aient un moins bon pronostique [2]. L'IRM permet dans ces cas de s'assurer du caractère isolé de ces dilatations et d'éliminer toute malformation cérébrale associée comme une agénésie du corps calleux ou des anomalies de la gyration. Une enquête génétique et infectieuse est en tout état de cause nécessaire.

Agénésie du corps calleux (8,8 % des indications) (253 cas)

L'agénésie du corps calleux fait partie des malformations cérébrales les plus fréquente. Son incidence est de 0,5 à 1,8 pour 10 000 naissances. Il s'agit d'un cadre hétérogène et différentes anomalies génétiques ont été retrouvées. Des publications récentes indiquent que [3-5] 47 % des agénésies complètes du corps calleux présentent des anomalies génétiques. Par contre dans les dysgénésies (agénésie incomplète) du corps calleux seuls 15 % d'anomalies ont été retrouvées. Il apparaît ainsi essentiel de faire la différence entre ces deux cadres en anténatal afin de préciser le pronostic. Le diagnostic est suspecté en échographie essentiellement grâce à la présence d'un signe indirect, l'existence d'une dilatation modérée des ventricules cérébraux dans leur partie postérieure (colpocéphalie).

Comparée à l'IRM, l'échographie est à l'origine de 50 % de faux positifs et de 33 % de faux négatifs. De plus l'IRM permet de faire le diagnostic des anomalies associées comme la présence d'hétérotopies et d'anomalies de la gyration difficiles à voir en échographie.

Le pronostic des agénésies isolées du corps calleux est difficile à établir, le suivi à long terme des ces enfants étant rarement possible [6-9]. Il ressort de ces séries courtes que 75 % des agénésies complètes du corps calleux présente un retard mental. Il semble que le mauvais pronostic neurologique des agénésies du corps calleux se retrouve aussi à un moindre degré dans les agénésies partielles [10]. 25 % des agénésies partielles du corps calleux « isolées » ont un retard mental.

Anomalies de la fosse postérieure (7 % des indications) (201 cas)

Malformation de Dandy Walker

La malformation de Dandy Walker associe une dilatation du quatrième ventricule, une surélévation de la tente du cervelet et une hypoplasie variable du vermis cérébelleux. Dans 30 % ces cas cette malformation s'accompagne d'une hydrocéphalie.

Cette malformation doit être distinguée d'autres anomalies kystiques de la fosse postérieure, comme la mega grande citerne et les kystes arachnoïdiens dont le

pronostic sont favorables [11, 12]. Nous avons montré en 2003 [13-15] que le pronostic mental des Dandy- Walker est directement lié à l'intégrité morphologique du vermis cérébelleux ;

Le pronostic des formes associées à d'autres malformations est plus péjoratif :

Malformations cardiaques (41 %), neurologiques, dont l'agénésie du corps calleux (33 %), orthopédiques et genito-urinaires respectivement 12 %. Le diagnostic est suspecté en antenatal en échographie devant la présence d'une structure liquidienne dans la fosse postérieure.

L'IRM antenatale permet en visualisant avec précision le vermis cérébelleux et les autres structures de la fosse postérieure d'établir un diagnostic différentiel entre ces entités.

Un cadre récent est représenté par les cerebelloschizies. Ces anomalies sont la conséquence d'une lésion ischémique hémisphérique cérébelleuse responsable d'une fente cérébelleuse. Leur pronostic dépend des lésions associées.

Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) (2,9 % des indications) (83 cas)

Notre équipe a publié les aspects IRM anténatal dans le diagnostic de la STB.Le signe d'appel de la maladie est la découverte à l'échographie cardiaque de multiples rhabdomyomes. L'IRM met en évidence la présence de tubers corticaux caractéristiques de la maladie. Ils apparaissent en hyper signal sur les séquences en T1 probablement en raison de la présence d'astrocytes contenant du glycogène en leur sein [16]. La normalité de l'RM ne permet pas d'éliminer la présence de tuber intracérébraux. Elle ne permet pas d'éliminer avec certitude une atteinte cérébrale. L'expression de la maladie étant très variable d'un sujet à l'autre.

Anomalies de la gyration et de la migration

Les anomalies de la gyration sont extrêmement difficiles à diagnostiquer à l'échographie. Les signes d'appel sont l'existence d'une dilatation ventriculaire modérée. L'IRM met en évidence des anomalies de la gyration tels que micropolygyrie ou lissencephalie. Les hétérotopies de substance grise sont quasiment invisibles en échographie et seule l'IRM permet d'en faire le diagnostic.

En conclusion, en ce qui concerne les malformations cérébrales la comparaison entre l'échographie initiale, une révision multidisciplinaire de l'échographie et l'IRM montre que la révision multidisciplinaire a modifié le diagnostic initial basé sur l'échographie dans 17 % des cas. L'IRM a modifié soit le diagnostic initial soit la prise en charge ultérieure dans 26 % des cas [17].

IRM thoracique (8,17 %) (235 cas)

L'IRM permet de préciser la nature des malformations pulmonaires dépistées par l'échographie, comme les séquestrations pulmonaires ou les malformations adeno-

matoïdes. Elle précise aussi l'absence de malformations associées de mauvais pronostic.

Hernie diaphragmatique (4,4 % des indications) (126 cas)

Si le diagnostic antenatal des hernies de coupoles est aisément porté par l'échographie, le pronostic post natal des hernies diaphragmatiques chez le fœtus est difficile à établir. De plus les taux réels de mortalité et la morbidité de cette pathologie sont biaisés par l'hétérogénéité des cohortes recrutées par les différents centres. En effet les facteurs de risque dépendent de la nature de la population recrutée par chaque centre [18-22]. Une série australienne rapporte que sur 116 cas, 52 % des enfants survivent à un an. Cependant 33 % des grossesses ont subi une ITG. L'existence d'une malformation associée est un facteur péjoratif (78 % de décès). Parmi les grossesses ayant bénéficié d'un diagnostic antenatal, seuls 33 % des enfants seulement survivent à un an. Ainsi, il apparaît que les hernies diaphragmatiques diagnostiquées en antenatal sont des formes plus sévères que celles dont le diagnostic est fait à la naissance. L'échographie fait ainsi artificiellement le tri des formes sévères en amont de la prise en charge thérapeutique. De nombreuses tentatives ont été faites pour évaluer le risque en post natal. En dehors des hernies diaphragmatiques associées à d'autres malformations qui sont de mauvais pronostic, il semble que le pronostique des HD soit lié au volume du poumon restant. De nombreux index ont été proposés dans la littérature pour essayer d'établir un pronostic.

En effet la présence d'une hernie diaphragmatique entraîne un défaut de développement du poumon ipsilatéral. Nous avons proposé de mesurer le volume des poumons dans les HD et de le comparer avec les courbes normales établies chez le fœtus normal. Le rapport entre le volume pulmonaire mesuré et la normale attendue pour l'age est significativement inférieur dans le groupe des enfants qui décèdent après la naissance. Ainsi lorsque ce rapport est inférieur à 25 % il y a un risque accru de mortalité post natale. Des indices équivalents ont été établi en échographie et semble avoir la même valeur pronostique. Les traitements de chirurgie fœtale consistent à réaliser une occlusion temporaire de la trachée afin d'assurer une augmentation de la pression intra pulmonaire qui non seulement assure une meilleure croissance pulmonaire mais aussi une réduction partielle de la hernie. Nous avons montré [23] chez le fœtus d'agneau qu'il était possible de réaliser cette occlusion temporaire grâce à la mise en place endoscopique d'un ballonnet largable. Cette technique est maintenant utilisée en clinique humaine et assure 50 % de survie des enfants nouveaux nés porteurs de HD. Elle a remplacé la technique qui visait à poser un clip sur la trachée en anténatal. Cette technique nécessitait un protocole lourd pour lever rapidement l'obstacle trachéal à la naissance.

La mesure du volume pulmonaire fœtal se fait en IRM grâce à des séquences en T2 qui permettent de séparer le poumon hyper intense du reste du thorax.

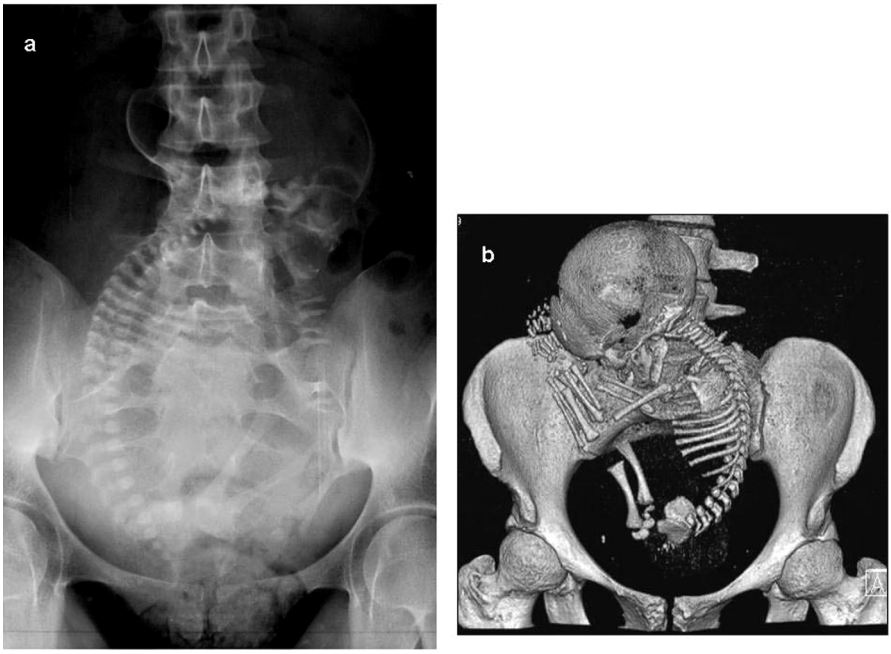


FIG. 3.

a) Le contenu utérin techniquement parfait reste d'interprétation difficile
b) Le scanner 3D permet non seulement une analyse parfaite du squelette fœtal, mais aussi une « extraction » virtuelle du fœtus

IRM abdominale (2,8 %) (80 cas)

L'IRM abdominale a un intérêt complémentaire dans l'évaluation des malformations associées dans les malformations anorectales ou les pathologies intra abdominales dont le diagnostic n'est pas précisé par l'échographie [24]. Des études préliminaires sont en cours pour essayer de préciser grâce à l'IRM le pronostic des malformations rénales. L'échographie dans ce cadre permet dans la quasi-totalité des cas un diagnostic précis. L'IRM aujourd'hui n'apporte que peu de renseignements complémentaires.

DISCUSSION

Nous avons rapporté notre expérience sur le rôle de l'IRM dans le diagnostic des malformations fœtales. L'IRM s'est peu à peu imposée dans le diagnostic des malformations cérébrales. La difficulté d'analyser en échographie avec précision la

gyration cérébrale et la fosse postérieure explique le besoin d'une technique complémentaire qui a déjà fait ses preuves en post natal. Par contre, pour les autres indications l'IRM ne constitue qu'en technique d'appoint. Elle reste utile dans le dépistage des anomalies associées. En effet si le pronostic d'anomalies isolées reste parfois difficile à établir, il est acquis que l'existence d'anomalies associées est un facteur péjoratif. La limite essentielle de ce travail est la difficulté d'établir un suivi à long terme des malformations diagnostiquées en prénatal. Cet objectif est au-delà du cadre de ce travail. Ceci est lié au caractère multiple de notre recrutement, les pathologies nous étant adressées par de nombreuses structures. Le suivi de ces enfants après la naissance étant quasiment impossible, en dehors de quelques pathologies comme les dysplasies osseuses, et les hernies diaphragmatiques, qui sont toutes diagnostiquées et suivies dans la même institution. La valeur pronostique de l'IRM reste difficile à établir dans les autres cadres.

Scanner fœtal (90 cas) (Figure 3a, b.)

Le diagnostic antenatal des dysplasies osseuses est difficile. En effet en post natal ce diagnostic repose essentiellement sur une analyse morphologique des segments osseux, rachis inclus, par des experts compétents. Jusqu'à l'apparition du scanner volumique, le diagnostic reposait sur l'analyse de radiographies de l'abdomen de la mère, dites « contenu utérin ». L'analyse des anomalies épiphysaires, métaphysaires et du modelage osseux est essentielle.

La réalisation de ces clichés était elle même difficile et demandait une manipulatrice expérimentée. De plus en raison de la position du fœtus (« position fœtale »), les segments osseux ne sont jamais vus en position stricte de face ou de profil. Le rachis est d'analyse difficile. De nombreux segments sont masqués par les structures osseuses maternelles plus grandes et plus denses. Avec le scanner volumique il est possible de réaliser des explorations de l'ensemble du bassin de ces femmes et donc du fœtus en quelques secondes. L'apnée maternelle demandée est ainsi de très courte durée. Les résultats sont visibles en trois dimensions. Les segments osseux peuvent être isolés, et mesurés. Contrairement au contenu utérin qui ne permet pas de visualiser tout le fœtus, certaines parties restant superposées avec le squelette maternel, la totalité des pièces osseuses fœtales est rendue visible.

Dosimétrie

La dose délivrée dépend des kilovolts (KV) des milliampères (MA), du temps d'acquisition, du volume examiné et d'un facteur de correction spécifique à la pédiatrie.

A 80 KV, 120 MA et un temps d'acquisition de 4 secondes la dose reçue est de 3 mSv (milliSievert) pour un examen. Ces études de dosimétrie ont montré qu'en adaptant les doses en particulier le niveau des milliampères (MA) les doses ne sont pas supérieures à un contenu utérin (3mSv) par cliché. Par comparaison une urographie

intraveineuse chez le nouveau né correspond à une dosimétrie de 7mSv, un cathétérisme cardiaque à 5mSv, un scanner cardiaque chez l'enfant à 1,5mSv.

Le terme moyen de réalisation des ces scanners du fœtus est de 31 semaines avec des écarts de 21 à 37 semaines.

Le mode d'entrée initial a été le suivant :

- Os courts 55 cas
- RCIU 5
- Suspicion d'achondroplasie 3
- Suspicion d'ostéogenèse imparfaite 3
- Anomalies des pieds 3
- Anomalies diverses 21

L'examen a été techniquement interprétable dans tous les cas sauf deux.

Les diagnostics posés par le scanner ont été les suivants :

- Achondroplasie 6
- Ostéogenèse imparfaite 5
- Hypochondroplasie 3
- Autres anomalies 42
- Examen excluant toute malformation en particulier osseuse 35

La littérature fait état de rapport isolé de quelques cas diagnostiqué en échographie [25-28].

Cette étude représente la plus grande série de diagnostic antenatal de maladie osseuse constitutionnelle vue au scanner.

Le scanner a permis le diagnostic de 50 % des cas d'achondroplasie, de deux sur cinq des cas d'ostéogenèse imparfaite et de trois cas d'hypochondroplasie. Le scanner a établi ou précisé le diagnostic dans 43 % des cas et a éliminé une anomalie osseuse dans 42 % des cas. Le scanner a confirmé le diagnostic échographique dans 15 % des cas. Dans notre expérience le scanner fœtal est un examen d'une grande utilité lorsqu'une anomalie osseuse constitutionnelle est suspectée. Il est indispensable cependant que ces examens soient relus par une équipe rompue au diagnostic de ces malformations. Sous condition que cet examen soit fait dans des conditions techniques qui permettent de délivrer une dose de rayons X acceptable au fœtus et à la mère, il représente un complément diagnostic utile.

CONCLUSION

Notre expérience montre que l'IRM fœtale est un outil de diagnostic complémentaire à l'échographie dans le diagnostic des malformations cérébrales en antenatal.

Cependant l'IRM en elle-même ne permet d'établir un pronostic que grâce aux études cliniques de suivi des malformations fœtales. La découverte par exemple d'anomalies de la fosse postérieures comme les cerebelloschizies nécessite une étude longitudinale de ces enfants pour pouvoir répondre à la question que se pose les parents sur le pronostic des ces affections. Aujourd'hui pour ces malformations de diagnostic récent nous ne savons pas avec certitude répondre à l'inquiétude des parents.

Pour les autres malformations en particulier digestives, dans l'état actuel de l'art il apparaît que l'IRM apporte des renseignements importante mais qui modifient peu la décision médicale concernant le suivi de la grossesse.

Le scanner fœtal dans notre expérience est en train de supplanter le contenu utérin dans le diagnostic des maladies osseuses constitutionnelles. Pour une irradiation moindre, les renseignements fournis sont largement supérieurs.

Développements futurs

Les techniques que nous venons d'évoquer sont par essence anatomiques. L'imagerie postnatale a depuis dix ans évoluée vers l'analyse fonctionnelle.

Les études de diffusion et de perfusion permettent une analyse fonctionnelle des organes étudiés. La tractographie analyse avec précision, les fibres myéliniques cérébrales. La spectroscopie permet le diagnostic de maladies métaboliques de manière non invasive.

Sans nul doute ces techniques vont émerger dans le champ de l'imagerie fœtale. Des études de perfusion placentaire sont en cours. La spectroscopie pour l'étude des la souffrance fœtale, la tractographie dans les agénésies du corps calleux seront dans les années à venir passées en routine [29, 30]. Les premières études concernant le diagnostic antenatal des malformations cardiaques en IRM apparaissent.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Mahony B.S., Nyberg D.A., Hircsh J.H., Petty C.N. — Mild idiopathic lateral cerebral ventricular dilatation in utero: sonographic evaluation. *Radiology*, 1988, *169*, 715-721.

[2] Vergani P., Locatelli A., Strobelt N., Cavallone M. — Clinical outcome of mild fetal ventriculomegaly. Am. J. Obstet. Gynecol., 1998, *178*, 218-222.

[3] Schell-Apacik C.C., Wagner K., Bihler M., Ertl-Wagner B. — Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2008, *146*, p. 2501-2511.

[4] Glass H.C., Shaw G.M., Ma C., Sherr E.H. — Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2008, *146A*, 2495-2500.

[5] Blaicher W., Prayer D., Mittermayer C., Pollack A., Bernert G. — Magnetic resonance imaging in fœtuses with bilateral moderate ventriculomegaly and suspected anomaly of the corpus callosum on ultrasound scan. *Ultraschall Med.*, 2003, *24*, p. 255-60.

[6] Moutard M.L., Kieffer V., Feingold J., KIEFFER F. — Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv. Syst.*, 2003, *19*, 471-476.

[7] Lu W.H., Chen C.C., Chiu P.C., Chen Y.Y. — Isolated complete agenesis of corpus callosum. *Acta Paediatr. Taiwan*, 2003, *44*, 5-7.

[8] Shevell M.I. — Clinical and diagnostic profile of agenesis of the corpus callosum. *J. Child Neurol.*, 2002, *17*, 896-900.

[9] Goncalves-Ferreira T., Sousa-Guarda C., Oliveira-Monteiro J.P., Carmo-Fonseca M.J. — Corpus callosum agenesis. *Rev Neurol*, 2003, *36*, 701-706.

[10] Volpe P., Paladini D., Resta M., Stanziano A., Salvatore M. — Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2006, *27*, 509-516.

[11] Forzano F., Mansour S., Ierullo A., Homfray T. — Posterior fossa malformation in fetuses: a report of 56 further cases and a review of the literature. *Prenat Diagn*, 2007, *27*, 495-501.

[12] Long A., Moran P., Robson S. — Outcome of fetal cerebral posterior fossa anomalies. *Prenat Diagn.*, 2006, *26*, 707-710.

[13] Klein O., Pierre-Kahn A., Boddaert N., Parisot D., Brunelle F. — Dandy-Walker malformation: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv. Syst.*, 2003, *19*, 484-489.

[14] Boddaert N., Klein O., Ferguson N., Sonigo P., Parisot D. — Intellectual prognosis of the Dandy-Walker malformation in children: the importance of vermian lobulation. *Neuroradiology*, 2003, *45*, 320-324.

[15] Sasaki-Adams D., Elbabaa S.K., Jewells V., Carter L. — The Dandy-Walker variant: a case series of 24 pediatric patients and evaluation of associated anomalies, incidence of hydrocephalus, and developmental outcomes. *J. Neurosurg. Pediatrics*, 2008, *2*, 194-199.

[16] Sonigo P., Elmaleh A., Feremont L., Delezoide A., Brunelle F. — Prenatal MRI diagnosis of fetal cerebral tuberous sclerosis. *Pediatr. Radiol.*, 1996, *26,* 1-4.

[17] Hagmann C.F., Robertson N.J., Leung W.C., Chong K.W., Chitty L.S. — Foetal brain imaging: ultrasound or MRI. A comparison between magnetic resonance imaging and a dedicated multidisciplinary neurosonographic opinion. *Acta Paediatr.*, 2008, *97*, 414-419.

[18] Colvin J., Bower C., Dickinson J.E., Sokol J. — Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics*, 2005, *116*, 356-363.

[19] Gallot D., Boda C., Ughetto S., Perthus I. — Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet. Gynecol*, 2007, *29*, 276-283.

[20] Gorincour G., Bouvenot J., Mourot M.G., Sonigo P., Chaumoitre K. — Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2005. *26*, 738-744.

[21] Mahieu-Caputo D., Sonigo P., Dommergues M., Fournet J.C., Talabart J.C., Brunelle F. — Fetal lung volume measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Bjog*, 2001, *108*, 863-868.

[22] Ruano R., Aubry M.C., Dumez Y., Zugaib M., Benachi A. — Predicting neonatal deaths and pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia using the sonographic fetal lung volume-body weight ratio. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2008, *190*, 1216-1219.

[23] Benachi A., Dommergues M., Delezoide A.L., Bourbon J., Dumez Y. — Brunelle F. Tracheal obstruction in experimental diaphragmatic hernia: an endoscopic approach in the fetal lamb. *Prenat Diagn.*, 1997, *17*, 629-634.

[24] Veyrac C., Couture C., Saguintaah M., Baud C. — MRI of fetal GI tract abnormalities. *Abdom Imaging*, 2004, *29*, 411-420.

[25] Cassart M., Massez A., Cos T., Tecco L., Thomas D. — Contribution of three-dimensional computed tomography in the assessment of fetal skeletal dysplasia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2007, *29*, 537-543.

[26] Ruano R., Molho M., Roume J., Ville Y. — Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias by combining two-dimensional and three-dimensional ultrasound and intrauterine three-dimensional helical computer tomography. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2004, *24*, 134-140.

[27] Chen C.P., C.P., Chang T.Y., Chern S.R., Wang W. — Third-trimester 3D ultrasound evaluation of thanatophoric dysplasia type I. Taiwan *J. Obstet. Gynecol.*, 2007, *46*, 281-283.

[28] Blaicher W., Mittermayer C., Messershmidt A., Deutinger J., Bernaschek G., Prayer D. Fetal skeletal deformities — the diagnostic accuracy of prenatal ultrasonography and fetal magnetic resonance imaging. *Ultraschall Med*, 2004, *25*, 195-199.

[29] Sevelli S., Di Maurizio M., Perrone A., Tesei J., Francioso A., Angeletti M. — MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) assessment in the evaluation of normal and abnormal fetal kidneys: preliminary experience. *Prenat. Diagn.*, 2007, *27*, 1104-1111.

[30] Manganaro L. *et al.* — Assessment of congenital heart disease (CHD): Is there a role for fetal magnetic resonance imaging (MRI)? *Eur. J. Radiol.*, 2008, Publication électronique.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

Si dans les agénésies du corps calleux associées à d'autres malformations, on a recours le plus souvent à l'IMG, dans les agénésies isolées du corps calleux, le développement psychomoteur est normal dans 40 % des cas. A-t-on les moyens de différencier les cas qui s'accompagneront de retard mental ?

Le pronostic des agénésies du corps calleux est difficile à établir car le corps calleux remplit des fonctions cognitives qui ne peuvent être testées que dans la grande enfance. Si effectivement le développement psychomoteur semble normal dans les agénésies isolées du corps calleux, les grandes séries longitudinales semblent montrer l'existence d'un retard mental. Le pronostic à long terme n'est donc pas aussi favorable qu'initialement imaginé.

M. Jean DUBOUSSET

Quelle est la quantité de radiations reçue par le fœtus lors des scanners du contenu utérin en reconstruction 3D et quelles sont les limites qu'il ne faudrait pas atteindre ?

Des logiciels spécifiques en radio pédiatrie ont permis de diminuer les doses d'irradiation pour les ramener au niveau de celles utilisées en radiologie standard. Les constructeurs font des efforts considérables, les nouveaux scanners affichent une réduction de 40 % de la dose délivrée. La dose délivrée aujourd'hui est inférieure à 3mSv.

M. Bernard SALLE

L'artériographie 3D n'est-elle pas supérieure à l'IRM pour le diagnostic de malformations cardiaques ?

La comparaison entre les deux techniques doit se faire sur l'ensemble des paramètres. L'IRM est moins invasive, moins irradiante, ne nécessite pas de personnel entraîné ni d'anesthésie générale. Sa résolution spatiale est légèrement inférieure à l'angiographie, mais elle montre le muscle cardiaque, ce que ne permet pas l'angiographie.

M. Bernard CHARPENTIER

A quel âge de gestation peut-on faire les premières IRM fœtales et est-ce que la montée en puissance des champs (3, 7 et pourquoi pas 14 Teslas...) posera un problème au développement fœtal ? D'autre part, quelle est la fréquence des anomalies néphrologiques (dysplasie) et urologique (uropathie malformative) repérées par l'IRM fœtale ?

Il est techniquement possible de réaliser des IRM fœtales dès vingt semaines. En ce qui concerne le développement cérébral, la giration ne se met en place qu'après vingt-huit semaines. Il n'est donc pas possible de faire le diagnostic d'anomalies de la giration avant. L'IRM fœtale est une technique de deuxième intention, la plupart des anomalies néphrologiques sont en fait dépistées par l'échographie. L'IRM ne présente qu'un intérêt mineur dans cette pathologie. A ma connaissance aucune étude n'est disponible sur les champs plus élevés.

M. Emmanuel CABANIS

Quelle est l'indication éventuelle d'une injection de sel de Gadolinium par voie IV chez la mère comme produit de contraste IRM ? Concernant la visualisation, la visibilité à l'approche du système artériel et veineux, notamment, le polygone artériel de la base de l'encéphale, ex « hexagone de Willis », est-il observable en routine, avec une définition suffisante ?

Les autorisations à l'utilisation de Gadolinium sont possibles dans le cadre de la recherche en particulier pour l'étude de la perfusion placentaire ou pour la recherche de placenta accreta par exemple. Les séquences d'angiographie IRM commencent à se développer chez le fœtus, cela reste du domaine de la recherche.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1575-1587, séance du 18 novembre 2008

COMMUNICATION

Syndrome transfuseur-transfusé : physiopathologie, diagnostic et traitement chirurgical

MOTS CLÉS : Syndrome transfuseur-transfusé. Grossesse multiple. Anastomose chirurgicale. Coagulation laser

Twin-to-twin transfusion syndrome: diagnosis and treatment

KEY-WORDS (Index medicus) : FETOFETAL TRANSFUSION. PREGNANCY, MULTIPLE. ANASTOMOSIS, SURGICAL. LASER COAGULATION

Laurent J. SALOMON * et Yves VILLE *

RÉSUMÉ

Les grossesses multiples représentent environ 2 % des grossesses mais environ 20 % des admissions dans les services de réanimation et médecine néonatale. Le pronostic des grossesses multiples dépend de leur chorionicité. Toutes les complications périnatales sont trois à douze fois plus fréquentes au cours des grossesses monochoriales. La sur-mortalité et la sur-morbidité sont essentiellement dues à la présence d'anastomoses vasculaires sur la plaque choriale qui joignent les circulations des deux fœtus. Le décès d'un fœtus monochorial entraîne l'exsanguination de son co-jumeau qui décède également dans 20 à 30 % des cas et lorsque celui-ci survit, la survenue de séquelles ischémiques en particulier cérébrales dans la même proportion. La complication la plus aiguë de ces grossesses est le syndrome transfuseur-transfusé (STT) dont le symptôme principal est l'association d'un hydramnios polyurique chez le jumeau receveur et un oligoamnios oligurique chez le jumeau donneur. Le STT est associé à une mortalité périnatale de 90 % et des séquelles neurologiques graves sont retrouvées chez 20 à 40 % des survivants qui naissent en moyenne à 25 semaines d'aménorrhée. Les drainages amniotiques itératifs ont longtemps constitué la seule thérapeutique prénatale du STT en permettant la survie d'au moins un jumeau dans environ 50 % des cas après un accouchement à environ 28 semaines et un risque de séquelle dans environ 20 % des cas. Nous avons développé un traitement fœtoscopique chirurgicale du STT. Cette intervention est réalisée sous anesthésie locale par voie percutanée. Un endoscope de 2 mm de diamètre portant une fibre laser diode est introduit à travers une seule aiguille de 3 mm de diamètre. La coagulation des anastomoses de la plaque choriale permet la survie d'au moins un jumeau dans environ 80 % des cas avec un terme moyen à la naissance de 33 semaines et un risque de séquelle chez les survivants de moins de 10 %, essentiellement liées à la

* Maternité et Médecine Foetale, Université Paris Descartes, CHU Necker-Enfants-Malades. yves.ville@nck.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Yves VILLE, même adresse
Article reçu le 17 juillet 2008, accepté le 15 octobre 2008

prématurité. Nous avons mené une étude randomisée confirmant la supériorité du laser sur les drainages amniotiques itératifs. Le suivi à long terme confirme que le pronostic à long terme des enfants nés après fœtoscopie-laser reste normal à six ans.

SUMMARY

Multiple pregnancies represent 2 % of all pregnancies but account for 20 % of admissions to neonatal intensive care units. The outcome of multiple pregnancies is mainly dependent on chorionicity. Most perinatal complications are 3 to 12 times more prevalent in monochorionic pregnancies. The increased mortality and morbidity in this setting are mainly related to vascular anastomoses on the chorionic plate, joining the two fetal circulations. Intrauterine death of a monochorionic twin leads to exsanguination of the survivor, with fatal outcome in 20 to 30 % of cases and a similar rate of severe ischemic complications. The most severe and acute complication is the twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). The main clinical manifestations of TTTS are the polyuric polyhydramnios — oliguric oligohydramnios sequence in the recipient and donor twin, respectively. TTTS is associated with a perinatal mortality rate of around 90 %, and neurological sequelae are present in 20-40 % of survivors born at around 25 weeks. Serial amnioreduction was long the only fetal therapy for TTTS, improving the survival rate to around 50 % for at least one twin delivered at around 28 weeks, and reducing the risk of sequelae to around 20 % among survivors. We have developed an intrauterine fetoscopic surgical treatment for TTTS. A 2-mm endoscope and a diode laser fiber are introduced percutaneously, under local anesthesia, through a single 3-mm trocard. Coagulation of feto-fetal anastomoses on the chorionic plate leads to the survival of at least one twin in around 80 % of cases at 33 weeks. Fewer than 10 % of survivors have sequelae, mainly related to prematurity. We conducted a randomized controlled trial that confirmed the superiority of laser therapy over amnioreduction. The long-term outlook of these infants is good, with up to 6 years of follow-up.

INTRODUCTION

La fréquence des grossesses multiples a doublé en vingt ans, principalement en raison de l'augmentation de l'âge des femmes à la conception et d'un recours accru aux techniques de procréation médicalement assistée [1-3]. Les grossesses gémellaires représentent aujourd'hui environ 2 % des naissances mais les jumeaux nouveaunés contribuent pour environ 20 % des hospitalisations en unité de soins intensifs néonatals [4-8]. Cette sur-morbidité est largement conditionnée par le type de placentation de ces grossesses. Les grossesses monozygotes dans leur forme monochoriale représentent une grossesse sur quatre cents. Leur fréquence est multipliée par trois dans les grossesses obtenues par induction de l'ovulation ou (FIV) fécondation *in vitro* et par treize en cas d'ICSI [9]. Les grossesses monochoriales résultent de la division tardive (> 4 jours) d'un même zygote. La classification des jumeaux monochoriaux prend essentiellement en compte le moment du clivage embryonnaire. 70 % des grossesses monozygotes sont monochoriales [10, 12]. Les jumeaux monochoriaux biamniotiques représentent les deux-tiers de ces grossesses, et résultent d'une division située entre quatre et huit jours après la fécondation. Les

jumeaux monochoriaux monoamniotiques non conjoints se séparent entre huit et treize jours et les jumeaux sont conjoints lorsque la division survient au-delà de treize jours après la fécondation [9]. Toute masse placentaire unique est caractérisée par la présence quasi-constante d'anastomoses vasculaires entre les cordons de chaque fœtus [13-15]. Ces anostomoses sont à l'origine de nombreuses complications, dont le syndrome transfuseur transfusé (STT) [4] ; La description de la naissance des jumeaux Jacob et Esaü dans la Genèse dont la mère Rebecca avait remarqué le comportement très différent in utero et l'aspect pléthorique et moribond d'Esaü associé à la pâleur de Jacob, pourrait être la première description pédiatrique du syndrome transfuseur-transfusé [8, 16].

Physiopathologie du syndrome transfuseur-transfusé

La survenue du syndrome transfuseur-transfusé traduit la transfusion chronique d'un jumeau par son co-jumeau à travers les anastomoses vasculaires placentaires mais aussi les effets endocriniens et hémodynamiques qui empêchent l'exsanguination d'un fœtus dans l'autre. L'apparition et la gravité du STT sont conditionnées par le nombre, le diamètre et la répartition de ces anastomoses qui représentent le substratum anatomique indispensable au développement du déséquilibre hémodynamique qui complique environ 15 % des grossesses monochoriales [7, 8, 14, 17-21]. La transfusion nette d'un faible volume de sang au premier trimestre de la grossesse entraîne une hypervolémie du jumeau transfusé (Receveur) et une hypovolémie du jumeau transfuseur (Donneur). Il semble exister un lien entre la présence d'un œdème de la nuque chez l'un des deux jumeaux monochoriaux au premier trimestre et le développement d'une forme sévère de STT au deuxième trimestre [22]. L'association fréquente d'un flux veineux anormal au niveau du canal d'Arantius de ces jumeaux à clarté de nuque élevée conforte l'hypothèse d'une discordance hémodynamique précoce [23]. Une discordance biométrique précoce pourrait en être un autre facteur de risque [24]. La dilatation cardiaque du receveur entraîne une sécrétion autonome précoce de facteur atrial natriurétique (ANF) responsable d'une polyurie compensatrice de l'hypervolémie [25, 26]. Cependant l'hypoosmolalité marquée des urines fœtales précoces entraîne une hyperosmolalité plasmatique secondaire à la polyurie. Cette hypersmolalité fœtale est corrigée par une dilution hypervolémiante provenant du compartiment maternel extracellulaire. Ce cycle hypervolémie-polyurie-hyperosmolalité-dilution s'autonomise et est responsable d'un excès de liquide amniotique confinant à l'hydramnios dans les formes symptomatiques [27]. Cet hydramnios constitue un troisième secteur maternel et nous avons montré la présence d'un hyperaldostéronisme secondaire maternel réactionnel qui est corrigé par le traitement du syndrome [28-30]. Le jumeau Donneur compense son hypovolémie précoce par une stimulation autonome de son système rénine-angiotensine-aldostérone aboutissant à une oligo-anurie chronique, qui se traduit dans les formes symptomatiques par un anamnios dans le sac de ce jumeau. L'intensité et la durée de cette exposition à l'angiotensine peut conduire à une séquence malformative de dysgénésie tubulaire rénale [31]. Le passage inappro-

prié d'angiotensine du donneur vers un receveur hypervolémique par les anastomoses placentaires peut induire une hypertension systémique de ce dernier. L'hypertrophie myocardique ainsi créée peut conduire à une séquence malformative à type de sténose pulmonaire à septum intact [32]. Nous avons documenté les différences considérables de diurèses entre un receveur polyurique et un donneur oligo-anurique par des mesures sériées de volume de vessie en échographie volumique 3-D [33]. Nous avons également caractérisé ces différences dans les diurèses fœtales comme étant une réaction adaptée à un état d'hypervolémie du jumeau Receveur et d'hypovolémie du jumeau Donneur par l'étude différentielle des flux veineux ombilicaux élevés chez le receveur et bas chez le donneur [34]. Nous avons récemment pu objectiver une fonction myocardique très largement normale chez le Donneur, mais un continuum dans la progression de la cardiomyopathie du jumeau receveur, initialement compensatrice et fonctionnelle et dont la régression peut aussi être documentée à la suite d'un traitement chirurgical adapté [35]. D'autres auteurs ont tenté d'établir une stadification sur la base de l'évaluation cardio-vasculaire des jumeaux, afin d'optimiser la prédiction de l'issue de grossesse [36-38].

Diagnostic

Le diagnostic de STT est actuellement porté *in utero* par la constatation d'un ensemble de signes échographiques. Il s'agit toujours d'une grossesse monochoriale. Le déséquilibre entre les volumes de liquide amniotique est toujours constaté et aboutit dans sa forme majeure à l'hydramnios dans le sac du receveur et à l'anamnios du donneur. Le diagnostic d'hydramnios est porté lorsque la plus grande citerne verticale mesure plus de huit cm ou dix cm chez le receveur et moins de deux cm chez le donneur avant ou après vingt semaines d'aménorrhée respectivement [17]. Des indices Doppler anormaux de la veine et des artères ombilicales, ainsi que du canal d'Arantius témoignent d'anomalies hémodynamiques grossières dans un peu plus d'un tiers des cas. Un retard de croissance intra-utérin du jumeau donneur est retrouvé dans les deux tiers des cas, sans que ceci constitue un critère diagnostic indépendant.

Une classification en cinq stades qui tient compte de ces critères morphologiques ainsi que d'indices Doppler périphériques a été proposée en 1999 [39, 40]. Le stade I est caractérisé par le déséquilibre isolé des volumes de liquide amniotique dans les deux sacs alors que la vessie du donneur est encore visible. Dans le stade II, il existe en plus une anomalie des remplissages vésicaux associée à des indices Doppler normaux. Le stade III associe aux deux stades précédents des indices Doppler périphériques anormaux. Le stade IV est caractérisé par l'anasarque d'au moins un des deux fœtus. Le stade V est atteint avec la mort d'au moins un des deux fœtus. Cette classification imparfaite a le mérite d'exister et d'uniformiser les travaux publiés relatifs à cette affection et en particulier les études thérapeutiques comparatives. Les principaux inconvénients de cette classification est de ne pas refléter la gravité du syndrome ni sa progression et enfin de ne pas être utilisables dans les cas

traités [41, 42]. Nous avons récemment décrit une classification cardiologique du syndrome qui est indépendante de la classification de Quintero et permet d'apprécier le continuum de l'aggravation de la cardiomyopathie du receveur. Cette classification permet également son utilisation postopératoire pour apprécier l'effet du traitement à court terme, ainsi que l'évolution cardio-circulatoire à moyen et à long terme des fœtus et des enfants nés de ces grossesses compliquées [43].

Traitements

Le pronostic du STT est conditionné par de nombreux paramètres fœtaux, maternels, obstétricaux et néonataux [44, 45] qui rendent difficiles les comparaisons entre les études. L'extraction prématurée n'est généralement envisagée qu'à partir de vingt-huit semaines. La forme sévère et précoce (< 26 SA) du syndrome transfuseur-transfusé (STT) aboutit dans plus de 95 % des cas au décès des deux jumeaux. En effet, l'hydramnios conduit le plus souvent à la fausse couche tardive ou à l'accouchement très prématuré [46]. Les anastomoses vasculaires placentaires constituent le substratum anatomique de ce déséquilibre hémodynamique, les « liaisons dangereuses » [8]. L'alternative thérapeutique actuelle consiste à réaliser des drainages amniotiques (amniodrainages) itératifs, ou à réaliser un traitement chirurgical fœtoscopique [42, 44, 46-51].

La réalisation d'un amniodrainage nécessite d'introduire une aiguille dans la cavité amniotique du receveur et d'évacuer le liquide amniotique en excès. Cette technique est associée à un taux de complications de 1,5 et 15 % à type de fausses-couches et de rupture de la poche des eaux [42, 50, 51]. La justification physiopathologique de cette technique réside dans la diminution de la pression intra-utérine et dans l'augmentation des perfusions utérine et fœtale qui en découlent. Le principal avantage de cette technique est qu'elle est réalisable par le plus grand nombre. Ces résultats sont toutefois clairement inférieurs à ceux du laser [42, 52, 53]. Mari *et col.* [54] rapportent, à partir du registre international des STT traités par amniodrainage, 78 % et 60 % de survie globale à la naissance et à quatre semaines respectivement. Dans 70,8 % des cas, un seul jumeau survit à quatre semaines, dans 48,4 % des cas, les deux survivent. Par ailleurs, 25 % d'anomalies cérébrales sont constatées chez les survivants dans les quatre premières semaines de vie. La grande variabilité des résultats dans les taux de survie de 15 % à 85 % présentés par différentes publications résulte probablement d'une hétérogénéité dans la définition du syndrome mais aussi dans le statut hémodynamique des fœtus lors de la réalisation du geste. En effet, environ 20 % des cas de STT répondent bien à un amniodrainage, mais la plupart des cas ne répondent pas à ce traitement [42].

Dans les situations où le risque de décès de l'un des jumeaux est très élevé, il peut être licite de discuter de la réalisation d'un fœticide sélectif [55-58]. Ce geste ne peut être réalisé que par une oblitération complète et permanente du cordon ombilical du jumeau interrompu [57]. En effet la présence d'anastomoses placentaires au moment du décès d'un jumeau monochorial entraîne un phénomène d'exsanguina-

tion du survivant dans le jumeau mort et son placenta selon le principe des vases communiquant par la différence importante et brutale de pression créée par le décès d'un jumeau .Si un fœticide sélectif par coagulation de cordon par une pince bipolaire peut être réalisé, une survie sans séquelles du co-jumeau est obtenue dans 88 % à 93 % [57].

Nous avons développé, perfectionné et validé une intervention spécifique visant à coaguler les anastomoses vasculaires placentaires pour interrompre la transfusion entre les deux jumeaux par un abord percutané sous anesthésie locale peu invasif pour la femme enceinte. Cette technique consiste en l'introduction d'un fœtoscope et d'une fibre laser dans la cavité amniotique afin de coaguler les anastomoses vasculaires placentaires à travers un trocart de 2,3 à 3,3 mm de diamètre [42, 46-48]. Les instruments utilisés sont des fœtoscopes semi-rigides de 1,3 ou 2 mm de diamètre en fonction du terme de la grossesse. La coagulation est réalisée par énergie laser avec une fibre de 400 μm. Les laser Nd :YAG, et Diode sont les plus utilisées car ils sont utilisables en milieu aqueux et leur longueur d'onde est optimale pour la coagulation des vaisseaux de la plaque choriale [50, 51].

L'opérateur cherche à introduire le fœtoscope dans une zone libre de tout placenta (abord utérin latéral), et, dans certains cas, il choisira un abord trans-placentaire le plus à distance de la membrane inter-amniotique de façon à obtenir un champ de vision le plus large possible.. L'intervention se termine par l'évacuation du liquide amniotique en excès. Le repère anatomique conditionnant l'identification des vaisseaux anastomotiques est la membrane inter-amniotique [20]. Une des principales limites de cette technique réside dans la visualisation de toutes les anastomoses de la plaque choriale. L'abord de la cavité amniotique est bien standardisée afin d'optimiser la visualisation de la membrane par fœtoscopie, en suivant une ligne virtuelle joignant les deux cordons ombilicaux [42, 46]. En dépit d'un geste chirurgical satisfaisant, jusqu'à 20 % des placentas examinés après la délivrance montrent la persistance d'anastomose, le plus souvent peu nombreuses et très fines et sans incidence sur le pronostic [15]. Cependant, dans environ 15 % des cas, ces anastomoses persistantes seront actives et on assistera soit à une récidive du syndrome soit à une séquence anémie-polyglobulie in utero par hémorragie fœto-fœtale [15, 59]. La reconnaissance de ces complications est bien standardisée et leur prise en charge permet la survie de 50 % et 80 % des jumeaux concernés respectivement [59, 60].

Aucune complication maternelle sévère n'est à ce jour imputable à la technique de coagulation des anastomoses. Les plus fréquentes sont représentées la rupture des membranes, la chorioamniotite, l'hémorragie intra-amniotique, et l'hématome rétro-placentaire. Une ascite amniotique maternelle par passage de liquide amniotique de l'utérus vers la cavité péritonéale, au décours du geste, est douloureuse mais régressive en quelques heures et répond bien à la morphine. Moins de 3 % des femmes ont justifié de la réalisation d'une transfusion sanguine post-opératoire lorsque le taux d'hémoglobine suivant l'hémodilution post-opératoire est inférieure à 8 g/dL [44].

Tableau 1. — Traitements possibles pour un Syndrome Transfuseur-Transfusé.

Traitements possibles	**Commentaires**
Laser	Meilleur traitement. Nombre de centres experts limité.
Interruption selective	Indications spécifiques. Difficulté technique. Problème Ethique
Amniodrainage	Ancien traitement de référence. Si laser non réalisable. Ou après 26 SA.
Septostomie	Peu efficace. Complications spécifiques.
Accouchement	Indications rares survenant au 3e trimestre. Amniodrainage préalable.
Expectative	Aboutit à l'accouchement et au décès dans la majorité des cas.

La coagulation sélective permet d'obtenir la survie des deux jumeaux dans 55 à 60 % des cas et celle d'au moins un jumeau dans 76 à 85 % des cas [42, 44, 46, 47, 60]. L'étude Européenne multicentrique randomisée Eurofœtus a comparé la coagulation laser aux amniodrainages itératifs dans les grossesses compliquées par un STT avant 26 SA [42]. Les grossesses traitées par laser ont plus de chances d'obtenir au moins un fœtus vivant à la période périnatale (76 % vs 56 % pour les amniodrainages) et à six mois de vie (76 % vs 51 %). Le traitement par laser prolonge la durée de la grossesse d'un mois en moyenne (33 SA vs 29 SA). L'étude Eurofœtus [42] a également démontré que le laser a une efficacité supérieure à celle de l'amniodrainage à tous les stades de développement et toutes les formes de présentation du STT. La coagulation laser protège ainsi les survivants de complications neurologiques, liées au décès d'un jumeau. Les enfants issus du groupe traité par laser ont présenté un risque plus faible de développer des lésions de leucomalacies périventriculaires (6 % vs 14 %). Cette protection cérébrale est liée à la prolongation de la grossesse mais aussi à la séparation des circulations placentaires des deux jumeaux qui prévient l'exsanguination des survivants en cas de mort in utero d'un des jumeaux [18, 61-63]. Nous avons pu montrer qu'à prématurité égale, les survivants d'un STT traité par laser ont le même pronostic que des jumeaux bi-choriaux [64]. Enfin le suivi à long-terme des survivants est actuellement réalisé au sein d'un réseau centré par un Centre Maladie Rare (CMR) et cinq centres collaborateurs en partenariat

Tableau 2. — Prise en charge d'une suspicion de Syndrome Transfuseur Transfusé :

	A CONTROLER
Diagnostic	Monochorionicité certaine. Hydramnios chez le receveur avec grosse vessie. Oligo-anamnios chez le donneur ± vessie non vue.
Biométrie et Morphologie	Recherche d'un RCIU chez le donneur. Biométrie du receveur. Recherche d'une anasarque chez le receveur. Anomalies cérébrales chez un des deux jumeaux. Morphologie complète
Doppler	Sur les deux jumeaux : – Ombilical – Cérébral – Canal d'Arantius – ± évaluation cardiaque si possible
Tolérance	État maternel Longueur du col
Prise en charge optimisée :	Transférer vers un centre de compétence. NE PAS REALISER D'AMNIOCENTESE ni D'AMNIODRAINAGE.

avec les centres d'investigation cliniques (CIC). Les survivants des cas traités dans le cadre de l'étude Eurofœtus ont maintenant six ans pour les plus âgés, et il apparaît que le pronostic est bien établi dés la période périnatale [64-66].

On peut donc conclure que le traitement chirurgical du STT est devenu le traitement de référence. Les différents traitements sont résumés dans le tableau 1. L'enjeu actuel que pose cette pathologie est d'optimiser le diagnostic et la prise en charge du STT et de permettre au plus grand nombre d'accéder au traitement par laser. Les schema deprise en charge est résumé dans le tableau 2. Il ne faut pas réaliser de geste invasif sans avoir pris contact avec un centre de compétence car cela peut gêner la réalisation ultérieure du traitemnet par laser (tableau 2). La survie est augmentée et la morbidité des survivants est diminuée en comparaison de celles associées aux prises en charge alternatives. Ce bénéfice est établi dans la période périnatale et maintenu sur le long terme. Cette conclusion pose la question de l'offre de soins, de la formation spécifique et du maintien de la compétence des praticiens concernés. La constitution récente en Centres de références et de compétence dans le plan Maladies Rares devrait permettre une adéquation satisfaisante et surtout une évaluation pertinente de cette prise en charge et de ses résultats.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Pinborg A. — IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum. Reprod. Update*, 2005, *11(6)*, 575-93.

[2] Blondel B., Macfarlane A., Gissler M., Breart G., Zeitlin J. — Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the Peristat project. *Bjog*, 2006, *113(5),* 528-35.

[3] Russell R.B., Petrini J.R., Damus K., Mattison D.R., Schwarz R.H. — The changing epidemiology of multiple births in the United States. *Obstet. Gynecol*., 2003. *101(1)*, 129-35.

[4] Sebire N.J., Snijders R.J., Hughes K., Sepulveda W., Nicolaides K.H. — The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1997. *104(10)*, 1203-7.

[5] Shetty A., Smith A.P. — The sonographic diagnosis of chorionicity. *Prenat. Diagn.,* 2005. *25(9)*, 735-9.

[6] Ville Y. — [Monochorionic twin pregnancies: dangerous liasons]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod*., (Paris), 2000, *29(3)*, 223-6.

[7] Quarello E., Y. Ville — [Specific aspects of monochorionic pregnancies]. *Rev. Prat*., 2006, *56(20)*, 2239-47.

[8] Ville Y. — Monochorionic twin pregnancies: 'les liaisons dangereuses'. *Ultrasound Obstet. Gynecol.,* 1997, *10(2)*, 82-5.

[9] Ville Y. — Chorionicity and mode of fertilization: a long-standing misconception. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2006, *28(5)*, 635-6.

[10] Benirschke K. — Origin and clinical significance of twinning. *Clin. Obstet. Gynecol*., 1972, *15* (1), 220-35

[11] Machin G., Bamforth F., Innes M., Mcnichol K. — Some perinatal characteristics of monozygotic twins who are dichorionic. *Am. J. Med. Genet.*, 1995, *55(1)*, 71-6.

[12] Machin G. — Placentation in multiple births. *Twin Res.*, 2001, *4(3)*, 150-5.

[13] Benirschke K. — The contribution of placental anastomoses to prenatal twin damage. *Hum. Pathol.*, 1992, *23 (*12), 1319-20.

[14] De Lia J., Fisk N., Hecher K. *et al.* — Twin-to-twin transfusion syndrome-debates on the etiology, natural history and management. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2000, *16(3)*, 210-3.

[15] Lewi L., Jani J., Cannie *et al.* — Intertwin anastomoses in monochorionic placentas after fetoscopic laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: is there more than meets the eye? *Am. J. Obstet. Gynecol*., 2006, *194(3)*, 790-5.

[16] The history of Isaac and his sons. *Genesis*, *25*, 19-36.

[17] El Kateb A., Ville Y. — Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.,* 2008, *22(1)*, 63-75.

[18] Quarello E., Molho M., Ville Y. — Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2007, *20(8)*, 589-97.

[19] Ville Y. — Twin transfusion syndrome. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod*., (Paris), 1998. *27(3)*, 255-7.

[20] Stirnemann J.J., Nasr B., Quarello E. *et al.* — A definition of selectivity in laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome and its relationship to perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol*., 2008, *198(1)*, 62 e1-6.

[21] Lewi L., Jani J., Blickstein I. *et al.* — The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy : a prospective cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.,* 2008*, 199 (5),* 514 e 1-8.

[22] Sebire N.J., D'Ercole C., Hugues K., Carvalho, Nicolaides K.H. — Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol*., 1997, *10(2)*, 86-9.

[23] El Kateb A., Nasr B., Nassar M., Bernard J.P., Ville Y. — First-trimester ultrasound examination and the outcome of monochorionic twin pregnancies. *Prenat. Diagn*, 2007, *27(10)*, 922-5.

[24] Lewi L., Lewi P., Diemert A., *et al.* — The role of ultrasound examination in the first trimester an at 16 weeks'gestation to predic fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am. J. Obste. Gynecol.*, 2008.

[25] Wieacker P., Wilhelm C., Prompeler H., Petersen K.G., Schillinger H., Breckwoldt M. — Pathophysiology of polyhydramnios in twin transfusion syndrome. *Fetal. Diagn. Ther*., 1992, *7(2)*, 87-92.

[26] Ville Y., Proudler A., Abbas A., Nicolaides K. — Atrial natriuretic factor concentration in normal, growth-retarded, anemic, and hydropic fetuses. *Am. J. Obstet*. *Gynecol*., 1994, *171(3)*, 777-83.

[27] Ville Y., Sideris I., Nicolaides K.H. — Amniotic fluid pressure in twin-to-twin transfusion syndrome: an objective prognostic factor. *Fetal. Diagn. Ther*., 1996, *11(3),* 176-80.

[28] Van Peborgh P., Morineau G., Bussieres L., Escourrou P., Ville Y. — Twin-to-twin transfusion syndrome: polyhydramnios-associated changes in maternal plasma volume and maternal plasma aldosterone concentrations. A preliminary study. *Fetal. Diagn. Ther*., 1998, *13(3),* 184-6.

[29] Gussi I.L., Nizard J., Yamamoto M., Robyr R., Ville Y. — Maternal pseudo primary hyperaldosteronism in twin-to-twin transfusion syndrome. *Bjog*, 2007, *114(1)*, 65-9.

[30] Nizard J., Gussi I., Ville Y. — Maternal hemodynamic changes following treatment by laser coagulation of placental vascular anastomoses and amnioreduction in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol*., 2006, *28(5)*, 670-3.

[31] Mahieu-Caputo D., Muller F., Joly D. *et al.* — Pathogenesis of twin-twin transfusion syndrome: the renin-angiotensin system hypothesis. *Fetal. Diagn. Ther*., 2001, *16(4)*, 241-4.

[32] Nizard J., Bonnet D., Fermont L., Ville Y. — Acquired right heart outflow tract anomaly without systemic hypertension in recipient twins in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol*., 2001, *18(6)*, 669-72.

[33] Yamamoto M., Essaoui M., Nasr B. *et al.* — Three-dimensional sonographic assessment of fetal urine production before and after laser surgery in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol*., 2007, *30(7)*, 972-6.

[34] Yamamoto M., Nasr B., Ortqvist L., Bernard J.P., Takahashi Y., Ville Y. — Intertwin discordance in umbilical venous volume flow: a reflection of blood volume imbalance in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol*., 2007, *29(3)*, 317-20.

[35] Stirnemann J., Chevret S., Bussieres L., Ville Y. — Peri-operative prognostic factors in twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser occlusion of chorionic plate anastomoses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2006, *195(6* (S2)).

[36] Rychik J., Tian Z., Bebbington M. *et al.* — The twin-twin transfusion syndrome : spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.,* 2007, *197* (4), 392 e 1-8.

[37] Anderson BL., Sherman FS., Mancini F., Simhan HN. — Fetal echocardiographic findings are not predictive of death in twin-twin transfusion syndrome. *J. Ultrasound Med.,* 2006, *25 (4)*, 455-9].

[38] Shah AD., Border WL., Crombleholme TM, Michelfelder EC. — Initial fetal cardiovascular profile score predicts recipient twin outcome in twin-twin transfusion syndrome. *J. Am. Soc. Echocardiog.*, 2008, *21 (10)*, 1105-8.

[39] Quintero R.A., Morales W.J., Allen M.H., Bornick P.W., Johnson P.K., Kruger M. — Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J. Perinatol.*, 1999, *19*(8 Pt 1), 550-5.

[40] Ville Y. — Twin-to-twin transfusion syndrome: time to forget the Quintero staging system? *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2007, *30(7)*, 924-7.

[41] O'Donoghue K., Cartwright E., Galea P., Fisk JM. — Stage I twin-twin transfusion syndrome : rates of progresion an d regression in relation to outcome. Ultrasound Obste. Gynecol., 2007, *30 (7)*, 958-64.

[42] Senat MV., Deprest J., Boulvain M., Paupe A., Winer N., Ville Y. — Endoscopic laser surgery versus serial amnoreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2004, *351 (2)*, 136-44.

[43] Stirnemann J., Proux F., Fouron J.C, Ville Y. — Cardiac function in staging Twin- to-Twin Transfusion Syndrome in relation to Quintero staging. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2006, *28*, 4 379.

[44] Yamamoto M., Ville Y. — Laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.*, 2007, *12(6)*, 450-7.

[45] Salomon L.J., Nasr B., Nizard J. *et al.* — Emergency cerclage in cases of twin-to-twin transfusion syndrome with short cervix at the time of surgery and relationship to perinatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008, Submitted.

[46] Ville Y., Hyett J., Hecher, Nicolaides K. — Preliminary experience with endoscopid laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. N. Engl. J. Med., 1995, 332 (4), 224-7.

[47] Ville Y., Hecher K., Gagnon A., Sebire N., Hyett J., Nicolaides K. — Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1998, *105(4)*, p. 446-53.

[48] Ville Y., Hecher K., Ogg D., Warren R., Nicolaides K. — Successful outcome after Nd : YAG laser separation of chorioangiopagus-twins under sonoendoscopic control. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1992, *2(6)*, 429-31.

[49] Ville Y., Hyett J.A., Vandenbussche F.P., Nicolaides K.H. — Endoscopic laser coagulation of umbilical cord vessels in twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1994, *4(5)*, p. 396-8.

[50] Yamamoto M. and Ville Y. — Twin-to-twin transfusion syndrome : management options and outcomes. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2005, *48 (4)*, 973-80.

[51] Robyr R.E. — Quarello, and Y. Ville, Management of fetofetal transfusion syndrome. *Prenat. Diagn.*, 2005, *25(9)*, 786-95.

[52] Rossi AC. and D'Addario V. — Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome : a metaanalysis and review of literature. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008, *198 (2)*, 147-52.

[53] Hecher K. Diehl W., Zikulnig L., Vetter M., Hackeloer BJ. — Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur. J. Obstet. Guynecol. Reprod Biol.*, 2000, *92 (1)*, 135-9.

[54] Mari G., Detti L., Oz U., A.Z. — Abuhamad, Long-term outcome in twin-twin transfusion syndrome treated with serial aggressive amnioreduction. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000. *183(1)*, p. 211-7.

[55] Taylor MJ., Shalev E., Tanawattanacharoen S. *and al.* — Ultrasound-guided umbilical cord occlusion using bipolar diathermy for Stage III/IV twin-twin transfusion syndrome. *Prenat. Diagn.*, 2002, *22 (1)*, 70-6.

[56] Gallot D., Laurichesse H., Lemery D. — Selective feticide in monochorionic twin pregnacies by ultrasound-guided umbilical cord occlusion. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2003, *22 (5)*, 484-8.

[57] Robyr R., Yamamoto M., Ville Y. — Selective feticide in complicated monochorionic (twin pregnancies using ultrasound-guided bipolar cord coagulation. *Bjog*, 2005, *112(10)*, 1344-8.

[58] Ville Y. — Selective feticide in monochorionic pregnancies: toys for the boys or standard of care? *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2003, *22(5)*, 448-50.

[59] Robyr R., Lewi L., Salomon L.J. *et al.* — Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006, *194(3)*, 796-803.

[60] Yamamoto M., Ville Y. — Recent findings on laser treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2006, *18(2)*, 87-92.

[61] Cavichioni O., Yamamoto M., Robyr R., Takahashi Y., Ville Y. — Intrauterine fetal demise following laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *Bjog*, 2006, *113(5)*, 590-4.

[62] Senat M.V., Bernard J.P., Loizeau S., Ville Y. — Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2002, *20(4)*, 360-3.

[63] Senat M.V., Loizeau S., Couderc S., Bernard J.P., Ville Y. — The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, *189(5)*, 1320-4.

[64] Lenclen R., Paupe A., Ciarlo G. *et al.* — Neonatal outcome in preterm monochorionic twins with twin-to-twin transfusion syndrome after intrauterine treatment with amnioreduction or fetoscopic laser surgery: comparison with dichorionic twins. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007, *196(5)*, 450 e1-7.

[65] Lopriore E., Middeldorp J.M., Sueters M., Oepkes D., Vandenbussche F.P., Walther F.J. — Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007, *196(3)*, 231 e1-4.

[66] Lopriore E., Nagel H.T., Vandelbussche F.P., Walther F.J. — Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, *189(5)*, 1314-9.

DISCUSSION

M. Claude SUREAU

Cette étude démontre, une fois de plus, la réalité et l'importance de la vie prénatale, que cette thérapeutique permet de pronostiquer et conduit à souligner le paradoxe médico-législatif qui ne reconnaît l'existence d'une personne qu'à et par la naissance. Ce qui est indiscutable juridiquement, mais laisse place à l'expression des besoins de reconnaissance d'un statut propre à cet " être prénatal ". Qu'en est-il du risque lié à la mort d'un des jumeaux ?

Dans les grossesses monochoriales, les risques sont essentiellement liés à la présence d'anastomoses vasculaires entre les deux circulations fœtales. En cas de mort d'un des

jumeaux, ces anastomoses peuvent être responsables d'une véritable exsanguination du jumeau survivant vers le jumeau décédé et son placenta, suivant le principe physique des vases communiquant. Ceci peut alors entraîner le décès du co-jumeau par désamorçage de la pompe cardiaque, ce qui survient dans 20 % des cas, ou des séquelles anoxo-ischémiques chez celui-ci, ce qui survient dans 20 % à 40 % des cas.

M. Georges DAVID

Dans ce syndrome transfuseur-transfusé, le passage transplacentaire de cellules fœtales dans la circulation maternelle est-il plus important qu'habituellement ?

Non, pas à l'état basal. En revanche, le traitement fœtoscopique augmente le passage transplacentaire de cellules fœtales du fait du caractère invasif du geste, en particulier lorsque celui-ci utilise une voie d'abord transplacentaire.

M. Jacques BATTIN

Est-ce que toutes les grossesses monozygotiques et monoclonales s'accompagnent toutes de ces connexions vasculaires ou pourquoi certaines seulement ? Le free-martinisme des bovins est-il un modèle comparable quoi que là les jumeaux soient dizygotes ?

Toutes les grossesses monochoriales sont monozygotes, et toutes présentent ce type d'anastomoses vasculaires placentaires. La plupart de ces grossesses restent asymptomatiques, probablement lorsque les échanges sanguins qui sont constant restent « équilibrés ». Dans 20-30 % des cas, un déséquilibre dans ces échanges peut entraîner une discordance de croissance ou un syndrome transfuseur transfusé. Ceci est différent du free-martinisme pour lequel les fœtus de bovins sont dizygotes et de sexes différents. Ici, il s'agit de jumeaux monozygotes, dont le patrimoine génétique est identique.

M. Bernard CHARPENTIER

Dans ce système transfuseur-transfusé qui rappelle les " free-martins " de Sir Peter Nedawar dans l'obtention d'une tolérance entre les deux fœtus, chez l'animal, avez-vous pu remarquer une tolérance entre deux jumeaux dizygotiques ayant subi ce système transfuseur-transfusé ?

Le syndrome transfuseur-transfusé ne survient que dans les grossesses monochoriales, qui sont toujours monozygotes. Les deux jumeaux partagent le même patrimoine génétique et la tolérance est donc à priori parfaite.

M. Philippe GURAN

L'hydramnios aigu est-il un signe précoce de syndrome transfusé-transfuseur permettant une surveillance échographique tout à fait spécifique à la fin d'une intervention la plus rapide possible ?

Oui. La survenue d'un hydramnios dans une grossesse monochoriale doit faire évoquer un syndrome transfuseur transfusé et une consultation spécialisée s'impose dans les 24 heures.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1589-1609, séance du 18 novembre 2008

COMMUNICATION

Prédiction anténatale de l'hypoplasie pulmonaire et traitement in-utero par occlusion trachéale fœtale endoscopique (FETO) dans la hernie diaphragmatique congénitale isolée sévère

Mots-clés : Hernie diaphragmatique/congénitale. Malformations et maladies congénitales, héréditaires et néonatales. Diagnostic prénatal. Maladie de la trachée

Antenatal prediction of pulmonary hypoplasia and intrauterine treatment by endoscopic fetal tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia

Key-words (Index medicus) : Hernia, diaphragmatic/congenital. Congenital, hereditary and neonatal diseases and abnormalities. Prenatal diagnosis.Tracheal diseases

Leonardo GUCCIARDO*, Jan A. DEPREST*, Pascal VAAST**,
Romain FAVRE***, Denis GALLOT****, Cyril HUISSOUD*****,
Florence BRETELLE******, Joel AGENOR*******,
Alexandra BENACHI********, Jacques JANI*, Elise DONE*,
Tim van MIEGHEM*, Yves VILLE********, Roland DEVLIEGER*

RÉSUMÉ

La hernie diaphragmatique congénitale (HDC) est une malformation sévère dont la survie globale se situe entre 30 et 90 %. En présence d'anomalies associées, la survie est beaucoup plus basse. Cette malformation devrait être diagnostiquée lors des programmes de dépistage échographique, néanmoins le caractère prédictif ainsi que la façon dont l'imagerie prénatale peuvent, de manière précise, prévoir les issues, restent l'objet d'une polémique. Les prévisions basées sur le rapport entre la surface pulmonaire et la circonférence céphalique (lung-to-head ratio) ainsi que sur la position du foie ont été les plus étudiées. Cette information est plus qu'appropriée pour le conseil prénatal des patients, laissant disponible,

* Gasthuisberg, B-3000 Leuven, Belgique, Email: Jan.Deprest@uzleuven.be , ** CHU Jeanne de Flandre, Lille, ***CMCO, Schiltigheim, ****Hôtel Dieu, Clermont-Ferrand, ***** Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, ****** Hôpital Nord,Chemin des Bourelly, Marseille, ******* Hôpital Caremeau, Nîmes, ********Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

Tirés à part : Professeur Jan A. Deprest, adresse ci-dessus
Article reçu et accepté le 4 novembre 2008

pour les cas sévères, l'option d'une interruption de grossesse tout comme celle d'une intervention prénatale expérimentale visant à inverser les effets de l'hypoplasie pulmonaire. Le but de cette revue est de mettre à jour le niveau des connaissances actuelles en rapport avec la valeur prédictive de l'évaluation prénatale en terme de survie néonatale. Nous développerons également les données expérimentales ainsi que les résultats cliniques concernant l'occlusion trachéale fœtale. Finalement, une étude clinique venant de débuter en Europe avec comme objectif de déterminer si une intervention prénatale peut diminuer la morbidité à court-terme chez les fœtus avec hypoplasie pulmonaire moderée, (TOTAL trial) sera présentée.

SUMMARY

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) affects one in 2500 to 5000 births and can be detected in utero by means of ultrasound screening. Associated structural problems aggravate the prognosis. The survival rate is 70 % or more for cases managed in tertiary care centers. The commonest causes of neonatal death in this setting are pulmonary hypoplasia and pulmonary hypertension. Prenatal imaging findings can now accurately predict postnatal outcome, based mainly on ultrasound determination of the lung-to-head ratio and liver position. This information can be used to counsel patients. In severe cases, prenatal intervention can reverse pulmonary hypoplasia. We review current data on prenatal prediction of neonatal survival. We also discuss experimental and clinical data on the benefits of fetal tracheal occlusion. The TOTAL trial (Tracheal Occlusion To Accelerate Lung growth) is currently ongoing in Europe.

INTRODUCTION

La hernie diaphragmatique congénitale (HDC) survient de manière sporadique avec une incidence variant de 1/2 500 à 1/5 000, selon l'inclusion ou non des enfants mort-nés. La HDC ne désigne pas une seule entité clinique et les issues sont, par conséquent, diverses [1]. Les mécanismes embryologique, moléculaire et génétique responsables de cette pathologie sont au-delà des objectifs de cet article.

84 % des anomalies sont localisées à gauche (HDCG), 13 % à droite (HDCD) et 2 % sont bilatérales. Les agénésies diaphragmatiques complètes, avec herniation de la partie tendineuse centrale et éventration sont d'autres rares manifestations possibles. Dans quelque 40 % des cas, d'autres anomalies sont associées, considérées comme des marqueurs prédictifs indépendants du taux de mortalité néonatale, la survie postnatale dans ce groupe particulier est inférieure à 15 % [2, 3]. La majorité des cas se présente donc sous la forme d'une malformation isolée. Dans la HDC, les poumons présentent une anomalie sévère du développement des voies aériennes et de la vascularisation, aboutissant à une hypoplasie pulmonaire [4-6]. Les deux poumons sont atteints, le poumon ispsilatéral plus que le poumon controlatéral. D'autres aberrations anatomiques présentes au niveau du diaphragme et de la partie hautes du tractus gastro-intestinal sont possibles, comme par exemple, des anomalies de la position du foie, de la partie basse de l'œsophage ou de l'estomac.

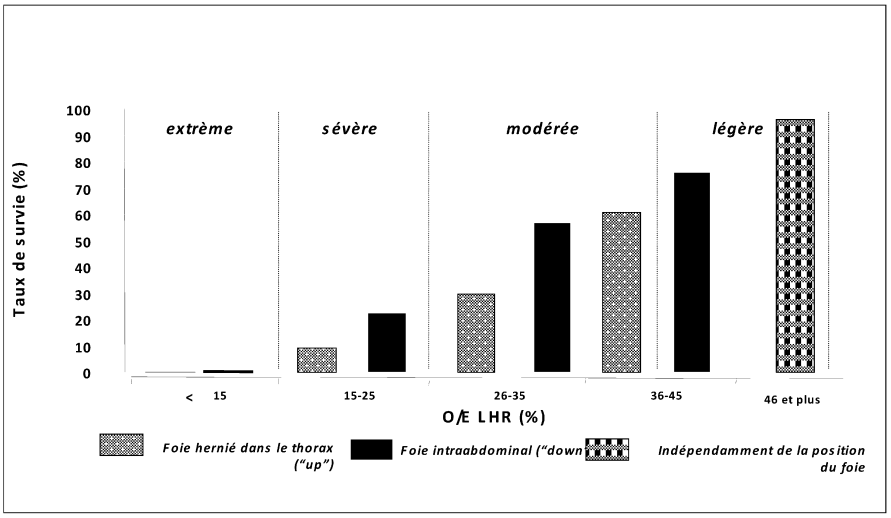


FIG. 1. — Taux de survie en fonction des mesures du O/E LHR et de la position du foie selon le registre anténatal de HDC (basées sur les données de 2007 ; (11)). Repris, avec permission, de Elsevier et des auteurs.

TABLE 1. — Issues néonatale en fonction des LHR dans les cas de fœtus avec HDCG isolées et foie hernié, pris en charge de manière expectative (gauche) ou après FETO (droite) (de Jani et al 2006 et 2006).

Degré d'hypoplasie pulmonaire	LHR	N	Prise en charge expectative (9)	LHR	N	FETO (54)
Extreme	0.4-0.5	2	0 (0 %)	0.4-0.5	6	1 (16.7 %)
Sévère	0.6-0.7	6	0 (0 %)	0.6-0.7	13	8 (61.5 %)
	0.8-0.9	19	3 (15.8 %)	0.8-0.9	9	7 (77.8 %)
	LHR<1.0	*27*	*3 (11.1 %)*	LHR<1.0	*28*	*16(57.1 %)*
Modérée	1.0-1.1	23	14 (60.9 %)	1.0-1.1		n a
	1.2-1.3	19	13 (68.4 %)	1.2-1.3		n a
Légère	1.4-1.5	11	8 (72.7 %)	1.4-1.5		n a
	≥ 1.6	6	5 (83.3 %)	≥ 1.6		n a
	total	*86*	*43 (50 %)*			

n.a. = non applicable car ces fœtus n'étaient pas éligibles pour une procédure FETO
LHR, lung area to head circumference ratio

Prédiction anténatale de la taille du poumon

Echographie bi-dimensionnelle de la région pulmonaire controlatérale.

La mesure de la surface pulmonaire controlatérale la mieux validée s'effectue par échographie 2D à l'aide du dénommé « LHR » (rapport de la surface pulmonaire à la circonférence céphalique ou *lung area to head circumference ratio*) [7]. Différentes méthodes de mesure ont été décrites mais en terme de précision et reproductibilité, la délimitation des contours pulmonaires par un simple tracé est la meilleure méthode (Figure 1A) [8]. La valeur prédictive du LHR a été validée dans l'analyse des données issues d'un registre anténatal de HDC rassemblant 184 cas de HDCG isolées consécutifs, ces cas évalués à 22-28 semaines de gestation ont abouti à une naissance d'un nouveau-né vivant, survenant au-delà de 30 semaines, les accouchements ont été effectués dans dix centres différents (Table 1) [9]. Dans cette étude la position intra-thoracique du foie a été démontrée comme étant un marqueur prédictif indépendant de l'issue [10].

Entre 12 et 32 semaines, la surface d'un poumon normal augmente quatre fois plus que la circonférence céphalique, ce qui nécessite ainsi une prise en compte de l'âge gestationnel lors de la mesure du LHR. L'effet de l'âge gestationnel sur le LHR peut être supprimé en exprimant le LHR observé sous la forme d'un rapport à la mesure moyenne du LHR attendu pour un âge gestationnel correspondant. Dans une deuxième étude basée sur l'analyse du registre anténatale de HDC, 354 fœtus présentant une HDC isolée unilatérale (gauche ou droite) ont été évalués entre 18 et 38 semaines [11] et le rapport LHR observé/LHR attendu (O/E) était capable de prédire l'issue, indépendamment de l'âge gestationnel lors de la mesure, avec une tendance pour une prédiction meilleure lors d'une détermination du O/E LHR effectuée à 32-33 semaines plutôt qu'à 22-23 semaines. Dans cette étude, la position du foie n'était plus un marqueur prédictif indépendant. Plusieurs études effectuées par d'autres grands centres ont confirmé que tant le LHR que la position du foie avaient une influence sur la survie[10, 12, 13, 71]. De manière complémentaire, le O/E LHR est également corrélé avec des indicateurs de la morbidité à court-terme[14]. En se basant sur la cohérence de ces observations, nous avons proposé une stratification empirique des fœtus en quatre étapes, en fonction de leur O/E LHR mais également de la position du foie tant que le débat sur la valeur prédictive indépendante de ce dernier marqueur n'est pas clôturé (Figure 1) [15, 16, 72]. Les valeurs mentionnées ci-dessous sont issues du registre anténatal de HDC et ne s'appliquent qu'aux HDCG isolées.

- Les fœtus présentant un O/E LHR<15 % ont une *hypoplasie pulmonaire extrême*, avec, à l'heure actuelle, aucun cas de survie (virtuellement) rapporté.
- Les fœtus avec un O/E LHR entre 15 et 25 % présentent une *hypoplasie pulmonaire sévère* avec une prédiction d'un taux de survie de l'ordre de 20 %, les fœtus dont le foie n'est pas hernié dans le thorax évoluant de manière plus favorable.

- Les fœtus dont le O/E LHR se situe entre 26 et 35 % ainsi que ceux combinant un O/E LHR compris entre 36 et 45 % et une herniation du foie dans le thorax, présentent une *hypoplasie modérée*. Le taux de survie attendu se situant entre 30 et 60 % en fonction des mensurations pulmonaires.
- Les fœtus avec un O/E LHR entre 36 et 45 % sans herniation intra-thoracique du foie tout comme les fœtus présentant un O/E LHR >45 % ont une *hypoplasie légère* s'accompagnant d'un taux de survie au-dessus de 75 %.
  L'analyse du registre anténatal de HDC constitue également une des rares études prénatales documentant les issues des cas de HDCD dont le pronostic est plus réservé [17]. Le taux de survie global dans 25 cas de HDCD était de 44 %, avec pour un O/E LHR <45 %, aucun cas de survie observé.

Échographie 3D et volumétrie pulmonaire par résonance magnétique nucléaire.

Les équipements actuels d'échographie 3D et les techniques d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (RMN) permettent d'effectuer des mesures en trois dimensions, autorisant une quantification bilatérale (ou totale) du volume pulmonaire, ainsi que de la partie du foi herniée. Par analogie avec le LHR, l'expression de ces volumes pulmonaires sous la forme d'un rapport O/E est préconisée. A l'heure actuelle, la supériorité des mesures échographiques tridimensionnelles sur les mesures bidimensionnelles reste toujours à démontrer[18]. Concernant l'échographie 3D, notre expérience a été décevante, avec dans 40 % des cas, une mesure du poumon ipsilatéral impossible malgré l'utilisation d'une technique tridimensionnelle [19]. D'autres groupes ont cependant rapporté de meilleurs résultats[18]. Réciproquement, la RMN fœtale a une résolution spatiale supérieure, pouvant être utilisée chez les patientes obèses et surtout, dans les cas de HDC, le poumon controlatéral tout comme le poumon ipsilatéral étant mesurables avec précision. Le volume pulmonaire attendu peut être calculé par comparaison à l'âge gestationnel ou au volume hépatique, mais de manière plus précise encore par comparaison au volume corporel fœtal, écartant ainsi les effets de l'âge gestationnel et des différences de croissance fœtale [12, 20-22]. Nous nous attendons à ce que cette dernière méthode s'impose dans un avenir proche, comme la méthode de choix. La supériorité de cette technique reste toutefois difficile à démontrer [70]. Dans la pratique, l'echographie dimensionelle continue d'être utilisée comme méthode de dépistage initiale, mais pour les cas référés et dans le cadre d'études cliniques, des évaluations RMN sont fréquemment effectuées.

Une information prénatale efficace des parents comprend une description de l'évolution postnatal typique d'un nouveau-né présentant une HDC, mais également l'évocation des différents types de morbidité possibles. Dans cette discussion un engagement de l'ensemble des spécialistes prenant en charges les patients durant toute la période périnatale, est essentiel. De manière complémentaire, la discussion devrait également inclure des informations individuelles issues des évaluations par les différentes techniques d'imagerie. Dans les cas présentant une hypoplasie légère à modérée, associée à un taux de survie de plus de 60 %, la planification d'un

accouchement programmé dans un centre de référence devrait être réalisée en temps utile. Dans les cas plus sévères, avec un O/E LHR <25 %, ou lorsque d'autres malformations importantes sont associées, rendant le pronostic plus réservé, l'option d'une interruption de grossesse tout comme celle d'une intervention prénatale devraient être discutées. La participation à une étude randomisée, comparant l'intervention prénatale à une prise en charge expectative, suivie par un traitement postnatale standardisé pourrait être proposée uniquement en cas d'hypoplasie pulmonaire modérée (www.totaltrial.eu) [73].

Base expérimentale de l'occlusion trachéale fœtale

Le fait qu'une population associée à un pronostic soit identifiable durant la période anténatale, peut constituer une motivation poussant certains à tenter une intervention visant à corriger l'anomalie du développement pulmonaire tout en restaurant sa fonction. Di Fiore et Wilson ont remis à jour le concept de déclenchement de la croissance pulmonaire par occlusion trachéale (*tracheal occlusion*-TO) [23]. Cette notion était inspirée par les observations faites chez les fœtus atteints du syndrome d'obstruction congénitale de l'axe aérien (*congenital high-airway obstruction syndrome*-CHAOS), et présentant une croissance pulmonaire impressionnante. Durant la vie fœtale, le poumon en cours de développement sécrète un liquide générant sous la glotte une pression positive. Le fluide produit augmente la pression au niveau des voies aériennes, mais durant les mouvements respiratoires fœtaux, l'ouverture de la glotte permet une mise à niveau du gradient de pression Cette sécrétion de fluide pulmonaire ainsi que les changements cycliques de la pression ainsi engendrée génèrent des périodes d'étirement des tissus, l'ensemble semble essentiel au développement pulmonaire [24], le caractère cyclique étant important pour un équilibre approprié entre croissance et différentiation [25].

L'occlusion trachéale prénatale empêche la sortie de ce liquide pulmonaire causant un étirement des tissus déclenchant la croissance du poumon. La plupart des expérimentations animales étudiant les effets de l'occlusion trachéale sur le développement pulmonaire ont été réalisées sur un modèle fœtal ovin chirurgical de HDC. Ce modèle expérimental, permet d'obtenir après une occlusion trachéale effectuée à mi-gestation, une croissance pulmonaire prononcée s'accompagnant d'un certain degré de maturation mais comporte également des risques d'hydrops fœtal [26]. L'occlusion trachéale fœtale augmente, de manière significative, le rapport poumon/ poids corporel (*lung to body weight ratio*-LBWR), le contenu pulmonaire total en ADN ainsi que les espaces alvéolaires[27, 28]. Dans le modèle ovin, l'occlusion trachéale déclenche également une maturation de la vascularisation pulmonaire [27, 28]. Cependant, une réduction du nombre de cellules alvéolaires de type II a également été observée, avec comme conséquence une diminution de l'expression de surfactant dans les poumons occlus [26, 29-31]. Cet effet délétère de l'occlusion trachéale peut néanmoins être minimisé par une désocclusion trachéale effectuée avant la naissance et/ou l'administration anténatale de stéroïdes à la brebis

gestante [32, 33]. D'un point de vue pragmatique, une inversion, *in-utero,* du processus d'occlusion trachéale (traduite cliniquement en une séquence occlusion-désocclusion ; « plug-unplug sequence ») permet d'atteindre de manière expérimentale une meilleure maturation morphologique du poumon [34].

Après la naissance, les enfants présentant une HDC souffrent tant d'une diminution de la compliance pulmonaire s'accompagnant d'une altération des échanges gazeux que d'une hypertension pulmonaire [35, 36]. Anomalies qui devraient également, être résolues, idéalement, par une intervention anténatale. Actuellement, la manière de procéder reste encore à préciser. En effet, une restauration partielle des cellules alvéolaire de types II secondairement à la désocclusion trachéale était attendue, permettant d'améliorer ainsi la compliance pulmonaire par rapport à une occlusion trachéale maintenue. Les données expérimentales ont néanmoins démontré qu'une occlusion trachéale maintenue jusqu'à la naissance est supérieure à la désocclusion effectuée avant la naissance en suggérant ainsi un effet indépendant du surfactant [31, 35]. Les fœtus de rat exposés *in-utero* au nitrofène, développent une hernie du diaphragme. Ils présentent un développement pulmonaire différent des espèces de rang plus élevé, le processus d'alvéolisation survenant uniquement après la naissance. Dans ce modèle expérimental, une occlusion trachéale effectuée durant la période de développement des voies aériennes engendre une accélération de la croissance pulmonaire, une augmentation des espaces aériens et de la vascularisation pulmonaire [37-40]. A nouveau, l'occlusion trachéale génère une diminution du nombre de cellules alvéolaires de type II, vraisemblablement par une différentiation en cellules de type I [41]. Dans une étude récente, Baird et ses collègues ont démontré que l'occlusion trachéale favorisait une prolifération distale des voies aériennes, avec cependant, chez les rats avec HDC, aucune accélération de la morphogénèse des ramifications des bronches présentant un retard de développement [42]. Le modèle expérimental chirurgical de lapine gestante se rapproche du modèle ovin, par son développement pulmonaire aussi bien que par la méthode d'induction chirurgicale de l'hypoplasie pulmonaire. Par les expérimentations effectuées à l'aide de ces modèles animaux, une augmentation du parenchyme pulmonaire et de la maturation vasculaire suivant une occlusion trachéale tardive a pu être mise en évidence [43-45].

En résumé, les modèles expérimentaux indiquent que l'occlusion trachéale fœtale est un méthode efficace pour accélérer la croissance et le développement pulmonaire. Cependant, le moment de l'occlusion trachéale durant la grossesse, la durée idéale de la période d'occlusion ainsi que la nécessité d'une désocclusion trachéale restent encore à préciser. La méthode se rapprochant le plus du processus physiologique consiste en une occlusion trachéale cyclique, procédure restant à l'heure actuelle, techniquement impossible. De plus, dans la pratique clinique, s'ajoute le risque de prématurité induite par une intervention prénatale. Complication pouvant venir « perturber » le « timing » prévu pour l'insertion aussi bien que l'enlèvement du ballonnet trachéal.

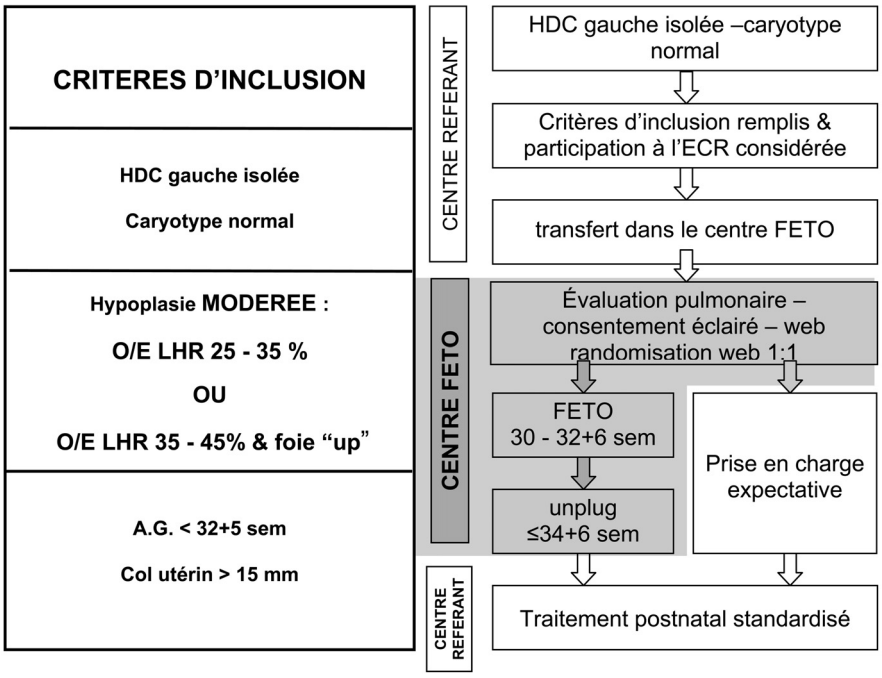


FIG. 2. — Flow chart de l'étude TOTAL dans la population avec hypoplasie pulmonaire moderé.

Aspects clinique de l'occlusion trachéale fœtale

Les cas associés à un pronostic plus réservé sont les candidats idéaux pour une intervention anténatale visant à inverser les effets létaux de l'hypoplasie pulmonaire. Par le passé, les tentatives de traitements anténataux consistaient en une correction anatomique *in utero* de la malformation, utilisant un accès fœtal chirurgical direct par hystérotomie, l'impossibilité de réaliser cette procédure chez le fœtus avec herniation du foie ainsi que les résultats limités ont poussé cette procédure à être progressivement abandonnée [46]. L'occlusion trachéale a été l'étape suivante, et reste encore d'application clinique au sein du groupe de travail FETO. Cette intervention peut être réalisée par voie percutanée à l'aide d'une canule de 3,3 mm, sous anesthésie locorégionale. Un ballonnet est inséré, idéalement entre 26 et 28 semaines, par trachéoscopie fœtale et l'occlusion est levée *in utero* à 34 semaines (Figure 2) [47, 48]. Cette procédure est beaucoup moins invasive que les techniques décrites précédemment, utilisant des clips trachéaux et/ou des canules d'accès de calibre plus important[49-51]. La désocclusion trachéale *in utero* peut être effectuée par voie fœtoscopique ou par une ponction écho-guidée, en cas de mise en travail prématurée, une procédure EXIT ou une désocclusion par laryngo-trachéoscopie péripartale en urgence peuvent s'avérer nécessaires [52]. La nécessité d'une expertise

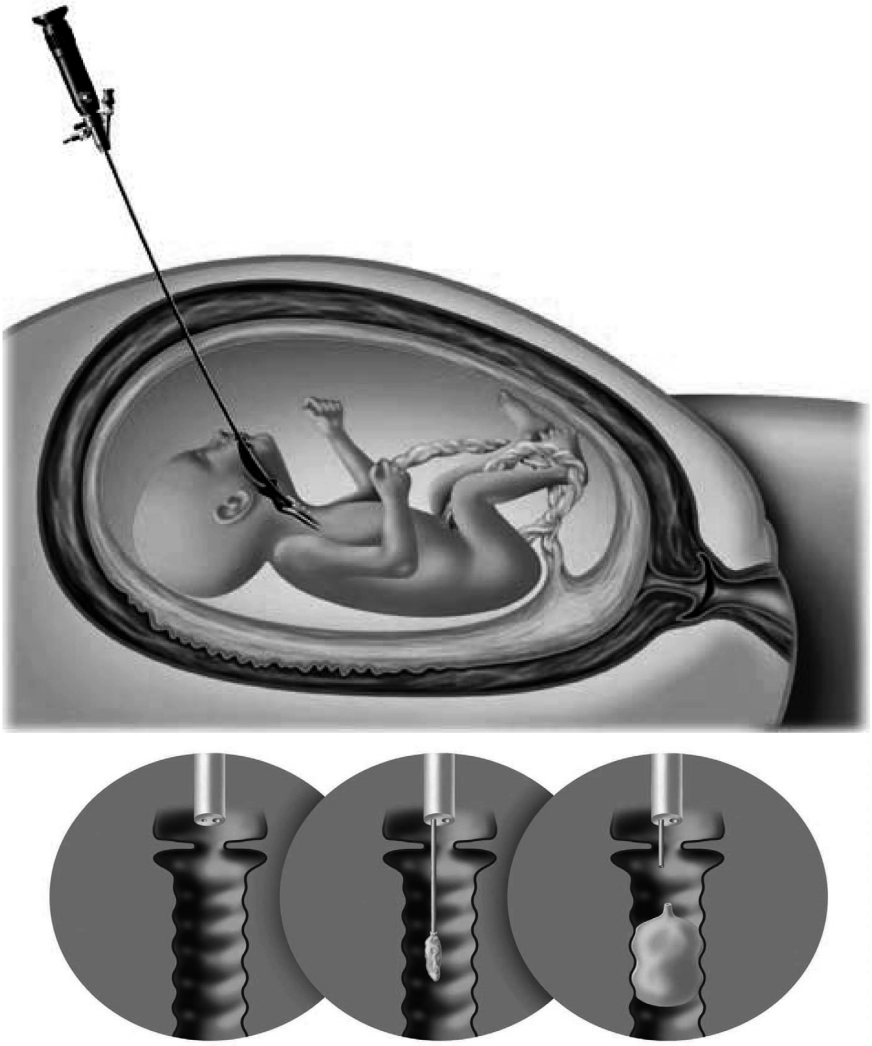


FIG. 3 — Schéma illustrant l'insertion d'un ballonet par la bouche du fœtus par voie percutanée. (Repris, avec permission des auteurs, ISUOG et Wileys Blackwell).

suffisante, associée à une disponibilité permanente de l'équipe offrant cette thérapie sont essentielles. Tout comme l'engagement de la patiente est une condition importante à considérer avant d'effectuer un tel traitement, en effet un séjour de la patiente, durant toute la période d'occlusion trachéale, à proximité du centre prénatale est préférable pour plus de sécurité.

Une lecture rapide de l'essai clinique randomisé réalisé par Harrisson *et al* montre que les chances de survie ne sont pas augmentées par une occlusion trachéale prénatale [53]. Le fait que cette thérapie fœtale ait été effectuées chez des fœtus avec O/E LHR jusqu'à 36 % (LHR-1.4) est néanmoins une donnée importante à considérer. Pour une raison inconnue, presque tous les fœtus inclus dans cette étude, présentaient une hypoplasie pulmonaire modérée (surface pulmonaire >25 %) avec virtuellement, aucun cas présentant une hypoplasie sévère à extrême. Cette population est précisément celle qui se voit actuellement proposer une procédure FETO au sein des trois différents programmes européens cliniques, pour lesquels la herniation du foie ainsi qu'un O/E LHR <27-28 % (correspondant à un LHR<1,0 en début de troisième trimestre) sont des critères d'inclusion strictement respectés. La survie globale rapportée dans ce groupe particulier est de l'ordre de 50-57 % ce qui est de loin supérieure au taux de survie en cas d'attitude expectative[54]. Aucune complication maternelle n'a été rapportée mais la rupture iatrogène préterme des membranes (*iatrogenic preterm rupture of the membranes*-iPPROM), se présentant typiquement sous la forme d'une amniorrhexie sans mise en travail spontané, reste un obstacle majeur. Dans une telle situation, les patientes sont hospitalisées dans le centre FETO permettant ainsi un retrait rapide du ballonnet en toute sécurité en cas de mise en travail ou lors d'une infection exigeant un accouchement. En effet, tout délai dans la libération postnatale des voies aériennes pouvant avoir des conséquences dramatiques ; un point essentiel à considerer dans l'exécution d'une étude et/ou d'un programme clinique.

Jusqu'à ce jour, plus de 75 % des patientes ont accouché au-delà de 34 semaines (AG moyen à l'accouchement — 36 semaines), ce qui est significativement plus tard que les 31 semaines observées dans l'étude de Harrison *et al* [53]. Le taux de survie néonatal était plus élevé dans le groupe ayant bénéficié d'un retrait anténatal du ballonnet comparé à un retrait périnatal (83.3 % vs. 33,3 %, p-0,013), une tendance persistant jusqu'à la sortie des soins intensifs (67 % vs. 33 % ; NS). Les marqueurs prédictifs majeurs du taux de survie sont l'âge gestationnel à l'accouchement ainsi que la taille des poumons avant la procédure FETO (Table 1). En d'autres mots, les fœtus avec les poumons les plus petits sont moins susceptibles de répondre à la thérapie fœtale que les fœtus avec des poumons plus grands. Cette observation mise à part, l'augmentation individuelle de la surface ou du volume pulmonaire mesurés après une procédure FETO sont des marqueurs prédictifs indépendants de la survie postnatale [55]. La modification de la réactivité vasculaire pulmonaire après FETO est également corrélée à la survie postnatale ainsi qu'à l'incidence de l'hypertension pulmonaire néonatale [56].

La plupart des nouveau-nés requièrent une correction chirurgicale de la hernie diaphragmatique par matériel prosthétique, conséquence directe de la taille du défaut anatomique dans ce groupe sélectionné. La morbidité à court-terme dans le groupe des nouveau-né survivants est meilleure que prévu, elle est en fait comparable à celle des cas avec hypoplasie pulmonaire modérée ayant bénéficié d'une prise en charge postnatale uniquement [57]. Aucun cas de morbidité à long terme stricte-

ment lié à l'intervention prénatale n'a été rapporté jusqu'à présent mais ceci reste un enjeu capital pour le développement futur de cette technique tout comme pour la réalisation de nouvelles études cliniques. Cela n'étant possible qu'avec un programme stricte et standardisé de suivi pour les nouveau-nés traités in utero tout comme les cas contrôle.

Le débat concernant la réalisation de la procédure FETO lors de la phase sacculaire du développement pulmonaire (>30 semaines) est toujours d'actualité. Cette approche stratégique ne permettrait d'atteindre qu'une réponse pulmonaire moindre sans qu'une réduction du taux de iPPROM n'ait été démontrée. Nous avons ainsi récemment montré qu'une occlusion trachéale effectuée au-delà de 30 semaines induit une croissance moindre du volume pulmonaire lorsque celui-ci est corrigé en fonction de la taille initiale. Nous proposons donc de réserver les occlusions tardives pour les formes plus légères d'hypoplasie pulmonaire, comme la proposition faite dans l'essai clinique randomisé (ECR) TOTALtrial [58, 73].

Les indications de chirurgie fœtale telles que proposées par le consortium FETO

Les indications de chirurgie fœtale ont récemment fait l'objet de nombreux débats [59]. De nombreuses critiques ont été émises et la plupart ont été prises en compte dans les protocoles d'études proposés.

Taux de mortalité rapportés dans la littérature concernée sont plus élevés que les taux annoncés

L'insuffisance respiratoire et l'hypertension pulmonaire, secondaires au développement anormal des poumons, sont les deux causes les plus fréquentes de mortalité néonatale. Malgré le développement de nouvelles stratégies postnatales pour traiter les nouveau-nés avec HDC, aucune approche n'est capable de corriger l'hypoplasie pulmonaire sous-jacente. Ceci explique ainsi sans surprise, la persistance d'un taux de survie oscillant, aux alentours de 70 %. D'autres données plus récentes provenant de différentes sources fiables ont montré que le taux de survie reste bel et bien corrélé avec le LHR et/ou la position du foie [60-63]. Et pour cette raison, nous maintenons notre offre de thérapie anténatale pour les cas présentant une hypoplasie pulmonaire extrême (létale) ou sévère (survie<20 %). Après de longues négotiations, la décision de ne pas organiser une étude randomisée avec un bras sans intervention prénatale, pour le groupe associé à un taux de mortalité de plus de 80 % a été prise.

La procédure thérapeutique anténatale a été modifiée

L'occlusion trachéale initialement réalisée par un accès maternel laparotomique suivi d'une dissection de la région cervicale fœtale peut maintenant, et en toute sécurité, être effectuée par un accès percutané sous anesthésie locale ou régionale [53, 64-65]). Le groupe de travail FETO continue son programme malgré l'absence de bénéfice de l'occlusion trachéale anténatale rapportée dans l'essai clinique randomisé publié par Harrison *et al* [53], (Table 2). Un remarque concernant l'interpré-

Table 2. — Chirurgie fœtale pour les HDC- tendances de l'expérience clinique.

	Harrison et al (2003)	FETO consortium (2004)
Critères d'inclusion pour une chirurgie anténatale	LHR<1.4 et foie hernié	LHR<1.0 et foie hernié "
Anesthésie	Générale	Loco-régionale ou locale
Voie d'accès	Laparotomie Canule de 5 mm	Percutanée Canule de 3.3 mm
Dispositif occlusif	Clip Callonnet endoluminal dans la plupart des cas	Ballonnet endoluminal
Procédure de désocclusion	Procédure EXIT	Désocclusion *in utero*
PPROM <34 sem.	100 %	20 %
Age gestationnel moyen à la naissance	30.8 semaines (28-34)	35 semaines (27-41)
Survie (globale)	77 % (contrôle: 76 %)	50-55 % (non-contrôlée)*
Survie (LHR<1.0)	33 % (n=3)	50-55 %

* dans le registre anténatal de HDC, le taux de survie dans ce groupe est inférieur à 15 %

tation de ces résultats est néanmoins importante à signaler. Dans la population recrutée pour cette étude, seuls trois cas présentant un O/E LHR <25 % et une herniation du foie ont été inclus, population trop limitée pour mettre en évidence une absence de bénéfice significatif dans ce groupe particulier. Les procédures FETO s'effectuent maintenant par une procédure utilisant un seul trocart de 3,3mm de diamètre, inséré de manière percutanée et permettant la mise en place d'un ballonnet obstruant la trachée fœtale. Cette technique qui évite ainsi le dissection cervicale et utilise un dispositif compensant la croissance de la trachée du fœtus rend plus aisée la désocclusion s'effectuant par fœtoscopie ou ponction écho-guidée. Le taux de survie associé à l'occlusion trachéale est de l'ordre de 50-57 % [47, 54, 66] ce qui est significativement supérieur au taux observé dans le groupe contrôle pour le même degré de sévérité de la hernie. Bien qu'aucune complication maternelle n'ait été rapportée après FETO, les 20 % de iPPROM ainsi que les accouchements prématurés qui peuvent en résulter restent un obstacle majeur. Malgré cela, le taux de patientes accouchant à 34 semaines ou au-delà (>75 %) doit être considéré comme une évolution favorable par rapport à l'expérience antérieure de l'équipe de Harrison.

Keller *et al* ont montré que la fonction pulmonaire des nouveau-nés après chirurgie fœtale était remarquablement bonne, et ce en dépit d'une naissance pouvant survenir jusqu'à dix semaines plus tôt [67]. Nous avons également observé dans notre population recrutée, le même effet bénéfique sur la morbidité pulmonaire. Le meilleur marqueur prédictif préopératoire de la survie restant la taille du poumon avant la procédure FETO, suggérant ainsi que plus le poumon préexistant est grand, meilleure sera la réponse postopératoire [54, 68]. Malgré un taux élevé de correction chirurgicale de la hernie par matériel prosthétique, la morbidité à court terme des

nouveau-nés qui survivent est meilleure qu'attendue [57]. L'évaluation à long terme est en cours, elle inclut un suivi du développement neurologique et de la fonction trachéale mais la morbidité globale semble rivaliser favorablement avec celle rapportée lors des stratégies de prise en charge postnatales traditionnelles.

Organisation de l'essai clinique TOTAL (Tracheal Occlusion To Accelerate Lung-growth)

La procédure FETO aurait dû depuis longtemps, faire l'objet d'un ECR et idéalement dans un seul centre permettant une standardisation optimale tant de la prise en charge chirurgicale que néonatale. Malheureusement en l'absence d'un financement adéquat, cette option est simplement impossible en Europe. Différents obstacles logistiques, médico-légaux et financiers ont également dû être contournés. Nous avons actuellement élaboré une essai clinique plus pragmatique dans le but d'évaluer si l'adjonction d'une procédure FETO dans la prise en charge standard néonatale actuelle au sein des différents centres tertiaires Européens permettrait d'améliorer les issues des cas sélectionnés. La procédure anténatale est ou sera proposée dans les différents centres du groupe de travail FETO, et probablement dans d'autres centres avec une certaine expérience fœtoscopique. Les patientes seront priées de rester sur le campus hospitalier durant toute la durée de l'occlusion trachéale afin que toutes les infrastructures optimales soient disponibles en cas d'indication d'un désocclusion en urgence. Une fois le ballonnet retiré, les patientes retourneront dans leur centre hospitalier tertiaire d'origine où la prise en charge néonatale sera standardisée par l'intermédiaire d'un consensus soumis et accepté au préalable.

Nous avons rencontré une résistance inattendue pour la randomisation de cas présentant une hypoplasie pulmonaire sévère (taux de survie sans intervention prénatale <20 %) tant de la part des patientes que des médecins. C'est pourquoi, une alternative a été proposée, tous les fœtus de ce groupe se verront proposer une procédure FETO mais celle-ci sera effectuée, en fonction des résultats d'une randomisation préalable, à deux âges gestationnels différents. La principale donnée qui sera étudiée sera la survie jusqu'à la sortie. Une randomisation entre une procédure FETO ou une prise en charge expectative sera appliquée à une autre population de patientes, en l'occurrence le groupe de fœtus présentant une hypoplasie pulmonaire modérée (taux de survie sans intervention anténatale: 30-60 %) (Figure 1). Dans ce groupe, la morbidité néonatale sera la principale variable étudiée car nous pensons qu'une intervention anténatale diminuera de 20 %, le taux de bronchopneumodysplasie (BPD) correspondant au taux d'oxygénodépendance à 28 jours de vie. En effet, comme cela a déjà été mentionné, la procédure FETO a différents effets bénéfiques sur la fonction pulmonaire, une amélioration du gradient alvéolo-artériel en oxygène et de la compliance pulmonaire dans les cas d'hypoplasie modérée ainsi qu'une réduction du taux de BPD dans les cas d'hypoplasie sévère et ce malgré une naissance prématurée [57, 67]. Ce dernier protocole proposé permettra d'éviter de se concentrer uniquement sur les taux de mortalité alors que la

morbidité des nouveau-nés survivants est tout aussi importante. Les estimations de la puissance requise pour cet ECR ont démontré que ces objectifs étaient réalistes, l'ensemble dépendant maintenant de l'attitude disciplinée de la communauté des spécialistes en médecine fœtale ne devant pas proposer de procédure FETO en dehors de cette étude ni élaborer d'autres études concurrentes pour permettre un recrutement adéquat. Le design de cet ECR a été approuvé par le comité d'éthique de l'Hôpital Universitaire de Leuven qui est l'investigateur principal et le recrutement a commencé (www.TOTALtrial.eu) (Figure 3). Le fait que la thérapie postnatale n'était pas, jusqu'à présent, standardisée constituait une des critiques principales mais de nouvelles directives ont été rédigées dans ce sens. Les centres qui participent à cette étude devront fournir l'essentiel de statistiques des dernières années et devront se soumettre par écrit aux directives proposées. Ces centres devraient, idéalement, avoir un volume de patients important (≥ 7 admissions par an) tout en utilisant des protocoles conformes améliorant significativement la survie néonatale[69]. Cette étude vient de démarrer en Belgique et la participation des centres Français est maintenant en cours de considération [73].

REMERCIEMENTS

Les études cliniques sur le traitement in utero de la HDC sont financées par la Commission Européenne, ainsi que par la bourse de recherche de LG (EuroSTEC, 6th Framework). La communauté Flamande supporte le programme clinique en Belgique (IWT/070715). JDP est un Chercheur Clinique financé par le " Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen " (1.8.012.07.N.02). Cet article mentionne les collaborateurs cliniques en France. Les Professeurs Gratacos et Nicolaides, qui sont responsables des autres sites « FETO », sont remerciés pour la collaboration clinique dans le cadre du groupe FETO et de l'étude TOTAL.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ackerman K.G., Pober B.R. — Congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia: new insights from developmental biology and genetics. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.,* 2007, *145(2),* 105-8.

[2] Rottier R., Tibboel D. — Fetal Lung and Diaphragm Development in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Seminars in Perinatology,* 2005*, 29(2)*, 86-93.

[3] Skari H., Bjornland K., Haugen G., Egeland T., Emblem R. — Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J. Pediatr. Surg.,* 2000*, 35(8)*, 1187-97.

[4] Shehata S.M., Sharma H.S., Van Der Staak F.H., Van De Kaa-Hulsbergen C., Mooi W J., Tibboel D. — Remodeling of pulmonary arteries in human congenital diaphragmatic hernia with or without extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr. Surg.,* 2000*, 35(2),* 208-15.

[5] Heerema A.E., Rabban J.T., Sydorak R.M., Harrison M.R., Jones K.D. — Lung pathology in patients with congenital diaphragmatic hernia treated with fetal surgical intervention, including tracheal occlusion. *Pediatr. Dev. Pathol.,* 2003*, 6(6),* 536-46.

[6] O'Toole S.J., Irish M.S., Holm B.A., Glick P.L. — Pulmonary vascular abnormalities in congenital diaphragmatic hernia. *Clin. Perinatol.,* 1996, *23(4),* 781-94.

[7] Metkus A.P., Filly R.A., Stringer M.D., Harrison M.R., Adzick N.S. — Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg., 31(1)*, 148-51, discussion 51-2.

[8] Peralta C.F., Cavoretto P., Csapo B., Vandecruys H., Nicolaides K.H. — Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol., 26(7)*, 718-24.

[9] Jani J., Keller R.L., Benachi A. *et al.* — 2006. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet. Gynecol., 27(1)*, 18-22.

[10] Hedrick H.L., Danzer E., Merchant A. *et al.* — Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am. J. Obstet. Gynecol.,* 2007*, 197(4)*, 422 e1-4.

[11] Jani J., Nicolaides K.H., Keller R. L. *et al.* — Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.,* 2007, *30(1)*, 67-71.

[12] Datin-Dorriere V., Rouzies S., Taupin P. *et al.* — Prenatal prognosis in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am. J. Obstet. Gynecol.,* 2008*, 198(1)*, 80 e1-5.

[13] Yang S.H., Nobuhara K.K., Keller R.L. *et al.* — Reliability of the lung-to-head ratio as a predictor of outcome in fetuses with isolated left congenital diaphragmatic hernia at gestation outside 24-26 weeks. *Am. J. Obstet. Gynecol.,* 2007*, 197(1)*, 30 e1-7.

[14] Jani J.C., Benachi A., Nicolaides K.H., Allegaert K., Gratacos E., Mazlereth R., Matis J., Tibboel D., Van Heijst A., Storme L., Rousseau V., Greenough A., Deprest J.A. — the Antenatal CDH Registry group. Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound Obstet. Gynecol*., 2008 Oct 9.

[15] Gucciardo L., Deprest J., Done E. *et al.* — 2008. Prediction of outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia and its consequences for fetal therapy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., 22(1)*, 123-38.

[16] Deprest J., Jani J., Gratacos E., Nicolaides K., Nelson S. — Reply. *Journal of Pediatric Surgery, 41(7)*, 2006, 1345-46.

[17] Jani J., Nicolaides K.H., Benachi A. *et al.* — Timing of lung size assessment in the prediction of survival in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.,* 2008*, 31(1),* 37-40.

[18] Ruano R., Benachi A., Joubin L. *et al.* — Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal lung volume as prognostic factor in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Bjog, 111(5),* 423-9.

[19] Jani J.C., Cannie M., Peralta C.F., Deprest J.A., Nicolaides K.H., Dymarkowski S. — Lung volumes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: comparison of 3D US and MR imaging assessments. *Radiology*, 2007, *244(2)*, 575-82.

[20] Coakley F.V., Lopoo J.B., Lu Y. *et al.* — Normal and hypoplastic fetal lungs: volumetric assessment with prenatal single-shot rapid acquisition with relaxation enhancement MR imaging. *Radiology,* 2000, *216(1)*, 107-11.

[21] Williams G., Coakley F.V., Qayyum A., Farmer D.L., Joe B.N., Filly R.A. — Fetal relative lung volume: quantification by using prenatal MR imaging lung volumetry. *Radiology,* 2004, *233(2),* 457-62.

[22] Cannie M., Jani J.C., De Keyzer F. *et al.* — Fetal body volume: use at MR imaging to quantify relative lung volume in fetuses suspected of having pulmonary hypoplasia. *Radiology, 241(3)*, 847-53.

[23] Difiore J.W., Fauza D.O., Slavin R., Peters C.A., Fackler J.C., Wilson J.M. — Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.,* 1994, *29(2)*, 248-56, discussion 56-7.

[24] Moessinger A.C., Harding R., Adamson T.M., Singh M., Kiu G.T. — Role of lung fluid volume in growth and maturation of the fetal sheep lung. *J. Clin. Invest.,* 1990, *86(4)*, 1270-7.

[25] Nelson S.M., Hajivassiliou C.A., Haddock G. *et al.* — Rescue of the hypoplastic lung by prenatal cyclical strain. *Am. J. Respir. Crit. Care Med., 171(12)*, 1395-402.

[26] Probyn M.E., Wallace M.J., Hooper S.B. — Effect of increased lung expansion on lung growth and development near midgestation in fetal sheep. *Pediatr. Res.,* 2000*, 47(6)*, 806-12.

[27] Butter A., Bratu I., Flageole H. *et al.* — The effects of fetal tracheal occlusion and release on lung growth and function in the sheep CDH model. *Saudi Med.,* 2003*, 24(5 Suppl)*, S31.

[28] Papadakis K., De Paepe M.E., Tackett L.D., Piasecki G.J., Luks F.I. — Temporary tracheal occlusion causes catch-up lung maturation in a fetal model of diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg., 33(7)*, 1030-7.

[29] Luks F.I., Roggin K.K., Wild Y.K. *et al.* — Effect of lung fluid composition on type II cellular activity after tracheal occlusion in the fetal lamb. *J. Pediatr. Surg.,* 2001, *36(1)*, 196-201.

[30] De Paepe M.E., Papadakis K., Johson B.D., Luks F.I. — Fate of the type II pneumocyte following tracheal occlusion in utero: a time-course study in fetal sheep. *Virchows Arch.,* 1998, *432(1),* 7-16.

[31] O'Toole S.J., Sharma A., Karamanoukian H.L., Holm B., Azizkhan R.G., Glick P.L. — Tracheal ligation does not correct the surfactant deficiency associated with congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.,* 1996, *31(4)*, 546-50.

[32] Bratu I., Flageole H., Laberge J.M. *et al.* — 2001. Surfactant levels after reversible tracheal occlusion and prenatal steroids in experimental diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg., 36(1)*, 122-7.

[33] Davey M.G., Danzer E., Schwarz U., Adzick N.S., Flake A.W., Hedrick H.L. — Prenatal Glucocorticoids and Exogenous Surfactant Therapy Improve Respiratory Function in Lambs with Severe Diaphragmatic Hernia Following Fetal Tracheal Occlusion. *Pediatr. Res*.

[34] Flageole H., Evrard V.A., Piedboeuf B., Laberge J.M., Lerut T.E., Deprest J.A. — The plug-unplug sequence: an important step to achieve type II pneumocyte maturation in the fetal lamb model. *J. Pediatr. Surg.,* 1998*, 33(2)*, 299-303.

[35] Bratu I., Flageole H., Laberge J.M., Kovacs L., Faucher D., Piedboeuf B. — Lung function in lambs with diaphragmatic hernia after reversible fetal tracheal occlusion. *J. Pediatr. Surg.,* 2004*, 39(10)*,1524-31.

[36] Davey M.G., Hedrick H.L., Bouchard S. *et al.* — Temporary tracheal occlusion in fetal sheep with lung hypoplasia does not improve postnatal lung function. *J. Appl. Physiol., 94(3)*, 1054-62.

[37] Mesas-Burgos C., Eklof A.C., Linderholm B., Robertson B., Frenchkner B. — 2006. Lung morphology after late fetal tracheal ligation in rats. *Eur. J. Pediatr. Surg.,* 16(3), 160-5.

[38] Kitano Y., Kanai M., Davies P. *et al.* — BAPS prize-1999: Lung growth induced by prenatal tracheal occlusion and its modifying factors: a study in the rat model of congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg., 2001,* 36(2), 251-9.

[39] Kanai M., Kitano Y., Von Allmen D., Davies P., Adzick N.S., Flake A.W. — Fetal tracheal occlusion in the rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia: tracheal occlusion reverses the arterial structural abnormality. *J. Pediatr. Surg. 36(6)*, 839-45.

[40] Kitano Y., Davies P., Von Allmen D., Adzick N.S., Flake A.W. — 1999. Fetal tracheal occlusion in the rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *J. Appl. Physiol.,* 87(2), 769-75.

[41] Yoshizawa J., Chapin C.J., Sbragia L. *et al.* — Tracheal occlusion stimulates cell cycle progression and type I cell differentiation in lungs of fetal rats. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.,* 285(2), L344-53.

[42] Baird R., Khan N., Flageole H., Anselmo M., Puligandla P., Laberge J.M. — The Effect of Tracheal Occlusion on Lung Branching in the Rat Nitrofen CDH Model. *J. Surg. Res*., 2007.

[43] Roubliova X., Verbeken E., Wu J. *et al.* — Pulmonary vascular morphology in a fetal rabbit model for congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.,* 2004*, 39(7)*, 1066-72.

[44] Wu J., Ge X., Verbeken E.K., Gratacos E., Yesildaglar N., Deprest J.A. — Pulmonary effects of in utero tracheal occlusion are dependent on gestational age in a rabbit model of diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.,* 2002, *37(1)*, 11-7.

[45] De Paepe M.E., Johnson B.D., Papadakis K., Sueishi K., Luks F.I. — Temporal pattern of accelerated lung growth after tracheal occlusion in the fetal rabbit. *Am. J. Pathol.,* 1998*, 152(1)*, 179-90.

[46] Harrison M.R., Adzick N.S., Flake A.W. *et al.* — Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero: VI. Hard-earned lessons. *J. Pediatr. Surg., 28(10)*, 1411-7 ; discussion 17-8.

[47] Jani J., Gratacos E., Greenough A. *et al.* — Percutaneous fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Clin. Obstet. Gynecol*., *48(4)*, 910-22.

[48] Kohl T., Gembruch U., Tchatcheva K., Schaible T. — Current consequences of prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia by Deprest J. Ped. Surg., 2006, *41*, 423-30). *J. Pediatr. Surg., 41(7)*, 1344-5, author reply 45-6.

[49] Flake A.W., Crombleholme T.M., Johnson M.P., Howell L.J., Adzick N.S. — Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am. J. Obstet. Gynecol*., 2000, *183(5)*, 1059-66.

[50] Harrison M.R., Sydorak R.M., Farrell J.A., Kitterman J.A., Filly R. A., Albanese C.T. — Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: prelude to a randomized, controlled trial. *J. Pediatr. Surg., 2003,* 38(7), 1012-20.

[51] Deprest J.A., Evrard V.A., Van Ballaer P.P. *et al.* — Tracheoscopic endoluminal plugging using an inflatable device in the fetal lamb model. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 81(2),* 1998, 165-9.

[52] Deprest J., Gratacos E., Nicolaides K.H. — Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet. Gynecol., 24(2)*, 2004, 121-6.

[53] Harrison M.R., Keller R.L., Hawgood S.B. *et al.* — A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N. Engl. J. Med., 2003, 349(20)*, 1916-24.

[54] Jani J.C., Nicolaides K.H., Gratacos E., Vandecruys H., Deprest J. — Fetal lung-to-head ratio in the prediction of survival in severe left-sided diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 195(6), 2006, 1646-50.

[55] Peralta C.F., Jani J.C., Van Schoubroeck D., Nicolaides K.H., Deprest J.A. — Fetal lung volume after endoscopic tracheal occlusion in the prediction of postnatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol., 2008, 198(1)*, 60 e1-5.

[56] Doné E., Jani J., Van Schoubroeck D., Debeer A., Deprest J. — Maternal hyperoxygenation test in fetuses with prenatally treated severe diaphragmatic hernia: longitudinal observation study. *Am. J. Obstet. Gynecol., 195(6)*, 45 (S21).

[57] Jani J., Nicolaides K., Gratacos E. *et al.* — Short term neonatal morbidity in severe left-sided congenital diaphragmatic hernia treated by tracheal occlusion before 30 weeks. *American journal of obstetrics and gynecology,* 2007*, 197(6)*, S162.

[58] Cannie M., Jani J., De Keyzer F. *et al.* — 554 Lung response to fetal tracheal occlusion is better prior to 29 weeks than after. *Am. J. Obstet. Gynecol.,* 2007*, 197(6),* S161.

[59] Deprest J., Hyett J., Flake A. — Current controversies in prenatal diagnosis 4: should fetal surgery be done in all cases of severe diaphragmatic hernia. *Prenatal. Diagnosis*, 2008 (in press).

[60] Sartoris J., Varnholt V., Dahlheim D., Schaible T. — CDH in Mannheim — *Algorithm and Results. Monatschr Kinderheilkd,* 2006*,* 153 717.

[61] Hedrick H.L., Danzer E., Merchant A., Bebbington M.W., Zhao H., Flake A.W., Johnson M.P., Liechty K.W., Howell L.J., Wilson R.D. — Adzick NS. Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007 Oct., *197(4)*, 422.e1-4.

[62] Yang S.H., Nobuhara K.K., Keller R.L., Ball R.H., Goldstein R.B., Feldstein V.A., Callen P.W., Filly R.A., Farmer D.L., Harrison M.R., Lee H. — Reliability of the lung-to-head ratio as a predictor of outcome in fetuses with isolated left congenital diaphragmatic hernia at gestation outside 24-26 weeks. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007 Jul., *197(1)*, 30.e1-7.

[63] Datin-Dorriere V., Rouzies S., Taupin P., Walter-Nicolet E., Benachi A., Sonigo P., Mitanchez D. — Prenatal prognosis in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am. J. Obstet. Gynecol.,* 2008 Jan., *198(1)*, 80.e1-5.

[64] Flake A.W., Crombleholme T.M., Johnson M.P., Howell L.J., Adzick N.S. — Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000 Nov., *183(5)*, 1059-66.

[65] Deprest J., Gratacos E., Nicolaides K.H. — Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet. Gynecol.,* 2004*, 24*, 121-126.

[66] Jani J., Nicolaides K.H., Keller R.L. *et al.* — Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet. Gynecol., 30*, 67-71.

[67] Keller R., Hawgood S., Neuhaus J. *et al.* — Infant pulmonary function in a randomized trial of fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Res.,* 2004*, 56*, 818-825.

[68] Peralta C.F., Jani J.C., Van Schoubroeck D., Nicolaides K.H., Deprest J.A. — Fetal lung volume after endoscopic tracheal occlusion in the prediction of postnatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.,* 2008*, 198*, 60 e1-5.

[69] Javid P., Jaksic T., Skarscard E., Lee S. — Survival rate in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Neonatal Network. *J. Pediatr. Surg.,* 2004*, 39*, 657-660.

[70] Cannie M., Jani J., Meersschaert J., Allegaert K., Done' E., Marchal G., Deprest J., Dymarkowski S. — Prenatal prediction of survival in isolated diaphragmatic hernia using observed to expected total fetal lung volume determined by magnetic resonance imaging based on either gestational age or fetal body volume. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2008 Oct. *32(5)*, 633-9.

[71] Cannie M., Jani J., Chaffiotte C., Vaast P., Deruelle P., Houfflin-Debarge V., Dymarkowski S., Deprest J. — Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2008 Oct., *32(5)*, 627-32.

[72] Deprest J.A., Flemmer A.W., Gratacos E., Nicolaides K. — Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.*, 2008 oct 7.

[73] Deprest J., Hyett J., Flake A. — Current controversies in prenatal diagnosis: should fetal surgery be done in all cases of severe diaphragmatic hernia. Prenatal. Diagnosis, 2008 (in press).

DISCUSSION

M. Christian NEZELOF

Dans le passé, les hernies de la coupole étaient liées à une hypoplasie pulmonaire primitive. Cette rétro-pathogénie est-elle toujours valide ? Quel est le devenir à long terme des enfants traités pour obstruction bronchique ? Ont-ils des séquelles pulmonaires ?

L'étiologie de la hernie de coupole diaphragmatique (HCD) reste encore à clarifier. En effet, le caractère primaire de la pathologie diaphragmatique n'est pas certain, tout comme le fait de considérer l'hypoplasie pulmonaire comme le *primum movens*. Cette dernière hypothèse a été, en effet, mise sur le devant de la scène. Dans un des modèles animaux de HCD, le modèle d'induction par nitrofène, l'hypoplasie pulmonaire est présente dans tous les cas, alors que seulement la moitié des animaux présentent l'anomalie diaphragmatique. Néanmoins, un défaut anatomique survenant durant la période embryologique (« première atteinte »), avec comme conséquence durant la suite de la gestation, un développement pulmonaire altéré (« deuxième atteinte ») est la manière dont la pathogénèse est le plus souvent comprise [1, 2].

Quant à la deuxième question sur l'obstruction des voies aériennes, tant trachéale que bronchique, ce type d'occlusion, si elle est complète, cause également, une réponse pulmonaire. Ces poumons seront typiquement de grande taille avec en effet, des modifications histologiques. A l'aide d'une prise en charge périnatale adéquate, une survie est possible, mais en effet, du point de vue fonctionnel, ces poumons ne sont pas normaux. Ces nouveau-nés présentent typiquement des fuites capillaires, des degrés variables de trachéo-broncho-malacie, un fonctionnement anormal du diaphragme et des muscles abdominaux avec syndrome de détresse respiratoire, etc... Ces modifications peuvent être réversibles et ont fait récemment l'objet d'une revue de qualité [3].

Mme Odile RÉTHORÉ, M. Roger HENRION, M. J. BATTIN

Beaucoup d'enfants qui ont une trisomie 18 ont une hernie diaphragmatique. Combien y a-t-il d'enfants trisomiques 18 dans votre travail ? Fait-on systématiquement le caryotype de l'enfant avant de prendre une décision ? Quelle est la proportion d'anomalies chromosomiques, géniques ou morphologiques associées aux hernies des coupoles diaphragmatiques qui pourraient modifier la conduite thérapeutique ?

L'ensemble de la présentation portait sur la problématique des nouveau-nés présentant une HCD isolée. Dans près de 40 % des cas, la HCD est associée à d'autres anomalies. Celles-ci sont des marqueurs indépendants prédictifs de la survie, avec dans ce groupe un taux de survie inférieur à 15 % [4-6]. Le caractère isolé de l'anomalie est basé sur l'analyse détaillée de l'anatomie du fœtus ainsi que sur les résultats du caryotype. Ce dernier est

obligatoire, le rôle des analyses génétiques à haute résolution est débattu, et ces nouvelles méthodes sont lentement introduites dans la pratique clinique. Malheureusement nous avons eu également des diagnostics d'anomalies structurelle, génétique voire de syndromes posés après la naissance uniquement, rappelant les limites actuelles du diagnostic anténatal. Cette problématique devrait être réduite à son minimum absolu grâce à l'utilisation de méthodes d'évaluation avancées. À l'heure actuelle, la base génétique de cette pathologie reste encore à identifier, mais les travaux récents indiquent un potentiel réel pour les outils de découverte de gènes impliqués dans les HCD [7-9].

M. Paul VERT

La réanimation néonatale des enfants porteurs d'une hernie diaphragmatique est particulièrement difficile. Le protocole multicentrique que vous avez mis en place pour l'occlusion trachéale transitoire comporte-t-il aussi une méthodologie de réanimation homogène ? Ceci en particulier pour le traitement par le monoxyde d'azote de l'hypertension artérielle pulmonaire qu'accompagnent ces anomalies ?

Ceci est en effet une critique justifiée à l'encontre de tout essai clinique. La prise en charge durant la période périnatale est controversée et aucun protocole basé sur niveau d'évidence médicale suffisant n'est, à l'heure actuelle, disponible. L'essai clinique précédemment effectué aux Etats-Unis par Harrison et al a été réalisé dans un seul centre, pour des raison de standardisation de la prise en charge néonatale [10]. Étant donné l'impossibilité de réaliser une telle étude en Europe, nous avons essayé de standardiser la prise en charge néonatale par l'intermédiaire d'un document consensuel rédigé par les différents centres principaux (www.totaltrial.eu).

BIBLIOGRAPHIE DE LA DISCUSSION

[1] Keijzer, R., Liu, J., Deimling, J., Tibboel, D., Post, M. — Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am. J. Pathol.,* 2000, *156*, 1299-1306.

[2] Rottier R., Tibboel D. — Fetal lung and diaphragm development in Congenital Diaphragmatic Hernia. Semin. Perinatol., 2005, *29*, 86-93.

[3] Shimabukuro F., Sakumoto K., Masamoto H., Asato Y., Yoshida T., Shinhama A., Okubo E., Ishisoko A., Aoki Y. — A case of congenital high airway obstruction syndrome managed by ex utero intrapartum treatment: case report and review of the literature. Am. J. Perinatol., 2007, *24(3)*, 197-201.

[4] Skari H., Bjornland K., Haugen G., et *al.* — CDH: a meta-analysis of mortality factors. J. Ped. Surg., 2000, *35*, 1187-1197.

[5] Witters I., Legius E., Moerman Ph. — Associated Malformations and Chromosomal Anomalies in 42 Cases of Prenatally Diagnosed Diaphragmatic Hernia. *Am. J. Med. Genetics*, 2001, *103*, 278-282.

[6] Stege G, Fenton A, Jaffray B. — Nihilism in the 1990s. The true mortality of CDH. *Pediatrics*, 2003, *112*, 532-535.

[7] Ackerman K.G., Herron B.J., Vargas S.O., Huang H., Tevosian S.G., Kochillas L., Rao C., Pober B.R., Babiuk R.P., Epstein J.A., Greer J.J., Beier D.R. — Fog2 is required for normal diaphragm and lung development in mice and humans. Plosgenetics —, vol 1, issue 1, 2005, 58-65.

[8] Hara A., Chapin C.J., Ertsey R., Kitterman J. — Changes in fetal lung distension alter expression of vascular endothelial growth factor and its isoforms in the developing rat lung. Pediatric Research, 2005, *vol 58*, no.1, 2005, 30-37.

[9] Slavotinek AM. — The genetics of Congenital Diaphragmatic Hernia. Sem. Perinatol., 2005, *29*, 77-85, 2005.

[10] Harrison M.R., Keller R.L., Hawgood S.B., *et al.* — A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congential diaphragmatic hernia. N. Engl. J. Med., 2003, *349*, 1916-1924.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1611-1624, séance du 18 novembre 2008

COMMUNICATION

Développements récents de la chirurgie fœtale. Aspects techniques, organisationnels et éthiques

MOTS-CLÉS: FŒTUS/CHIRURGIE. MYÉLOMÉNINGOCÈLE. HERNIE DIAPHRAGMATIQUE. CARDIOPATHIES CONGÉNIATLAES. SYNDROME TRANSFUSEUR-TRANSFUSÉ

Recent developments in fetal surgery. Technical, organizational and ethical considerations

KEY-WORDS (Index medicus) : FETUS SURGERY. MENINGOMYELOCELE. HERNIA, DIAPHRAGMATIC. HEART DEFECTS, CONGENITAL. FETOFETAL TRANSFUSION

Yves VILLE *

RÉSUMÉ

Le diagnostic d'anomalies foetales d'une particulière gravité à un stade précoce est rendu possible par les progrès du diagnostic prénatal. Quand l'histoire naturelle permet d'anticiper une issue fatale ou grevée d'un lourd handicap et lorsqu'une prise en charge pédiatrique ne permettra vraisemblablement pas d'améliorer le pronostic, une chirurgie essentiellement palliative de certaines anomalies peut être proposée in utero. Ces interventions ont accompagné les développements de la micro-endoscopie et sont réalisées par voie percutanée sous analgésie locale ou loco-régionale chez la femme. Une analgésie fœtale est aussi administrée avant toute intervention invasive pour le fœtus. La prise en charge chirurgicale du syndrome transfuseur-transfusé est le seul exemple de thérapie fœtale ayant fait la preuve de son efficacité par la réalisation d'un essai thérapeutique contrôlé. Les formes les plus graves de hernie diaphragmatique congénitale pourraient bénéficier d'une obstruction temporaire de la trachée fœtale afin de prévenir le développement de l'hypoplasie pulmonaire. L'avenir de la chirurgie fœtale à utérus ouvert repose sur les résultats de l'étude américaine MOM qui évalue les bénéfices d'une chirurgie palliative de couverture cutanée des troncs nerveux dans le myéloméningocèle. Ces développements posent de nombreuses questions éthiques, en particulier celles de la compétence, des limites entre innovation thérapeutique, expérimentation et standard de soin qui sont difficiles à préciser. Le degré de désaccord entre experts sur les performances d'une intervention de chirurgie fœtale en dépit de résultats préliminaires favorables doit être pris en compte dans la justification et la réalisation d'un essai thérapeutique contrôlé. La discussion de l'alternative de l'interruption de la grossesse dans le cadre de la loi ne doit pas être omise.

* Maternité et Médecine fœtale, Université Paris Descartes. CHU Necker-Enfants-Malades. yves.ville@nck.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Yves VILLE, même adresse.
Article reçu le 6 mars 2008, accepté le 3 octobre 2008

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1611-1624, séance du 18 novembre 2008

SUMMARY

Progress in prenatal diagnosis has led to more frequent detection of fetal abnormalities which, if left untreated, would be fatal or cause severe disabilities despite optimal postnatal care. Intrauterine surgery is possible in selected cases. Most procedures involve micro-endoscopy with local or regional analgesia. Fetal analgesia is indicated for procedures that are directly invasive for the fetus. Surgical treatment of twin-to-twin transfusion is so far the only example of successful fetal therapy, as demonstrated in a randomized controlled trial. The most severe forms of congenital diaphragmatic hernia may also benefit from temporary occlusion of the fetal trachea in order to allow lung growth and prevent pulmonary hypoplasia. The future of open fetal surgery will depend partly on the results of the ongoing MOM study of intrauterine coverage of myelomeningocele. These developments also raise ethical questions, including the competence of the surgical team, and the borderline between therapeutic innovation, experimental surgery, and standard of care. The possibility of therapeutic termination should not be overlooked.

Les développements de l'imagerie échographique prénatale ainsi que l'offre d'un dépistage échographique à toutes les femmes enceintes permettent le diagnostic de certaines anomalies foetales à un stade relativement précoce dont l'histoire naturelle permet d'anticiper une issue fatale ou grevée d'un lourd handicap et pour lesquelles une prise en charge pédiatrique ne permet pas d'améliorer le pronostic. La loi française sur l'interruption volontaire de grossesse permet aux femmes dans ces circonstances d'obtenir qu'une interruption médicale de la grossesse (IMG) soit réalisée. Le souhait de nombreuses femmes de poursuivre leur grossesse ainsi que les limites légales de l'IMG au deuxième trimestre de la grossesse dans de nombreux pays ont permis l'avènement de la chirurgie fœtale au début des années 80 lorsque l'histoire naturelle de l'affection permettait d'envisager de la traiter ou d'en stabiliser l'évolution in utero en espérant améliorer la survie de ces enfants mais aussi de diminuer la morbidité chez les survivants [1]. Peu d'exemples remplissent ces conditions.

Les grossesses multiples monochoriales compliquées

La pathologie spécifique liée au caractère monochorial d'une grossesse multiple repose sur le déséquilibre hémodynamique qui peut s'installer entre deux fœtus structurellement normaux dans le syndrome transfuseur-transfusé (STT) ou entre un fœtus normal et un co-jumeau malformé jusqu'au cas extrême du « jumeau acardiaque». La fréquence de ces anomalies est d'environ 1 à 5 pour 1 000 grossesses, mais représente jusqu'à 20 % des grossesses multiples monochoriales [2]. Dans tous les cas la chirurgie intra-utérine peut être proposée afin de séparer les deux circulations foeto-placentaires en coagulant les anastomoses vasculaires qui en sont responsables. Dans les formes les plus graves où l'anomalie d'un jumeau met en jeu le pronostic du co-jumeau normal, une coagulation du cordon du jumeau atteint ou de celui de la tumeur acardiaque peut également être proposée in utero[3-5]. Le

syndrome transfuseur-transfusé, lorsqu'il se développe au cours du deuxième trimestre de la grossesse s'accompagne d'une mortalité d'environ 90 % et environ la moitié des survivants souffrent d'un lourd handicap neurologique résultant à la fois d'une très grande prématurité et d'une grande défaillance hémodynamique entraînant une souffrance cérébrale. La prise en charge chirurgicale du syndrome transfuseur-transfusé (STT) repose sur la chirurgie endoscopique placentaire. Après avoir été initié par De Lia aux États-Unis [6] en ayant recours à une laparotomie et une hystérotomie sous anesthésie générale, ell a été développée par l'auteur et réalisée sous anesthésie locale et par voie percutanée sous contrôle échographique. Un endoscope de 1,3 à 2 mm de diamètre est introduit dans un seul trocart de moins de 3 mm qui comprend un canal opératoire [3]. Le liquide amniotique et les membranes ovulaires permettent une vision satisfaisante du champ opératoire dont l'exploration bénéficie également d'un repérage échographique continu pendant l'intervention. Le geste chirurgical élémentaire de cette intervention repose sur l'utilisation d'une fibre laser Nd : YAG ou Diode introduite dans le canal opératoire du foetoscope et permettant de coaguler les vaisseaux anastomotiques joignant les deux circulations foeto-placentaires. La chirurgie placentaire permet aujourd'hui un taux de survie d'environ 75 % et moins de 10 % des survivants présentent une morbidité sévère. Elle constitue le seul exemple de thérapie fœtale ayant fait la preuve de son efficacité par la réalisation d'un essai thérapeutique contrôlé [4]. Le syndrome transfuseur-transfusé a récemment été inscrit sur la liste des maladies rares et sa prise en charge est organisée à l'échelle nationale dans un réseau de centres de compétence autour d'un centre national de référence. La technique utilisée a également posé les bases d'une chirurgie fœtale peu invasive pour la femme enceinte empruntant la voie d'abord intra-utérine percutanée sous anesthésie locale et qui utilise les instruments endoscopiques développés pour la chirurgie placentaire.

La hernie diaphragmatique congénitale

La chirurgie fœtale permet le traitement de fœtus dont la vie est menacée in utero et parfois de manière imminente comme le sont les formes d'insuffisance cardiaque ou de tamponnade mais aussi celui d'affections dont la morbidité et la mortalité ne s'exprimeront que dans les jours ou les semaines suivant la naissance. L'instrumentation foetoscopique a permis le développement d'une chirurgie du fœtus lui-même dans certaines formes de hernie diaphragmatique congénitale[7]. Les anomalies thoraciques ont en commun d'interférer avec le développement pulmonaire par un effet de masse pouvant entraîner une hypoplasie pulmonaire le plus souvent létale lorsque la compression survient pendant la phase canaliculaire au second trimestre de la grossesse. L'examen de dépistage échographique du deuxième trimestre permet ainsi leur diagnostic à un stade suffisamment précoce pour justifier d'une intervention prénatale.

La hernie diaphragmatique congénitale (HDC) d'organes abdominaux dans le thorax lorsqu'elle est isolée permet la survie d'environ la moitié à deux-tiers des

nouveau-nés vivants mais variant de 0 à 85 % en fonction du degré de développement pulmonaire. L'évaluation du volume pulmonaire controlatéral à la hernie et son potentiel de développement sont l'objet d'une recherche ininterrompue depuis plus de vingt ans. À ce jour l'évaluation échographique de la taille de ce poumon relativement à celle de la tête fœtale (Lung-to-Head-Ratio) permet l'évaluation pronostique la plus pertinente. Les formes ayant le plus mauvais pronostic sont celles dans lesquelles tout ou partie du foie est ascensionnée. En d'autres termes, un fœtus porteur d'une HDC avec un LHR <1 et une ascension du foie dans le thorax est presque certainement condamné quelle que soit la qualité des soins post-natals qu'il recevra [7]. L'historique de la chirurgie fœtale de la HCD trouve sa place dans un article sur les développements récents de cette discipline tant elle est riche d'enseignements sur les errances passées et sur les stratégies les plus actuelles.

Initialement domaine des chirurgiens pédiatres, la chirurgie fœtale a d'abord appliqué les règles de la chirurgie néonatale en proposant une intervention complète de cure de la hernie passant par une chirurgie également très invasive pour la femme enceinte associant laparotomie et hystérotomie ainsi que l'obligation d'une deuxième intervention, par césarienne pour la naissance de l'enfant qu'il survive ou non à la chirurgie [9]. Ce qui avait semblé convenir à la brebis et son agneau pendant dix années de recherche exemplaire s'avèrera vingt ans plus tard être un échec complet dans l'espèce humaine par l'intolérance du muscle utérin à une chirurgie aussi invasive et par ses conséquences d'avortements et de grande prématurité. Cette intervention a en particulier été rapidement abandonnée par l'équipe du Professeur Bargy qui l'avait initiée en France. L'observation d'une autre anomalie congénitale, l'atrésie trachéale permit d'envisager une forme de chirurgie palliative de l'hypoplasie pulmonaire peu invasive, visant à prévenir le développement de l'hypoplasie pulmonaire en stimulant une croissance pulmonaire compétitive de la compression d'organe [10]. Cette intervention consiste à obstruer temporairement la trachée du fœtus entre 26 et 34 semaines d'aménorrhée pour que cette croissance permette également une bonne fonction respiratoire post-natale après que le nourrisson, né au plus proche du terme ait été opéré de sa HDC. Cette intervention peut être réalisée sous anesthésie locale par introduction percutanée à travers un seul trocart de 3,5 mm d'un matériel endoscopique initialement développé pour la chirurgie placentaire des grossesses multiples monochoriales. Après intubation du fœtus anesthésié et immobilisé, un ballonnet de radiologie interventionnelle est gonflé et laissé en place à 1 cm au-dessus de la bifurcation trachéale. Le ballonnet est enlevé huit semaines plus tard par la même voie endoscopique ou par simple ponction échoguidée lorsque cela est possible. Les premiers résultats de cette intervention chez vingt et un fœtus présentant tous les facteurs de risque d'hypoplasie pulmonaire létale et dont la survie attendue était de moins de 10 % ont permis d'obtenir une survie de 55 % [7]. Les résultats de cette chirurgie sont dépendants de l'évaluation pulmonaire préopératoire pour atteindre 78 % de survie pour un LHR compris entre 0,8 et 1 [8]. Cependant et bien que la tolérance utérine pour cette chirurgie soit

considérablement meilleure que pour une chirurgie classique, le taux important de rupture des membranes (20 %) avant 32 semaines reste un facteur limitant stimulant également une recherche active sur les moyens mécaniques ou cliniques de la prévenir ou de la traiter. A cette phase de son récent développement, cette chirurgie doit donc encore répondre à trois défis supplémentaires :

— Prouver par une étude randomisée que le bénéfice apporté est réel par comparaison avec une prise en charge purement post-natale.
— Envisager une intervention beaucoup plus précoce dans les cas les plus sévères.
— Mais aussi proposer une intervention plus tardive aux formes les moins sévères afin de pallier les risques de la grande prématurité post-opératoire.

Ce dernier groupe ayant un pronostic naturellement relativement bon a laissé croire à l'inutilité de cette chirurgie en biaisant considérablement les résultats d'une première étude randomisée [11].

Le myéloméningocèle

Cette malformation touche environ une naissance sur mille cinq-cents. La chirurgie utérine à utérus ouvert n'a jamais vraiment été pratiquée hors les Etats-Unis en raison de sa relative inefficacité mais surtout du conflit d'intérêt évident qu'elle suscite entre la femme enceinte et le fœtus. Ce conflit est pour une large part inhérent à la morbidité maternelle induite et aux médiocres résultats périnatals qui y sont associés. Elle est aussi pour partie liée à la législation sur l'interruption de grossesse. Il n'est pas étonnant de constater que sa survivance strictement américaine soit aussi liée à l'impossibilité d'interrompre une grossesse après 24 semaines d'aménorrhée, en particulier lorsqu'un traitement anténatal est entrepris. L'acceptation d'une intervention hasardeuse semble être motivée par des raisons contradictoires incluant l'espoir d'un bon résultat pour de nombreuses femmes mais aussi paradoxalement celui d'un décès fœtal pour d'autres.

Cette ambiguïté apparente est sans doute particulièrement marquée dans le cas d'une malformation non létale comme le spina bifida mais dont le pronostic moteur des enfants affectés reste le plus souvent extrêmement sévère [12]. L'avenir de la chirurgie fœtale à utérus ouvert est très largement suspendu, y compris aux Etats-Unis, aux résultats de l'étude MOM qui évalue les bénéfices d'une chirurgie palliative de couverture cutanée du tronc nerveux autrement exposé à l'agression du liquide amniotique [13]. Bien que cette chirurgie ait été réalisée par voie endoscopique, cette voie a été abandonnée car l'instrumentation disponible ne permettait pas de proposer un geste chirurgical curatif. Les études préliminaires suggéraient que l'intervention pourrait diminuer la gravité de la malformation d'Arnold Chiari et de sa conséquence principale qu'est l'hydrocéphalie. Cependant il n'existe pas d'indicateur clair suggérant une amélioration du déficit moteur volontaire ni autonome. L'étude en cours rencontre de réelles difficultés de recrutement face à l'alternative de l'IMG mais semble indiquer que la morbidité maternelle est bien maîtrisée. Cepen-

dant à bien des égards, cette étude a été présentée en prenant le contre-pied de nombreux principes éthiques présidant à l'inclusion dans une pareille étude. En particulier la médiatisation de cette chirurgie et la confusion entre évaluation et bénéfice direct ont mal contrôlé la composante émotionnelle présidant au choix de nombreuses femmes enceintes [14].

Ces aspects controversés ont participé à renforcer la froideur pour ne pas dire le scepticisme souvent hostile des praticiens européens vis-à-vis de cette étude.

Les sténoses pulmonaires ou aortiques critiques

Les malformations cardiaques sévères ou complexes comptent parmi les situations les plus dramatiques à la fois dans l'annonce du diagnostic, dans l'établissement de leur pronostic et dans l'acceptabilité de prises en charges post-natales complexes et souvent palliatives. La prévalence des sténoses aortiques et des sténoses pulmonaires sont d'environ 3/1 000 naissances.

L'hypoplasie du cœur gauche (HCG) ou droit (HDC) s'accompagne d'une survie à cinq ans d'au mieux 60 % dans le cadre d'une circulation univentriculaire. La genèse liant ces malformations à la sténose aortique ou pulmonaire sévère respectivement est bien démontrée mais le cathétérisme interventionnel post-natal réalisé pour améliorer le pronostic général ne permet généralement pas de récupérer la fonction du ventricule atteint n'autorisant pas une fonction biventriculaire. Le ventricule atteint développe hypertrophie et fibrose sous l'effet de l'hyperpression prolongée qui résulte en une hypoplasie ventriculaire ainsi que des anomalies coronaires et du retour veineux pulmonaire qui sont les principaux facteurs de mauvais pronostic. La première tentative de cathétérisme opératoire d'une sténose aortique critique fœtale remonte à 1991. Depuis une trentaine de cas a été rapportée sans pouvoir définir d'homogénéité dans les indications, l'évaluation ni même le mode opératoire. Toutes ces interventions ont été réalisées au plus tôt au début du troisième trimestre, ce qui est probablement souvent trop tard dans l'évolution de la maladie mais représente un compromis technique conditionnant l'accessibilité et la morbidité péri-opératoire de ces interventions [15]. Cette chirurgie peu invasive va cependant poser un problème d'apprentissage considérable et un consensus sur les indications peine encore à se dégager. Elle devrait également représenter une collaboration exemplaire entre un spécialiste de médecine garantissant l'accès artériel intracardiaque et des spécialistes de cardiologie fœtale et interventionnelle qui pourraient au mieux poser l'indication et réaliser la dilatation puis le suivi spécialisé. La nécessité d'une telle collaboration pourrait garantir la création de filières de soins permettant d'optimiser le recrutement, la qualité de l'intervention et du suivi des cas traités. Les critères de succès sont encore mal définis et privilégient le plus souvent la preuve immédiate de la perméabilité de la valve dilatée éclipsant la lourde morbimortalité péri opératoire et le manque d'études de suivi à moyen et long terme. Moins de 30 % des enfants opérés in utero d'une sténose aortique critique nés vivants ont une circulation post-natale bi ventriculaire. Il sera difficile d'étudier le suivi post-natal en

l'absence d'intervention en raison de la fréquence des interruptions de grossesse des formes évoluées d'HCG.

L'analgésie fœtale

La question de l'analgésie fœtale touche autant à la procédure chirurgicale elle-même qu'à la règle fondamentale « primum non nocere » régissant notre éthique de praticien [14]. Il est maintenant bien établi que les grands prématurés ressentent la douleur physique mais aussi que les voies de conductionnociceptive sont présentes et fonctionnelles dès 22 semaines. Dans ces conditions, tout geste invasif sur le fœtus lui-même doit s'accompagner de la réalisation d'une analgésie fœtale adaptée. Celle-ci repose le plus souvent sur l'utilisation de Sufentanyl à des doses rapportées au poids estimé équivalentes à celles utilisées pour la chirurgie du nouveau-né. Cette analgésie peut être administrée par voie intraveineuse dans le cordon ombilical ou par voie intramusculaire seule ou suivie de l'administration d'un curare lorsque l'immobilisation fœtale est nécessaire [17].

Les enjeux organisationnels de la chirurgie fœtale

Bien qu'aucune étude indiscutable n'ait été réalisée, il semble que la compétence chirurgicale ne puisse être que difficilement maintenue si le chirurgien réalise moins de dix à douze interventions par an. Le territoire français est très bien couvert par l'existence de quarante-huit centres pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) [17]. Les missions de ces CPDPN sont bien définies mais multiples puisqu'elles incluent l'organisation des filières de soins en relation avc le diagnostic prénatal dans l'acceptation générique du terme, incluant le dépistage, les méthodes conduisant au diagnostic des anomalies fœtales mais aussi la thérapeutique qui peut être proposée in utero quand cela semble indiqué ainsi que les interruptions de grossesse pour raison médicale [18]. La composante diagnostique est partagée par l'ensemble des centres mais les possibilités de traitement sont subordonnées à l'activité de recherche clinique développée ainsi qu'à la complémentarité des plateaux techniques néonatals. La prise en charge de pathologies fœtales rares et graves devrait donc bénéficier de l'extension des réseaux nationaux de structures labellisées centres de référence et de compétence dans le cadre du plan maladies rares [19].

Les enjeux éthiques de la chirurgie foetale

Les capacités de diagnostic et de traitement de certaines anomalies fœtales se sont développées souvent plus rapidement que la connaissance du pronostic à court et à long terme de l'anomalie et de ces conséquences qu'elles soient traitées ou non.

Initialement le questionnement éthique prédominant a été celui du statut de patient attribuable au fœtus, en particulier losqu'un conflit pouvait naître entre l'autonomie corporelle et décisionnelle de la femme enceinte et un possible voire probable intérêt de la thérapeutique proposé pour le pronostic fœtal. Lorsqu'une thérapeutique

chirurgicale fœtale est, soit démontrée, soit fortement pressentie comme réalisable et efficace, le potentiel conflit materno-fœtal, arbitré par le droit à interrompre une grossesse en présence d'une anomalie fœtale létale ou incurable peut se poser de façon aiguë. Cependant, dans toutes les indications actuelles, l'incertitude sur la qualité du résultat périnatal et encore plus à long terme de la chirurgie fœtale ne permet à aucune indication de remettre fondamentalement en question le recours à l'IMG. Il est donc essentiel de reconnaître que cette médecine et sa forte composante probabiliste ne peut s'appuyer que sur le soutien et la demande active de la femme enceinte. En dehors du contexte français et de quelques pays européens, l'entrée dans une démarche de thérapie fœtale s'accompagne d'un renoncement définitif à l'IMG, essentiellement en raison de contraintes de limite de terme pour la réalisation de celle-ci, mais aussi par une perception erronée de risques résiduels mal connus.

Les autres questions éthiques posées par la chirurgie fœtale s'articulent très largement autour de la transition entre expérimentation, innovation thérapeutique et standard de soins. La justification et la réalisation d'études cliniques dans ce domaine interfèrent également avec le choix des femmes enceintes à choisir d'interrompre une grossesse menacée par un risque fœtal engageant son pronostic vital ou grevée d'un probable lourd handicap.

L'évaluation scientifique de nouveaux traitements est essentielle mais elle intervient le plus souvent à un moment où le caractère spectaculaire des premiers succès dans ce domaine est exacerbé par une forte composante émotionnelle inhérente à la vulnérabilité du fœtus et à la parentalité. Ces éléments imposent à la communauté médicale à la fois une réserve sur l'enthousiasme du chercheur et du clinicien par trop communicatif à un couple désespéré mais aussi le respect dû à tout patient soumis à une recherche biomédicale fut-il en devenir. L'enthousiasme médical doit être pondéré par l'importance potentielle de la morbidité maternelle de la chirurgie fœtale, le respect de l'autonomie des femmes qui ne doit pas être trompé par une mise en valeur de la réussite d'un traitement mal ou non évalué, une appréciation objective des risques de prématurité et de leurs conséquences en regard de la sévérité de la maladie elle-même mais aussi par le devoir de compétence. Ce dernier est le plus souvent en question aux tous premiers pas d'une nouvelle technique et est alors la responsabilité des pionniers qui s'attaquent aux formes les plus sévères de l'anomalie. La dérive potentielle est alors de soumettre à l'expérimentation un fœtus dont la sévérité du pronostic est telle que le succès « technique» ne pourra pas conduire à un succès clinique.

Plus fréquemment, la question de la compétence est posée lorsqu'une technique a été mise au point par un petit nombre de praticiens et que sa généralisation génère un large auto apprentissage encore compromis par la rareté des indications. Il est légitime de penser qu'à ce stade, le libre arbitre de la femme enceinte pour son fœtus est menacé et abusé par la référence aux meilleurs résultats publiés par d'autres. Les contraintes économiques peuvent également restreindre l'accès aux soins y compris dans un système de santé aussi généreux que le nôtre lorsqu'une intervention n'est

réalisée que sur un autre continent mais aussi dans le cas de disparités régionales de l'offre de soins. Il a récemment été démontré pour la première fois que les difficultés d'accès aux soins affectent la survie périnatale dans le cadre de malformations chirurgicalement curables [20].

La réalisation d'un essai thérapeutique en chirurgie fœtale soulève des questions éthiques d'ordre singulier. Ces études ne peuvent pas être réalisées en simple ni en double aveugle. L'annonce du traitement désigné par la randomisation peut donc être tenue comme une perte de chance tout spécialement dans ce contexte où l'alternative possible de l'IMG sélectionne des femmes dont la motivation n'a d'égale qu'une attente voire leur désespoir.

Quand s'arrête l'innovation et quand doit débuter l'essai clinique?

Cette question introduit le concept d'equipoise, anglicisme pour équilibre clinique, qui se définit par le degré de désaccord entre experts sur les performances de l'intervention en dépit de résultats préliminaires favorables [21]. Une appréciation quantitative suggère que lorsque les deux-tiers de ces experts sont d'accord, le principe d'équilibre n'est plus respecté [21]. L'ensemble des formes les plus sévères de HDC quand l'histoire naturelle suggère une survie de moins de 10 % rencontrera de prévisibles difficultés dans sa réalisation et pourrait remettre en question sa justification. En revanche, ce principe s'appliquait pleinement lors de l'étude randomisée que nous avons réalisée comparant la chirurgie endoscopique du placenta à l'amniocentèse dans le syndrome transfuseur-transfusé [4]. Une notion plus adaptée a récemment été proposée par Chervenak dans le contexte même de la chirurgie fœtale.

— Les résultats préliminaires doivent être satisfaisants.
— Sa morbidité doit être faible en regard de celle des autres alternatives.
— Les risques maternels sont faibles, acceptables et gérables.

Ces perspectives soulignent indirectement l'importance du rôle d'un comité de surveillance d'une telle étude. Il existe un apparent paradoxe entre le besoin d'une information objective et complète et le fait que celle-ci soit délivrée par l'opérateur. En effet l'objectivité impose de faire comprendre qu'une telle étude ne se base pas sur l'anticipation d'un bénéfice clinique direct. Chervenak conseille de ne pas utiliser les mots traitement ni thérapie dans la description de la prise en charge. De même il semble nécessaire de tenter de limiter la charge émotionnelle en évitant d'utiliser les mots enfant, bébé, mère, parents. L'alternative de l'interruption de la grossesse ne doit pas être omise [14]. Pour toutes ces raisons, il n'est pas rare de se trouver face à une demande du traitement innovant en refusant d'entrer dans l'étude. La cohérence impose cependant le refus de tout compromis de par la genèse même de l'étude même s'il n'est pas exceptionnel que l'interruption de grossesse soit alors trop souvent présentée par la femme ou le couple comme seule alternative.

Ces situations extrêmes représentent sans doute également la frontière entre dilemme éthique et indication d'une prise en charge psychologique spécialisée. La

notion de devoir de compétence peut aussi être étendue aux médecins correspondants qui ne sont pas impliqués directement dans la prise en charge. Il implique une grande part de responsabilité dans la décision de la femme enceinte par le « maléfice du doute» qui résume l'effet potentiellement désastreux d'un avis techniquement non autorisé mais donné par une personne de confiance ou ayant autorité. Ceci reste vrai en situation expérimentale, dans le cadre d'un essai thérapeutique mais aussi dans celui d'une prise en charge adaptée et validée par les preuves. Notre devoir de compétence inclut donc naturellement notre fonction d'enseignant au même titre que celle de clinicien chercheur.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Adzick, N. Scott, Harrison, Michael R. — Fetal surgical therapy. BLancetB, 1994, B343B, 897-902.

[2] Ville Y. — Monochorionic twin pregnancies: 'les liaisons dangereuses'. BUltrasound Obstet. GynecolB., 1997 Aug., B10B(2), 82-5.

[3] Ville Y., Hyett J., Hecher K., Nicolaides K. — Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. BN. Engl. J. Med.,B 1995 Jan 26, B332B(4), 224-7.

[4] Senat M.V., Deprest J., Boulvain M., Paupe A., Winer N., Ville Y. — Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. BN. Engl. J. Med.B, 2004 Jul 8, B351B(2), 136-44.

[5] Hecher K., Lewi L., Gratacos E., Huber A., Ville Y., Deprest J. — Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord. BUltrasound Obstet. GynecolB., 2006 Oct. B28B(5), 688-91.

[6] De Lia JE., Cruikshank DP., Keye WR.Jr. — Fetoscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. Bobstet. Gynecol., B 1990, Jun., B75 (6)B, 1046-53.

[7] Deprest J., Gratacos E., Nicolaides K.H. — FETO Task Group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. BUltrasound Obstet GynecolB., 2004 Aug., B24B(2), 121-6.

[8] Jani J., Keller R.L., Benachi A., Nicolaides K.H., Favre R., Gratacos E., Laudy J., Eisenberg V., Eggink A., Vaast P, Deprest J. — Antenatal-CDH-Registry Group. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. Ultrasound BObstet. GynecolB., 2006 Jan., B27B(1), 18-22.

[9] Fowler S.F., Sydorak R.M., Albanese C.T., Farmer D.L., Harrison M.R., Lee H. — Fetal endoscopic surgery: lessons learned and trends reviewed. BJ. Pediatr. Surg., B 2002 Dec. B37B(12), 1700-2.

[10] Flageole H., Evrard VA, Piedboeuf B, Laberge JM, Lerut TE, Deprest JA. — The plug-unplug sequence: an important step to achieve type II pneumocyte maturation in the fetal lamb model. BJ. Pediatr. Surg., B 1998 Feb. B33(B2), 299-303.

[11] Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, Lee H, Filly RA, Farrell JA, Albanese CT. — A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. BN. Engl. J. Med.B, 2003 Nov. 13, B349B(20), 1916-24.

[12] Bruner JP, Tulipan N. — Intrauterine repair of spina bifida. BClin. Obstet. Gynecol., B2005 Dec., B48B(4), 942-55.

[13] Bruner JP. — Intrauterine surgery in myelomeningocele. Seminars Fetal Neonatal Med.,B 2007, B12B, 471-477.
Chervenak F.A., McCullough L.B. — Ethics of maternal-fetal surgery. BSemin Fetal Neonatal Med., B 2007 Dec., B12B(6), 426-31.

[14] Matsui H., Gardiner H. — Fetal intervention for cardiac disease: The cutting edge of perinatal care. BSemin. Fetal Neonatal MedB., 2007.

[15] Lee SJ, Ralston HJ, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA. — Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. BJAMA.B 2005 Aug. 24, B294B(8), 947-54. Review.

[16] www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/doc/CPDPN30062008.pdf

[17] www.alliance-maladies-rares.org/IMG/pdf/Centres_labellises_en_2007.pdf—

[18] Pasquier JC, Morelle M, Bagouet S, Moret S, Luo ZC, Rabilloud M, Gaucherand P, Robert-Gnansia E. — Effects of residential distance to hospitals with neonatal surgery care on prenatal management and outcome of pregnancies with severe fetal malformations. BUltrasound Obstet. Gynecol.B, 2007 Mar. B29B(3), 271-5.

[19] Miller F.G., Brody H. — Clinical equipoise and the incoherence of research ethics. BJ. Med. PhilosB., 2007 Mar-Apr. B32B(2), 151-65.

[20] Johnson N., Lilford R.J., Brazier W. — At what level of collective equipoise does a clinical trial become ethical? BJ. Med. Ethics.,B 1991 Mar.B17B(1), 30-4.

DISCUSSION

M. Bernard SALLE

Qu'en est-il de la chirurgie des voies excrétrices rénales (valves uréthrales) in utero?

Bien que cette intervention soit réalisée depuis plus de vingt ans, il n'existe pas de standardisation des indications de dérivation des urines fœtales vers le liquide amniotique par la pose d'un drain sous contrôle échographique. Le degré d'altération de la fonction rénale au moment du geste est donc très variable, et l'évaluation des résultats a permis de montrer une amélioration des chances de survie mais pas de la fonction rénale des enfants nés après traitement in utero. Une étude européenne visant à une meilleure évaluation de ce traitement vient de débuter.

M. Denys PELLERIN

J'ai écouté avec admiration les quatre orateurs qui se sont succédé à la tribune. J'ai revécu, à percevoir leur enthousiasme, celui qui, il y a plus de cinquante ans, nous animait moi-même et mon équipe des Enfants-Malades qui vivions les premiers balbutiements des traitements par la chirurgie de nouveau-nés porteurs de malformations congénitales létales, alors seulement et depuis peu identifiées la naissance, Le souvenir m'est aussi revenu de nos modestes expérimentations sur l'animal : les interventions sur les fœtus de lapin, extériorisés par hystérotomie de lapines gravides ; les premières atrésies intestinales expérimentales obtenues qui démontraient les origines fœtales de certaines malformations, dites congé-

nitales. Mais, à les entendre, j'ai pensé que nos gestes et nos audaces ne suscitaient alors aucun questionnement éthique (le mot, ni le concept n'existaient alors). Le nouveau-né n'allait pas bien. Il fallait tenter de l'empêcher de mourir, même si nous savions que le décès survenait irrévocablement dans environ 50 % des cas, par le fait des malformations associées qui allaient se révéler à leur tour. Aujourd'hui les techniques qui nous ont été présentées doivent poser à ceux qui les pratiquent, de bien délicates questions, notamment le rapport coût-bénéfice escompté. Alors que l'exigence de l'enfant parfait si je veux, quand je le veux, comme je le veux, conduit à tant d'interruptions de grossesse, et même si l'on peut admettre qu'il puisse y avoir parfois une justification compassionnelle de leur mise en œuvre, les coûts de ces interventions, celui des recherches qu'elles exigent, celui des ambitions voire des illusions qu'elles suscitent, sont-ils justifiés et éthiquement acceptables?

La chirurgie fœtale s'adresse essentiellement à des pathologies qui pourraient relever de la loi sur l'interruption de grossesse pour raison médicale. La responsabilité des praticiens de cette chirurgie fœtale est donc double : proposer un traitement justifié et acceptable sans que l'enthousiasme du clinicien-chercheur n'abuse les attentes de la femme enceinte ou du couple, en particulier par rapport au risque de transformer une issue fatale en un handicap grave chez un enfant survivant au prix d'une lourde prise en charge. Les critères définissant cette acceptabilité incluent la connaissance de la physiopathologie de l'anomalie, son caractère irréversible après la naissance entraînant le décès ou une forme de handicap grave dés la période néonatale. Le traitement proposé doit répondre au moins en partie à la physiopathologie de l'anomalie, avoir été évalué chez l'animal quand cela est possible ; et enfin il doit avoir été comparé à la meilleure prise en charge postnatale. L'information de la femme sur les risques encourus pour elle-même éventuellement et principalement pour son fœtus est fondamentale. Ses droits à demander une interruption de la grossesse lorsque le traitement est un échec doivent être respectés. La loi française permet une évaluation très objective du pronostic fœtal et périnatal en autorisant la réalisation d'interruptions médicalement justifiées jusqu'au terme, et de ce fait cette loi permet également de faire naître plus d'enfants qu'elle ne conduit à les interrompre. Ceci n'est pas le cas des pays où la loi impose de prendre des décisions au deuxième trimestre de la grossesse, quand l'appréciation du pronostic est moins objective et le plus souvent incomplète.

M. Georges DAVID

Votre démarche a une valeur particulière puisqu'elle est innovante sur un plan méthodologique. Mes questions porteront sur la validation de la première phase. Sur quelles exigences ? En particulier quelle est la place de l'expérimentation animale?

Plusieurs étapes doivent être franchies. Les critères de choix des indications et du traitement qui sont proposés in utero, imposent qu'il existe une hypothèse physiopathologique incontestable à laquelle le traitement serait à même de s'opposer ou de la reverser, et ce seulement si ce traitement peut être proposé avant la naissance. Un modèle animal est ensuite idéalement créé, et dans ce domaine, les brebis et les lapines payent un lourd tribut aux progrès réalisés. L'exemple de la hernie diaphragmatique congénitale a ainsi été étudié pendant plus de vingt-cinq ans sur ces deux modèles. En revanche, certaines pathologies comme le syndrome transfuseur-transfusé ne reconnaissent pas de modèle animal puisque les seules grossesses animales constamment monochoriales sont observées chez une espèce de tatou d'Amérique du sud dont la rareté et la carapace sont autant d'obstacles à son utilisation expérimentale. L'étape suivante est celle de la ou des premières applications chez l'homme pour des raisons le plus souvent compassionnelles.

A partir de cette casuistique, l'efficacité du traitement est d'abord jugée sur la base de revues systématiques ou de méta-analyses des données publiées. L'interprétation bayésiennes de ces résultats permet de définir le principe d'équivalence, ou équipoise des anglo-saxons. Lorsque les spécialistes concernés sont majoritairement (au moins les deux-tiers) convaincus de l'efficacité du traitement, celui-ci est alors validé dans ces indications même si la technique peut connaître de nombreuses évolutions par la suite. C'est en particulier le cas de la transfusion in utero pour les fœtus gravement anémiques en suivant une logique physiologique indiscutable. En revanche lorsque les avis sont beaucoup plus partagés, il est licite et sans doute nécessaire de réaliser un essai randomisé comparant le traitement proposé soit au traitement postnatal si cela a un sens, par exemple dans les obstructions urinaires basses du garçon. Lorsque l'issue spontanée est particulièrement défavorable et qu'il existe déjà une approche thérapeutique in utero, le plus souvent symptomatique, c'est à celle-ci qu'une nouvelle thérapeutique doit alors être comparée. Cette dernière situation est particulièrement bien illustrée par le syndrome transfuseur-transfusé au cours duquel la chirurgie placentaire par voie endoscopique a été comparée dans une étude randomisée aux drainages itératifs du liquide amniotique en excès. Les résultats de cet essai ont consacré ce traitement foetoscopique comme le traitement de première intention dans cette pathologie.

M^me^ Annie BAROIS

Pour les études randomisées, il paraît indispensable d'avoir un suivi à long terme des enfants opérés en anténatal. Y a-t-il des études faites dans ce sens ?

Cette question se pose bien au-delà de la problématique de la recherche clinique. Elle s'impose ou doit s'imposer comme une démarche qualité indispensable prenant en compte bien entendu la pathologie d'organe ou de système incriminée initialement, mais aussi le développement neuro-psychologique de l'enfant ainsi que son intégration familiale, scolaire et sociale. Cette évaluation est fondamentale pour notre pratique médicale autant que pour l'amélioration de la qualité de l'information qui sera prodiguée dans la période anténatale dans l'examen d'autres cas de même nature. Il reste beaucoup de chemin à parcourir pour que les enfants nés après un diagnostic prénatal et à fortiori un traitement prénatal bénèficient du même intérêt que les enfants nés prématurés ou de petits poids. Cependant le plan « maladies rares» est un facteur de progrès objectif considérable puisque la labellisation de centres de référence et de compétence impose ce suivi et cette évaluation. C'est le cas du syndrome transfuseur transfusé dans le cadre duquel nous suivons et restons en contact avec plus de sept cents enfants dont les plus âgés ont seize ans et leurs familles. Nous publions régulièrement les résultats des différentes étapes de ce suivi à long terme.

M. Jean-Marie MANTZ

Je voudrais souligner le paradoxe que constituent toutes ces promesses diagnostiques et thérapeutiques qui forcent l'admiration lorsqu'on les met en regard des 230 000 suppressions de fœtus que l'on réalise chaque année par IVG dans notre pays.

Ce paradoxe est en effet frappant. Cependant le taux d'interruptions volontaires de grossesse par rapport au taux de naissances vivantes est stable depuis la promulgation de la loi qui les encadre et leur réalisation n'obéit pas à des considérations médicales. Les

progrès du dépistage et du diagnostic prénatals ont fait émerger des groupes de maladies fœtales dont seule l'expression pédiatrique était reconnue. Elles contribuent cependant à la mortalité et à la morbidité cachées de ces affections de l'enfant ou de l'adulte, et ceci renforce la légitimité des efforts développés pour les traiter in utero. Le caractère rare de ces maladies est souligné par leur reconnaissance dans le plan du même nom déjà évoqué. Nous souhaitons que leur reconnaissance dans ce cadre soit accrue afin de faire progresser la connaissance de leur épidémiologie, de leur pathophysiologie, de leur traitement et de leur évolution à long terme, comme cela a été souligné en réponse à la question précédente.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1625-1639, séance du 25 novembre 2008

COMMUNICATON

Hépatite chronique B : modalités actuelles du traitement

MOTS-CLÉS : VIRUS DE L'HÉPATITE B. INTERFERONS. NUCLÉOTIDES. NUCLÉOSIDE

Chronic hepatitis B : current therapy

KEY-WORDS (Index medicus) : HEPATITIS B VIRUS. INTERFERONS. NUCLEOTIDES. NUCLEOSIDES

Catherine BUFFET *

RÉSUMÉ

L'infection due au virus de l'hépatite B (VHB) est difficile à éradiquer étant donné la persistance au niveau du noyau des hépatocytes de l'ADN superenroulé (covalently closed circular cccDNA). Une authentique guérison est rarement obtenue mais lorsqu'on obtient une charge virale la plus faible possible pendant une période prolongée on réduit le risque de progression de l'atteinte hépatique et de survenue du carcinome hépatocellulaire. Les traitements possibles de l'hépatite chronique B sont l'interféron pégylé et les analogues nucléotidiques ou nucléosidiques : la lamivudine, l'adéfovir, l'entécavir et le ténofovir. Seul le traitement par l'interféron a une durée définie. Le traitement est efficace dans 30 à 40 % des cas mais a beaucoup d'effets secondaires. Les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques sont dépourvus d'effets secondaires mais il existe un risque de rechute à l'arrêt en sorte que le traitement est long voir indéfini. Cela augmente le risque de résistance, qui peut être réduit par une puissante action antivirale.

SUMMARY

HBV cannot be fully eradicated from the body because of the persistence of covalently closed circular DNA (cccDNA) in the nucleus of infected hepatocytes. True cure is infrequent, but persistent suppression of HBV DNA slows liver disease progression and helps to prevent hepatocellular carcinoma. Treatment options for chronic hepatitis B include pegylated interferon and three licensed oral nucleosides/nucleotides (lamivudine, adefovir entecavir and tenofovir). Interferon is the only drug with a defined duration of treatment. It is effective in 30 % to 40 % of patients but is poorly tolerated. In contrast to interferon,

* Hépatogastroentérologie, Hôpital de Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94270 Kremlin-Bicetre, email : catherine.buffet@bct.ap-hop-paris.fr

Tirés à part : Professeur Catherine BUFFET, même adresse
Article reçu le 17 avril 2008, accepté le 13 octobre 2008

nucleotide/nucleoside analogs have only minor adverse effects. However, a resurgence of the infection may occur when these drugs are withdrawn, implying that treatment may have to continue indefinitely. The onset of viral resistance to these agents also limits their long-term use but can be minimized by ensuring potent suppression of viral replication.

INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite B (VHB) a été découvert au milieu des années 1960 et a valu à S. Blumberg le prix nobel de médecine en 1968. Initialement appelé antigène Australia, car découvert par hasard lors d'études réalisées chez des aborigènes australiens, l'antigène Australia est appelé maintenant AgHBs, c'est à dire antigène de surface de l'hépatite B.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Une maladie mondiale

Il existe entre 350 et 400 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite

B (VHB) avec une prévalence variable selon les continents :

En Afrique et en Asie du sud est, l'hépatite B chronique est très fréquente puisque 5 à 15 % des populations sont porteuses de l'AgHBs. Environ 25 % des porteurs du VHB mourront des complications hépatiques de la maladie.

La prévalence du portage du VHB est faible en Europe et aux États-Unis et particulièrement faible dans le nord de l'Europe. Il est de 0,1 % en Grande-Bretagne, plus élevé dans les pays du bassin méditerranéen et dans l'Europe de l'Est.

En France, le taux de portage chronique du VHB est entre 0,2 et à 0,5 % et 2 % des sujets ont des anticorps [1]. Dans les DOM-TOM, les prévalences sont plus élevées qu'en France métropolitaine. Quarante à 70 % des hépatites chroniques B diagnostiquées en France comme en Allemagne concernent des migrants. Ainsi, en France, les patients porteurs de l'AgHBs, avec quelques variations d'une région à l'autre, sont originaires du sud-est asiatique (40 %), de l'Afrique noire (20 %), du bassin méditerranée (Maghreb, Espagne, Italie), de l'Europe de l'est (20 %) et seulement 20 % sont originaires de France [data not show]. Dix pour cent des transplantations hépatiques le sont pour un portage chronique du VHB.

Le VHB de type mutant pré-C [1] est prédominent puisqu'il représente en France 72 % des infections virales B [2].

HISTOIRE NATURELLE DE L'HÉPATITE CHRONIQUE B [3]

Après contamination par le virus B, les facteurs prédictifs de la guérison ou de

1. Dans le cas du virus « sauvage » l'AgHBe est présent (et l'anticorps anti-HBe absent). Il existe des VHB mutants. Les mutants pré-C correspondent à un signal d'arrêt (codon stop) de lecture sur le gène pré-C, conduisant à l'arrêt de la production de l'AgHBe sans gêner la production du virus.

l'évolution vers la chronicité sont schématiquement l'âge et le caractère symptomatique ou non de l'affection. Lorsque la contamination a lieu chez le nouveau né l'évolution vers la chronicité est constatée dans 90 %, lorsque la contamination a lieu à l'âge adulte, l'évolution vers la chronicité est constatée dans moins de 10 % des cas. Lorsqu' il y a eu une hépatite aigue ictérique, l'évolution vers la chronicité est rarissime alors qu'inversement, la majorité des cas d'hépatite chronique n'ont pas été précédé par un ictère.

L'évolution de l'hépatite chronique B est longue, sur plusieurs dizaines d'années. La cirrhose survient cinq à vingt ans après la contamination. Environ, 15 à 20 % des patients qui contactent l'infection à l'âge adulte développent une cirrhose. Le risque d'évolution vers la cirrhose augmente avec l'âge, le sexe masculin, la consommation d'alcool, l'activité histologique, un état de déficit immunitaire, une coinfection virale C ou delta. Le profil de l'infection virale se modifie avec le temps. *Au début de l'évolution*, il existe une *phase d'immuno-tolérance,* marquée par la normalité des transaminases, l'absence de lésions inflammatoires à la biopsie du foie et une forte charge virale. À ce stade, les traitements peu efficaces ne doivent pas être prescrits. Puis survient une *rupture de la tolérance immunologique vis-à-vis du virus*, un " conflit " immunologique survient, marqué par l'apparition d'une cytolyse, les transaminases s'élevant à plus de deux fois la limite supérieure de la normale et à l'examen histologique, un infiltrat inflammatoire à cellules mononuclées apparaît ou s'accentue. C'est à ce stade qu'il faut agir sur le plan thérapeutique. Puis la *troisième phase* est marquée par la survenue d'une *rémission spontanée* avec disparition de l'ADN du VHB, suivie dans le cas du virus " sauvage " de la perte de l'AgHBe et de l'apparition de l'anti-HBe et de la normalisation des transaminases, aboutissant à un portage inactif du virus. Chez environ 70 % des malades, la séroconversion dans le système HBe est précédée dans les trois mois précédent par une poussée de cytolyse. Une fois la séroconversion obtenue, les transaminases restent normales et l'hépatopathie se stabilise. Au cours de l'évolution chez 10 à 15 % des malades une réactivation de la maladie se produit avec réapparition de l'ADN du VHB et repositivation de l'AgHBe associée à une élévation des transaminases. Le risque est plus élevé chez les malades originaires du sud-Est asiatique. Le risque de réactivation est également plus élevé chez les malades qui avaient seulement négativé l'ADN du VBH, sans séroconversion dans le système HBe. La perte de l'AgHBs et l'apparition d'anticorps anti-HBs, plus rare, survient plusieurs années après la perte de l'AgHBe.

Le VHB est carcinogène. Plusieurs études épidémiologiques ont montré la superposition entre les zones de forte prévalence du carcinome hépatocellulaire et celles où le VHB est présent. Le vaccin contre l'hépatite B diminue l'incidence du carcinome hépatocellulaire, il s'agit du premier vaccin à prévenir un cancer.

Les mécanismes de l'oncogénicité du VHB font intervenir la propriété de son ADN à s'intégrer au génome de l'hépatocyte tôt dans le cycle cellulaire et à entraîner des anomalies de réparation de l'ADN, une augmentation de la production de cytokines et de facteurs de croissance, une inhibition de l'apoptose et une augmentation de l'expression de facteurs angiogéniques[4, 5]. Le carcinome hépatocellulaire survient

le plus souvent sur un foie cirrhotique mais la greffe d'un carcinome hépatocellulaire peut aussi s'observer au stade d'hépatite chronique.

L'HÉPATITE CHRONIQUE VIRALE B, UNE MALADIE DONT ON NE GUÉRIT PAS

Contrairement à l'hépatite chronique virale C, on ne guérit pas d'une hépatite chronique B. Quelles en sont les raisons ?

La première étape est la liaison du VHB aux récepteurs situés à la surface des hépatocytes puis l'entrée dans la cellule. Ensuite, le génome viral est transporté au niveau du noyau où il est transformé en ADN superenroulé (cccDNA c'est à dire covalently closed circular DNA). Il y a deux sources pour cet ADN superenroulé: l'entrée de nouvelles particules virales dans l'hépatocyte et l'ADN du VHB nouvellement synthétisé venant du cytoplasme des hépatocytes. Le but du traitement est non seulement d'annuler la réplication virale au niveau sérique mais aussi de détruire les hépatocytes infectés. Or la plupart des agents antiviraux sont peu ou pas efficaces vis à vis de cet ADN superenroulé. Ainsi, avec l'adéfovir, on constate une diminution de la charge virale sérique de plus de quatre logarithmes (log), alors que la diminution au niveau de l'ADN intra-hépatique superenroulé n'est que de un log [6]. Ceci explique que, lorsqu'on arrête le traitement antiviral, la réplication virale réapparaît. Une modélisation mathématique a estimé qu'un traitement de plus de quatorze ans était nécessaire pour éradiquer complètement l'ADN super enroulé intra-hépatique.

LE CLINICIEN FACE À UN MALADE ATTEINT D'HÉPATITE CHRONIQUE B : PRISE EN CHARGE.

Chez un porteur chronique du VHB, le praticien doit poser trois questions :

— le patient est-il porteur d'autres virus que le VHB ?
— s' agit-il du virus B " sauvage " ou du virus mutant " pré-C " ?
— y a-t-il ou non réplication virale ?
— les autres virus à rechercher chez un porteur chronique du VHB sont les virus C, HIV et delta.

— S'agit-il du virus sauvage ou du mutant pré-C ? La recherche de l'AgHBe et de l'anticorps anti-HBe permet de répondre à cette question. Le virus " sauvage " se caractérise par la positivité de l'ADN du VHB, qui signe la réplication virale et la positivité de l'AgHBe alors que l'anti-HBe est absent du sérum. La plupart des malades ayant ce virus " sauvage " ont une forte réplication virale avec des charges virales comprises souvent entre 10^7 et 10^{10} copies/mL [2]. Le virus mutant

2. Les tests commerciaux de quantification de l'ADN du VHB ne se sont standardisés que récemment. Actuellement sont utilisées des techniques de PCR en temps réel dont le seuil de détection

« pré-C » se caractérise par la positivité de l'ADN du VHB, qui signe la réplication virale et la négativité de l'AgHBe et la positivité de l'anti-HBe. Leur charge virale est, en moyenne, plus faible que celle du virus « sauvage », variant entre 10^4 et 10^8 copies/mL.

— La réplication virale, élément capital dans la décision thérapeutique, se caractérise par la positivité de l'ADN du VHB. Les techniques peu sensibles (hybridotest) dont la limite de sensibilité est de 10^5 copies / mL ne doivent plus être utilisées. Actuellement, il faut utiliser des techniques sensibles de PCR en temps réel. Pour le VHB sauvage, il y a réplication virale lorsque la charge virale est supérieure à 20.000 UI / ml. Pour le virus mutant pré-C, il y a réplication lorsque la charge virale est supérieure à 2000 UI / ml. Un malade non répliquant pour le VHB se caractérise au plan virologique une valeur de l'ADN du VHB au dessous des seuils précédemment définis, la négativité de l'AgHBe et la positivité de l'anti-HBe. Récemment, une nouvelle conférence européenne a modifié le seuil de charge virale au-dessus duquel il y a réplication à 2 000 UI/ml, que le virus soit de type sauvage ou mutant pré-C [7].

TRAITEMENTS : TRAITER À BON ESCIENT, NI TROP TÔT, NI TROP TARD.

— *Buts du traitement* : Le but du traitement est d'empêcher que la cirrhose se constitue et lorsque l'hépatite B est diagnostiquée au stade de cirrhose d'empêcher que celle-ci se décompense et d'éviter la survenue d'un carcinome hépatocellulaire. Le but virologique est d'arrêter la réplication virale, mais aussi de détruire les hépatocytes infectés.

— *Qui traiter* ? Les malades répliquant pour le VHB, ayant une élévation des transaminases, à l'examen anatomopathologique du foie des lésions d'activité, modérée à sévère. Dans tous les cas il n'y a pas d'urgence à débuter un traitement, car une disparition de l'activité virale peut survenir spontanément. On a vu antérieurement qu'une poussée de cytolyse pouvait précéder la séroconversion spontanée dans le système HBe. Il est donc recommandé de débuter le traitement chez les malades chez lesquelles persiste une réplication virale et une élévation des transaminases après une période d'observation de trois à six mois.

— *Qui ne pas traiter* ? Les porteurs inactifs du VHB, appelés autrefois porteurs sains. Il s'agit de patients ayant un examen clinique normal, un foie de consistance normale, sans signes d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale, avec des transaminases normales et sans signes de réplication virale (AgHBe négatif, anti-HBe positif et ADN du VHB en dessous des valeurs antérieurement définies). Les porteurs du VHB avec un mutant pré-C en phase quiescente sont difficiles à distinguer des porteurs « sains ». Ces porteurs du

est de 10 UI / ml. La littérature exprime les résultats en logarithmes, copies ou UI / ml. 1 UI équivaut à cinq copies/ml.

VHB en phase quiescente se caractérisent par des transaminases normales, la négativité de l'AgHBe, la positivité des anti-HBe et un ADN du VHB proche du seuil de 2 000 UI/ml. C'est l'évolution qui permet de trancher. Au cours du suivi, les transaminases vont devenir anormales et l'ADN du VHB > à 2 000 UI/ml. Il ne faut pas traiter non plus les malades en phase de tolérance immunitaire avec des transaminases normales, une maladie peu active et une forte charge virale. Un traitement trop précoce risque d'entraîner des résistances et hypothèque le futur thérapeutique de ces patients [8, 9].

— *Comment juger de l'efficacité du traitement* ? On peut juger sur la normalisation des transaminases, l'amélioration de l'histologie hépatique, et surtout sur des critères virologiques. Chez les malades porteurs du virus " sauvage ", l'efficacité du traitement s'apprécie sur la négativation de l'ADN du VHB, mais aussi et surtout par la séroconversion dans le système HBe, c'est à dire par la négativation de l'AgHBe et l'apparition d'anti-HBe, qui témoigne d'une " guérison " plus solide que la seule négativation de l'ADN du VHB.Chez les malades porteurs du virus mutant pré-C, l'efficacité du traitement est particulièrement difficile à affirmer puisqu'il n'est pas possible de juger sur la séroconversion dans le système HBe. On apprécie donc l'efficacité du traitement sur la négativation de l'ADN du VHB et, lorsqu'elle se produit sur la séroconversion dans le système HBs, c'est à dire la négativation de l'AgHBs et l'apparition d'anticorps anti-HBs, mais celle-ci est rare. Au plan pratique, après l'initiation du traitement anti-viral, le malade est revu trois à quatre mois après le début. Si le médicament est efficace, la charge virale doit avoir diminué d'au moins 1 log. En l'absence de cette diminution, on parle de non réponse. Si la diminution de la charge virale est de moins de 2 ou 3 log, on parle de réponse suboptimale. Si ce même traitement est prolongé sans modification, il y a risque à terme de survenue de mutations.

LES MÉDICAMENTS DE PLUS EN PLUS NOMBREUX [10]

L'interféron pégylé α_a remplacé l'interféron standard en raison de son administration hebdomadaire et d'une efficacité supérieure. Cette molécule a l'avantage par rapport aux autres antiviraux d'avoir un effet non seulement antiviral mais aussi immunomodulateur, augmentant la réponse immunitaire vis à vis des hépatocytes infectés et augmentant l'activité des lymphocytes T (helper et natural killer). Ses inconvénients sont ses nombreux effets secondaires.

Modes d'administration et résultats :

Virus B AgHBe positif :

Modalités : La dose recommandée avec l'interféron pégylé α2a est de 180 mcg par semaine en sous cutanée pendant une durée de six à douze mois.

Résultats : l'efficacité à distance de l'arrêt du traitement jugée sur la négativation de l'ADN du VHB est de 30 à 40 %, de 30 % de perte de l'AgHBe, de 20 % de

séroconversion dans le système HBe et de 8 % de négativation de l'AgHBs. Les malades originaires d'Europe ou d'Amérique du Nord ont une réponse virologique plus durable que les malades venant du Sud Est asiatique.

Virus mutant pré-C :

Résultats : 40 à 60 % ont une négativation de l'ADN du VHB, mais environ la moitié des malades rechutent lors du suivi. Une réponse durable s'observe chez 15 à 20 % des malades.

Facteurs de bonne réponse au traitement. Les meilleures réponses au traitement sont obtenues chez les malades immuno-compétants, adultes, porteurs du virus " sauvage ", ayant une charge virale pas trop forte, présentant une élévation des transaminases et ayant à la biopsie du foie une forte activité histologique. Des résultats récents suggèrent que les génotypes A et B répondent mieux au traitement que les génotypes C et D. [3]

Effets secondaires : ils sont dépendants de la dose et sont nombreux. Parmi les plus fréquents le syndrome pseudogrippal survenant surtout au début du traitement et réagissant bien au paracétamol. Les malades se plaignent d'asthénie, de céphalées, de myalgies, de perte d'appétit, d'amaigrissement, de chute des cheveux. Des troubles de l'humeur sont fréquents irritabilité ou même dépression. Une dysthyroidie est observée dans environ 8 % des cas, marquée par une phase d'hyperthyroidie puis d'hypothyroidie ; cette complication est plus fréquente chez les malades ayant avant le début du traitement une TSH anormale ou des anticorps de la série thyroidienne positifs [11]. D'autres maladies auto-immunes peuvent être révélées ou aggravées par l'interféron. L'interféron a une activité myelosuppressive entraînant plaquettopénie et neutropénie, rare cependant, excepté chez les patients ayant un taux bas avant le traitement.

Avantages : l'interféron n'induit pas de mutations du VHB. Sa durée d'utilisation est limitée dans le temps, contrairement à celle des autres traitements, et relativement courte de douze mois environ.

Contre indications : L'interféron est contre-indiqué chez les malades transplantés d'organe, en particulier chez les transplantés rénaux en raison du risque élevé de rejet de l'organe greffé. Au stade de cirrhose décompensée il n'est pas indiqué car, il est, à ce stade inefficace.

Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques ont une action uniquement antivirale, sans action immunomodulatrice. Quatre ont actuellement l'AMM dans le traitement de l'hépatite chronique B (HCB) : la lamivudine (Zeffix ®), l'adéfovir (hepsera ®), l'entécavir (baraclud ®) et le tenofovir (Viread ®).

3. Sept génotypes (de A à G) ont été identifiés. Ils ont une distribution géographique, les génotypes A et D sont majoritaires en Europe et aux États Unis d'Amérique, les génotypes B et C sont plus fréquents en Chine et en Asie du Sud Est. La détermination du génotype du VHB est encore actuellement du domaine de la recherche.

La lamivudine (Zeffix®), utilisé également dans le traitement de la maladie VIH, est un analogue nucléosidique, qui inhibe la transcriptase reverse virale.

Modes d'administration : per os à la dose de 100 mg/jour.

Résultats :

Virus AgHBe positif: la réponse virologique est souvent rapide avec une diminution du taux d'ADN du VHB en médiane de 4 log et une normalisation des transaminases. A long terme, les résultats se dégradent. Les patients qui restent AgHBe positifs sous lamivudine rechutent le plus souvent à l'arrêt. Il est recommandé d'attendre une séroconversion dans le système HBe avec présence d'anticorps anti-HBe constatée à deux reprises espacée de trois mois d'intervalle avant d'arrêter la lamivudine. Globalement le résultat est comparable à celui de l'interféron avec 30 % de négativation de l'AgHBe et 20 % de séroconversion.

Virus mutant pré-C : à un an de traitement, on constate 60 à 70 % de négativation de l'ADN du VHB, mais à l'arrêt du traitement, la rechute est fréquente avec seulement 15 % de patients ayant une réponse soutenue. La séroconversion dans le système HBs, critère d'efficacité permettant l'arrêt du traitement est peu fréquente.

Facteurs de bonne réponse au traitement sont les mêmes que ceux observés avec l'interféron.

Effets secondaires : la molécule est remarquablement bien tolérée.

Inconvénients : la lamivudine induit des mutations au niveau du gène de l'ADN polymérase, rendant le virus résistant à ce médicament. Le risque augmente avec la durée d'utilisation de la molécule. Les mutations risquent d'apparaître au bout d'un an d'utilisation du médicament (16 %) ; elles sont de 32 % à deux ans, 50 % à trois ans et 70 % à cinq ans.

Contre-indications à l'utilisation de la lamivudine: il n'y a pas stricto sensu de contre-indications. Etant donné la fréquence élevée de mutations après seulement un an d'utilisation et la mise sur le marché de nouveaux anti-viraux dont le risque de mutations est plus tardif et plus faible, la lamivudine est en 2008 peu utilisée tout au moins dans les pays à haut niveau de vie.

Indications : Les malades en attente de transplantation hépatique doivent bénéficier d'un traitement antiviral qui annule la réplication virale. Le traitement par lamivudine débuté en accord avec l'équipe de transplantation, celle-ci doit avoir lieu dans les six mois après le début du traitement avant que les mutations soient apparues. Les malades soumis à un traitement immunosuppresseur et porteurs du VHB risquent à l'arrêt du traitement immunosuppresseur, lors du rebond immunitaire, de présenter une hépatite sévère. La lamivudine est efficace dans ce cas, utilisée en thérapeutique lorsqu'une hépatite survient, le portage chronique du VHB n'était pas connu ou en prophylactique pour encadrer l'arrêt du traitement immunosuppresseur chez un porteur chronique du VHB.

Cet antiviral garde des indications lorsque le traitement prévisible est de courte durée et compte tenu de son coût est disponible dans les pays en voie de développement (28 comprimés, 90 euros pour la lamivudine, 30 comprimés, 513 euros pour l'adéfovir)

L'adéfovir (hepsera®) analogue nucléotidique a l'AMM depuis quelques années. La molécule est estérifiée avec deux molécules d'acide pivalique, pour former l'adéfovir dipivoxil, rendant ce médicament actif par voie orale.

Modes d'administration : per os à la dose de 10 mg par jour.

Résultats :

Virus AgHBe positif : à 48 semaines de traitement, il y a, par rapport au placebo une amélioration histologique et une réduction du taux d'ADN significatives, des taux inférieurs à 400 copies/ml sont observés chez 21 % des malades et une séroconversion dans le système HBe est observée chez 12 % des malades.

Virus anti-HBe positif: à 48 semaines de traitement, il y a par rapport au placebo une amélioration histologique et une réduction du taux d'ADN. Des taux inférieurs à 400 copies/ml d'ADN sont observés chez 51 % des malades.

Au total, la diminution de la charge virale est de 3 à 4 log.

Effets secondaires : l'adéfovir a peu d'effets secondaires. La phosphatémie qui peut diminuer sous traitement est à surveiller. Une élévation de la créatinine s'observe surtout à des posologies de 30 mg / j.

Survenue de mutations : Une résistance primaire, rare est décrite avec cet antiviral, qui serait le résultat d'un dysfonctionnement dans le métabolisme intracellulaire de l'adéfovir. Les résistances secondaires ont une prévalence qui augmente avec le temps : 30 % après cinq ans d'utilisation [12].

Indications : l'adéfovir a obtenu l'AMM avec des indications larges. L'adéfovir est efficace sur les mutants apparus sous lamivudine. Il peut donc être prescrit en deuxième intention après survenue d'une résistance sous lamivudine.

L'entécavir (baraclude®) est un analogue nucléosidique puissant.

Modes d'administration : prescrit per os à la dose de 0,5 mg chez les patients « naifs » et à la dose de 1 mg chez les patients résistants à la lamivudine.

Résultats :

Chez les patients naifs AgHBe positifs la charge virale à un, deux, quatre ans est indétectable (< 300 copies/ml) chez respectivement 67 %, 80 % et 91 % des patients. A deux ans la séroconversion AgHBe en anti-HBe est observée chez 31 % et la perte de l'AgHBs chez 5 % des patients [13, 14].

Chez les patients porteurs du virus mutant pré-C, les résultats sont également bons avec une charge virale indétectable (< 300 copies/ml) à deux ans chez 94 % des patients [15].

Au total, la diminution de la charge virale est de 6 à 7 log. L'efficacité virale est précoce, dès la douzième semaine.

Chez les malades n'ayant pas été traité antérieurement par les analogues nucléosidiques, la risque de résistances semble particulièrement faible, inférieur à 2 % après trois ans de traitement. Chez les malades ayant développé antérieurement une résistance à la lamivudine l'incidence des résistances est de 10 % après deux ans de traitement par l'entécavir.

Le Tenofovir (Viread ®)[16], utilisé dans la maladie VIH vient d'obtenir l'AMM dans le traitement de l'hépatite chronique B.Aussi bien chez les patients porteurs du virus sauvage que du mutant pré-C, le ténofovir s'est avéré supérieur à l'adéfovir en terme de réduction de la charge virale. Ainsi, en cas de virus sauvage, 76 % des malades avec le ténofovir et 13 % avec l'adéfovir avaient à la semaine 48, une charge virale <400copies/ml ; en cas de virus mutant pré-c, cette proportion était respectivement de 93 et 63 %.

De nouvelles molécules prometteuses sont à l'étude : Telbivudine, Emtricitabine, Clevudine.

La recherche s'oriente vers les molécules les plus efficaces et avec lesquelles le risque de résistances est le plus faible.

Une méthodologie récente de *vaccination* a été mise au point, basée sur l'injection d'un vaccin à base d'ADN plasmidique induisant une réponse humorale et cellulaire spécifique. Des études antérieures ont montré que la vaccinothérapie par un vaccin recombinant contre l'hépatite B avait une efficacité réelle quoique modeste. Des essais à base d'ADN nu ont été réalisés chez les porteurs chroniques du VHB avec des résultats encourageants [17, 18]. Une étude est en cours chez les malades traités par analogues nucléos(t)idiques et ayant une charge virale B indétectable (<12 UI/ml) de tester la vaccinothérapie, l'objectif espéré étant de diminuer le risque de rechute virologique à l'arrêt du traitement antiviral.

EN PRATIQUE, QUELLE MOLÉCULE UTILISER EN PREMIÈRE INTENTION ?

Malgré quelques divergences entre les recommandations des conférences de consensus américaine (AASLD 2007) [19, 20], asiatique (2005) [21], européenne (EASLD 2008), il existe un accord sur bon nombre d'attitudes.

En présence d'un virus sauvage, l'interféron est recommandé en première intention, car le traitement est relativement court et la séroconversion dans le système HBe, lorsqu'elle est obtenue est souvent solide. *En présence d'un virus mutant pré-C*, les conférences de consensus recommandent d'utiliser aussi l'interféron en première intention, mais, dans ce cas, compte tenu de la longue durée du traitement et de la mauvaise tolérance de cette molécule, très souvent se pose l'indication d'un autre antiviral. Certains thérapeutes court-circuitent l'étape interféron et prescrivent

d'emblée un analogue nucléosidique ou nucléotidique. Lequel choisir ? La molécule à prescrire en première intention doit être la plus puissante possible en terme d'efficacité antivirale et avoir la propension la plus faible à développer des mutants résistants.

En cas de cirrhose décompensée, l'interféron étant peu efficace et particulièrement mal toléré, un analogue nucléosidique ou nucléotidique est recommandé.

LES PROBLÈMES THÉRAPEUTIQUE ÉMERGENTS : MONO OU BITHÉRAPIES ? LES RÉSISTANCES AUX ANTI-VIRAUX, QUAND ARRÊTER LES ANTIVIRAUX ORAUX ?

Associations de molécules: actuellement, l'AMM est donnée pour des monothérapies. En effet, en terme d'efficacité, les résultats des bithérapies sont décevants et ne sont pas supérieures à ceux des monothérapies. Cependant, les traitements combinés pourraient réduire le risque de mutations virales. En pratique clinique, lorsque les patients ont une maladie hépatique sévère au stade de cirrhose (F4 de la classification métavir) ou pré-cirrhogène (F3) les cliniciens ont tendance à prescrire une bithérapie afin de réduire au maximum le risque de résistance qui, sur ce terrain, pourrait entraîner une réactivation sévère avec insuffisance hépato-cellulaire.

Le problème majeur est la *survenue de résistances*, qui, lorsqu'elle survient, entraîne un échappement virologique et un risque de progression de la maladie.
Comment dépister la résistance ? Le diagnostic d'échappement virologique est, en pratique clinique, posé lorsque la charge virale augmente de 1 log. Il existe en effet des fluctuations spontanées de la charge virale, habituellement inférieures à 1 log. Afin que l'interprétation de cette charge virale soit fiable, il faut utiliser au cours du suivi, la même technique chez le même patient. Il ne faut pas attendre l'élévation des transaminases qui suit l'augmentation de la charge virale pour prendre une décision thérapeutique. Il est possible de diagnostiquer l'échappement très précocemment par un diagnostic génotypique (détection des mutations) qui précède l'augmentation de la charge virale. Cette recherche serait intéressante pour distinguer une authentique résistance aux antiviraux d'une mauvaise compliance au traitement [22, 23].

Plusieurs facteurs contribuent à l'échec du traitement : l'absence de compliance au traitement, des facteurs viraux et médicamenteux.

L'absence de compliance est à évoquer en première hypothèse, possible malgré l'absence d'effets secondaires de ces antiviraux. Une suppression virale insuffisante est un facteur de résistance au traitement. Une suppression virale rapide, profonde et durable minimise le risque de résistance au traitement. Enfin, certains antiviraux ont une barrière génétique élevée ; la barrière génétique est conditionnée par le nombre de mutations nécessaires pour obtenir une résistance. Ainsi, avec la lamivudine, une seule mutation est suffisante pour obtenir une résistance alors qu'avec l'entécavir, il faut plusieurs mutations.

Cependant les traitements antérieurs et les résistances qui ont pu se développer avec ces antiviraux risquent de diminuer l'efficacité du nouvel antiviral.

***En cas de survenue de résistances que doit faire le clinicien ?* [24]**

Comme nos collègues qui traitent les malades porteurs du virus VIH et, bien que la résistance aux anti-viraux du VHB survienne plus tard que pour le virusVIH, les hépatologues cliniciens doivent connaître la possibilité de résistances croisées entre les différents antiviraux afin que la stratégie d'adaptation des traitements soit optimale.

Les recommandations sont d'ajouter un autre antiviral plutôt que de changer de molécule [25]. Ainsi dans le cas de résistance à la lamivudine, situation pour laquelle nous avons le plus de recul, la conduite à tenir consiste à ajouter l'adéfovir. Le traitement par l'entécavir chez les patients résistants à la lamivudine n'est pas conseillé en raison du risque de sélection de mutants résistants à la fois à la lamivudine et à l'entécavir qui atteint 30 % des patients après trois ans de traitement. Chez les patients résistants à l'entécavir, pour le moment très peu nombreux, l'adéfovir et le ténofovir sont efficaces.

Quand arrêter les antiviraux oraux ?

Chez les malades porteurs du virus sauvage chez lesquels le choix a été fait de traiter par antiviraux oraux, il faut attendre la séroconversion dans le système e et confirmer cette séroconversion sur deux prélèvements.

Chez les malades porteurs du mutant pré-C, le traitement peut être arrêté lorsqu'une séroconversion dans le système HBs a été observée. Dans les autres cas, il s'agit d'un traitement à vie.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Galula G., Buffet C., Robba L., Poissonnet M. — Assessment of prescription practices for serological tests for viral hepatitis B and C in the Greater Parisian area in 2002. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2006, *30,* 517-24.

[2] Zarski J.P. — Épidémiologie de l'hépatite chronique B. *Presse Med.,* 2006, *35*, 304-307.

[3] Buffet C. — Hépatite virale B. *Arch. Mal. Prof.,* 2005, *66*, 254-262.

[4] Shafritz A., Shouval D., Sherman H.I., Hadziyannis S.J., Kew M.C. — Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Studies in percutaneous liver biopsies and post-mortem tissue specimens *N. Engl. J. Med.,* 1981, *305*, 1067-1073.

[5] Brechot C., Gozuacik D., Murakami Y., Patrelini-Brechot P. — Molecular bases for the development of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). *Semin. Cancer Biol.,* 2000, *10*, 211-231.

[6] Werle-Lapostolle B., Bowden S., Locarnini S., Wursthorn K., Petersen J., Lau G. *et al.* — Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology*, 2004, *121*, 1750-8.

[7] EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. — Hepatol., 2009, *50*, 227-242.

[8] Fung S.K., Chae H.B., Fontana R.J., Conjeevaram H., Marrero J., Oberhelman K. *et al.* — Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J. Hepatol.*, 2006, *44*, 283-90.

[9] Lee Y.S., Suh D.J., Lim Y.S., Jung S.W., Kim K.M., Lee H.C. *et al.* — Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology*, 2006, *43*, 1385-91.

[10] Keeffe E.B. — Hepatitis B: explosion of new knowledge. *Gastroenterology*, 2007, *133*, 1718-21.Bohbot N.L., Young J., Orgiazzi J., Buffet C., Françoois M., Bernard-Chabert B. *et al.* — Interferon-alpha-induced hyperthyroidism: a three-stage evolution from silent thyroiditis towards Graves' disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, *154*, 367-72.

[11] Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J., Chang T.T., Kitis G., Rizzetto M. *et al.* — Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*, 2006, *131*, 1743-51.

[12] Gish R.G., Lok A.S., Chang T.T., De Man R.A., Gadano A., Sollano J. *et al.* — Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2007, *133*, 1437-44.

[13] Chang T.T., Gish R.G., De Man R., Gadano A., Sollano J., Chao Y.C. *et al.* — A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.*, 2006, *354*, 1001-10.

[14] Lai C.L., Shouval D., Lok A.S., Chang T.T., Cheinquer H., Goodman Z. *et al.* — Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.*, 2006, *354*, 1011-20.

[15] Tan J., Degertekin B., Wong S.N., Husain M., Oberhelman K., Lok A.S. — Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J. Hepatol.,* 2008, *48*, 391-398.

[16] Mancini-Bourgine M., Fontaine H., Bréchot C., Pol S., Michel M.L. — Immunogenicity of a hepatitis B DNA vaccine administered to chronic HBV carriers. *Vaccine,* 2006, *24*, 4482-89.

[17] Yang S.H., Lee C.G., Park S.H., Im S.J., Kim Y.M., Son J.M. *et al.* — Correlation of antiviral T-cell responses with suppression of viral rebound in chronic hepatitis B carriers : a proof-of-concept study. *Gene Therapy,* 2006, *13*, 1110-17.

[18] Lok A.S., McMahon B.J. — Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, *45*, 507-39.

[19] Hoofnagle J.H., Doo E., Liang T.J., Fleischer R., Lok A.S. — Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 2007, *45*, 1056-75.

[20] Liaw Y.F., Leung N., Guan R., Lau G.K., Merican I., McCaughan *et al.* — Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int*., 2005, *25*, 472-89.

[21] Pawlotsky J.M., Dusheiko G., Hatzakis A., Lau D., Lau G., Liang T.J. *et al.* — Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology,* 2008, *134*, 405-415.

[22] Lok A.S., Zoulim F., Locarnini S., Bartholomeusz A., Ghany M.G., Pawlotsky J.M. *et al* — Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology,* 2007, *46*, 254-65.

[23] Marcellin P., Lada O. — Prise en charge de la résistance aux antiviraux dans le traitement de l'hépatite chronique B *Gastroentérol. Clin. Biol.,* 2006, *30*, 3S5-3S8.

[24] Zoulim F. — Données actuelles sur le traitement de l'hépatite B chronique. *Presse Med..,* 2008, *37*, 287-293.

DISCUSSION

M. Bernard LAUNOIS

Dans le suivi de la thérapeutique, utilisez-vous le score de Knodell ? Que reste-t-il des indications de transplantation hépatique ?

Le score metavir a remplacé le score de Knodell. Ce score distingue les lésions d'activité A cotées de A0 (absence d'activité) à A3 (activité sévère) et les lésions de fibrose cotées de F0 (absence de fibrose) à F4 (cirrhose constituée) avec tous les intermédiaires. Il a comme avantages sa simplicité et sa bonne concordance entre différents anatomo-pathologistes. En Europe, 5 à 10 % des transplantations hépatiques le sont pour cirrhose virale B. Il ne faut pas que les patients répliquent pour le virus de l'hépatite B (VHB) avant la greffe, mais avec les puissants analogues nucléotidiques ou nucléosidiques à notre disposition cela est obtenu sans difficulté et il faut maintenir après la greffe une absence de réplication virale.

M. Charles LAVERDANT

De quel recul disposons-nous pour considérer que l'on n'observe pas d'échappement thérapeutique avec le Ténofovir ?

Il est exact que le recul est peu important puisque, dans le traitement de l'hépatite chronique B, l'AMM pour le ténofovir date de 2008. Les malades inclus dans les protocoles ont un recul plus important mais les effets à plus de cinq ans ne sont pas connus. Pour le moment il n'y a pas de résistances rapportées. Cependant, cet antiviral est utilisé dans la pathologie VIH depuis de nombreuses années. On peut espérer compte tenu du puissant effet antiviral sur le VHB que les résistances seront rares.

M. Daniel COUTURIER

Quelles sont les modalités de prise en charge des co-infections hépatite virale B, HIV, hépatite virale C ? Quelles sont les relations entre la présence du virus HVB dans l'ADN super enroulé dans le noyau des hépatocytes et le risque de développement de cancer du foie ?

En cas de co-infection B et VIH, l'indication du traitement et le choix des antiviraux doivent être discutés en concertation avec les internistes et infectiologues et tiennent compte à la fois de la pathologie VHB (réplication virale, importance de l'atteinte hépatique) et VIH (CD4, indication à un traitement antiviral). Certains antiviraux (lamivudine et tenofovir) sont actifs sur les deux virus. Il ne faut pas les utiliser seuls en raison du risque d'induire une résistance au VIH. La situation de la co-infection B et C est plus simple à gérer car, habituellement les deux virus ne répliquent pas simultanément. Le plus souvent le VHB ne réplique plus et seul le VHC réplique. Les mécanismes oncogéniques du VHB sont incomplètement connus. Effectivement, l'ADN du VHB s'intègre précocement dans le génome de l'hépatocyte et induit des évènements moléculaires qui favorisent la transformation cancéreuse : dérégulation de la réparation de l'ADN, mutations, instabilité chromosonique, inhibition de l'apoptose etc.

M. Charles-Joël MENKÈS

Lorsque la charge virale est faible, peut-on utiliser les anti-TNF ?

C'est une question nouvelle et intéressante. Les sujets ayant une infection chronique par le VHB sont susceptibles de développer une réactivation B à l'occasion d'un traitement immunosuppresseur. L'effet est bien connu pour les malades soumis à des chimiothérapies lourdes telles le traitement des maladies de Hodgkin. Dans ces cas il faut impérativement encadrer la chimiothérapie par un traitement antiviral B car des réactivations ont été observées chez des patients non répliquants pour le VHB et même chez des patients qui avaient éliminés le VHB et dont le statut virologique était AgHBs négatif, anti- HBs et anti-HBc positifs. Nous disposons de très peu de données concernant les traitements anti-TNF chez les patients infectés par le VHB. Il paraît prudent chez les patients même non répliquants pour le VHB d'encadrer ce traitement par les antiviraux.

M. Pierre BÉGUÉ

A-t-on établi en France un suivi des malades traités, sous forme d'une cohorte ? Quel est l'ordre de grandeur du coût des traitements nouveaux de l'hépatite chronique B ? Ces deux questions sont importantes pour étoffer les arguments en faveur de la vaccination de l'hépatite, dont la couverture reste si faible en France ?

Il n' y a pas à ma connaissance de cohortes de patients traités par analogues nucléos(t)idiques et on peut le regretter. Les trente comprimés de tenofovir (viread ®) (un mois de traitement) coûtent 375 euros, les trente comprimés d'entécavir (baraclud ®) coûtent 530 euros. Il s'agit de traitements d'autant plus chers que leur prescription est pratiquement à vie ou tout au moins pendant de longues années. Il faut effectivement vacciner à la naissance non seulement les enfants nés de mères porteuses de l'AgHBs mais tous les nouveau-nés. Il ne faut pas oublier cependant que, en France, comme d'ailleurs dans les autres pays d'Europe, le portage chronique de l'AgHBs concerne majoritairement des migrants (Sud est asiatique : 30 à 40 %, Afrique noire : 20 %, bassin méditerranéen et Europe de l'est: 10 à 20 %, seulement 20 % sont originaires de France). Ces patients arrivent en France étant porteurs chroniques du VHB. Il faut les vacciner mais, après avoir impérativement vérifié leur statut vis à vis du VHB (recherche de l'AgHBs et des anticorps anti-HBs). On voit hélas beaucoup trop souvent des migrants qui ont été vaccinés contre le VHB à leur arrivée en France sans vérification de leur sérologie avant la vaccination. La recommandation de vacciner sans sérologie antérieure concerne la population générale mais les personnes à risque (migrants, toxicomanes, détenus, hémodialysés etc.) d'être porteurs du VHB doivent être testés avant d'être vaccinées.

M. Jacques BATTIN

Que signifie le qualificatif pégylé, donné à l'interféron ?

Il y a une dizaine d'années on avait à notre disposition uniquement l'interféron standard non pégylé et il était nécessaire de réaliser trois injections hebdomadaires. L'interféron pégylé est un interféron conjugué à une molécule volumineuse le polyéthylèneglycol. Il s'agit donc d'un interféron retard ne nécessitant qu'une injection hebdomadaire avec une interféronémie beaucoup plus stable que celle obtenue avec l'interféron standard.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1641-1656, séance du 25 novembre 2008

COMMUNICATION

Suivi médical, vie quotidienne et vêcu de jeunes adultes après transplantation hépatique dans l'enfance

Mots-clés : Transplantation hépatique. Adaptation psychologique. Suivi soins patient. Qualité vie

Medical follow-up, personal experiences and everyday life of young adults after liver transplantation during childhood

Key-words (Index medicus) : Liver transplantation. Adaptation, Psychological. Continuity of patient care. Quality of life

Jean-Paul DOMMERGUES *, Alexia LETIERCE **, Olivier BERNARD *, Dominique DEBRAY *

RÉSUMÉ

La transplantation hépatique (TH) chez l'enfant a connu un essor croissant depuis plus de vingt ans permettant maintenant d'en analyser les résultats à long terme chez les patients devenus de jeunes adultes. La survie à dix ans après la transplantation dépasse aujourd'hui 80 %. La littérature est encore peu abondante en ce qui concerne les différents aspects de la vie quotidienne, l'insertion socio-professionnelle, le vécu à l'âge adulte des patients transplantés dans l'enfance. L'objectif de la présente étude a été d'apporter une contribution originale en ce domaine en recueillant le témoignage direct des patients sur leur suivi médical, sur les diverses facettes de leur vie quotidienne, personnelle et familiale, leur vécu à long terme après TH, et leurs suggestions sur d'éventuelles améliorations de leur prise en charge. L'étude a été réalisée par entretiens téléphoniques à l'aide d'un questionnaire adapté chez 116 jeunes adultes volontaires, d'âge moyen 21 ± 4 ans, avec un recul médian de quinze ans depuis la TH. Le suivi médical spécialisé était essentiellement ambulatoire et sans retentissement important sur la vie quotidienne pour la très grande majorité des patients qui « menaient une vie normale ». Pour les patients poursuivant des études en lycée (65 %), un retard scolaire supérieur ou égal à deux ans était constaté chez 36 % des patients. Le pourcentage de bacheliers était significativement inférieur à celui de la population de référence pour les hommes et similaire pour les femmes. Treize pour cent des patients n'étaient détenteurs d'aucun diplôme Le pourcentage de jeunes sans emploi (12 %) n'était

* Pôle adolescent mère enfant Hôpital Bicêtre AP-HP et Faculté de Médecine Paris-Sud
** URC Faculté de médecine Paris-Sud

Tirés à part : Professeur Jean-Paul Dommergues, même adresse
Article reçu le 14 avril 2008, accepté le 30 juin 2008

pas statistiquement différent de celui de la population générale de même âge (17 %). Les consommations de tabac et de cannabis n'étaient pas significativement différentes de celles de la population générale des mêmes tranches d'âge. La consommation d'alcool était significativement très inférieure.

SUMMARY

Over the last two decades liver transplantation for children (pLT) with life-threatening acute or chronic liver diseases has yielded high long-term success rates. Long-term follow-up of pLT recipients has focused mainly on somatic complications (infections, chronic rejection, biliary problems, cancer occurrence, etc.). Other studies have examined precise aspects of everyday life, and particularly health-related quality of life. In contrast, no global surveys of everyday life, including educational and vocational issues, academic performance, personal feelings and concerns and at-risk behaviors have yet been carried out among adults who received liver grafts during childhood. We conducted a global survey of these young adults' everyday lives. Population and methods: The study was based on a structured questionnaire administered during phone interviews. One hundred sixteen pLT patients managed in a single pediatric liver unit since 1986 were interviewed between April 2005 and July 2006 by the same pediatrician (JPD), who was not involved in their personal medical management. Mean age at interview was 21 ± 4 (17-33) years ; mean age at pLT was 7.0 ± 4.6 (0.5-16) years ; and the mean and median follow-up periods after LT were respectively 13.9 ± 3.9 years and 15 years. Three-quarters of the patients said they were satisfied with their quality of life and 81 % were satisfied with their health status. A significant difference in the age at which LT was performed was found between patients reporting " good or very good " quality of life and patients reporting " neither good nor bad " quality of life (mean age at LT 6.2 ± 4.1 vs 9.4 ± 1.4 years ; p = 0.0002) Two-thirds of the patients were still attending school. One-third were in age-appropriate school grades, and 31 %, 23 % and 13 % were respectively 1, 2 and J3 years behind. Twenty-five per cent of patients were in paid employment and 12 % were unemployed. Reported at-risk behaviors (tobacco and cannabis use) were not more frequent than among these patients' peers, and alcohol consumption was significantly lower (p<0.0001). Strict adherence to medications was reported by only 55 % of patients. Concerns about their future health were expressed by 53 % of patients. Many patients were reluctant to speak openly to their peers about their LT status. The vast majority of patients wished to discuss personal problems with a physician (quality of life, vocational problems, future health, sexuality, pregnancy), and also wanted more medical information from caregivers. A large majority of young adults transplanted during childhood have good quality of life. Educational level and academic performance are lower than among these patients' peers. This study highlights personal difficulties encountered by a noteworthy proportion of young adults transplanted during childhood. This needs to be taken into account both by pediatricians and by adult medical care providers.

INTRODUCTION

La transplantation hépatique s'est largement développée chez l'enfant dans les vingt-cinq dernières années, restant la seule méthode susceptible d'éviter une issue létale aux enfants atteints d'insuffisance hépatique terminale [1-5]. Les pédiatres qui

prennent en charge ces patients ont en règle à assumer un suivi médical de long cours dans lequel la TH constitue un événement majeur. Grâce à un traitement immunosuppresseur continu, la majorité de ces patients transplantés ont une croissance normale [6, 7]. Cependant, la situation particulière des jeunes parvenus à l'âge adulte et ayant bénéficié d'une TH dans l'enfance a encore été peu étudiée. La qualité de vie et le vécu après TH dans l'enfance n'ont guère jusqu'ici été appréciés que chez des patients encore en âge pédiatrique [8-15].

Le service d'hépatologie pédiatrique de l'hôpital Bicêtre étant entré dans un programme de TH en 1986, un nombre important de patients transplantés sont maintenant parvenus à l'âge adulte, qu'ils soient suivis en pédiatrie ou en médecine adultes. L'importance de cette casuistique nous a incités à entreprendre une démarche originale visant à connaître leur devenir à long terme.

Objectifs

La présente étude avait donc pour objectifs : — de s'informer des modalités du suivi médical et de recueillir les suggestions des patients dans le but d'améliorer leur prise en charge ; — apprécier le retentissement de la TH sur leur vie quotidienne ; — évaluer certains facteurs de risque.

Matériel et population

Tous les patients ont été recrutés dans le service d'hépatologie pédiatrique du centre hospitalier de Bicêtre. Nous avons retenu les dossiers des patients satisfaisant à l'ensemble des cinq conditions suivantes : — avoir eu une transplantation hépatique dans l'enfance ; — avoir atteint ou dépassé l'âge de dix-sept ans au 1er janvier 2005 ; — avoir un recul supérieur à un an depuis la TH ; — ne pas avoir de déficit cognitif ou sensoriel majeur qui n'aurait pas permis de mener à bien un entretien téléphonique ; — résider en France métropolitaine. Parmi les 514 survivants après transplantation hépatique réalisée entre mars 1986 et décembre 2004, 181 patients étaient âgés de dix-sept ans ou plus. Cinq patients vivants à l'étranger, six patients ayant des problèmes neurocognitifs ou sensoriels majeurs, deux patients avec un recul insuffisant depuis la TH ont été exclus. Cent soixante huit patients remplissaient les critères d'inclusion et ont été contactés par courrier les invitant à participer à l'étude lors d'un entretien téléphonique. Trente-neuf patients (23,7 %) n'ont pas répondu et n'ont pu être joints malgré des appels téléphoniques itératifs. Parmi les 129 répondant, 13 (10 %) ont refusé de participer en invoquant le manque de temps ou leur réticence à parler du passé. Finalement, 116/181 (64 %) des patients âgés de dix-sept ans et plus au moment de l'étude ont pu être interviewés entre mars 2005 et juillet 2006 par le même médecin (JPD) à l'aide d'un questionnaire pré-établi servant de support à l'entretien. L'élaboration des questions a été guidée par des contacts pris auprès de professionnels ayant l'expérience de questionnaires pour adolescents ou jeunes adultes [16].

TABLE 1. — Principales caractéristiques des participants (n=116)

Données générales	Patients participants (n=116)
Sexe M/F(%)	54 / 46
Maladies en cause	
Cholestases chroniques	87 (75 %)
Maladies métaboliques	13 (11 %)
Hépatites fulminantes	10 (8.6 %)
Autres causes	6 (5 %)
Age au moment de la 1ère TH (ans)	7 ± 4.6 [0.5-17]
Nombre de reTH	18 (15 %)
1 reTH	15
2 reTH	3
Age à la 1ère reTH (ans)	7,5 ± 5,9
Age à la 2e reTH (ans)	11 ± 7,2
Recul depuis dernière TH (ans)	
Moyen	13.9 ± 3.9
Médian	15
Age au moment de l'interview (ans)	21 ± 4 [17-33] (médian : 20)
Suivi médical spécialisé	
Centre pédiatrique	55 %
Centre Adultes	45 %
Age moyen au transfert* (ans) (n=52)	18,5 [extrêmes 15-26]
Lieu de résidence	
Au domicile parental	70 %
Vie en couple	17 %
Vit seul	12 %
Vie en institution	1 %
Études et métiers	
Poursuite d'études	75 (65 %)
Exerçant un métier	27 (23 %)
En recherché d'emploi	14 (12 %)
Niveau maximal diplôme (%) (n=113)	
Sans diplôme	15 (13 %)
BEPC	38 (33 %)
CAP/BE	22 (19 %)
Baccalauréat	28 (24 %)
> Baccalauréat	10 (9 %)

TH : transplantation hépatique
reTH : retransplantations

En raison de l'éloignement géographique important d'un grand nombre des patients transplantés (30 % d'entre eux seulement résidant en Ile de France au moment de l'enquête), la méthode de l'entretien téléphonique sur rendez-vous a été retenue.

Méthodologie statistique

Les données qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage, soit par rapport à l'ensemble des sujets, soit par rapport à des sous-groupes d'intérêt, comme précisé dans le texte. Les données quantitatives ont été décrites en termes d'effectif, de moyenne, d'écart-type, complétées par les valeurs extrêmes et la médiane. Les comparaisons entre deux groupes ont été effectuées avec un test du chi-2 ou de Fisher selon les effectifs pour les variables qualitatives, et avec un test de Student pour les variables quantitatives. Tous les traitements statistiques ont été réalisés avec le logiciel SAS 9,1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Chaque fois que possible, nos données ont été comparées avec les plus récentes fournies par l'INSEE sur la population française de même tranche d'âge. Beaucoup de données disponibles sur le portail de l'INSEE concernant la tranche d'âge 20-24 ans, ceci nous a incités à classer les patients en trois groupes avec une tranche d'âge intermédiaire pour les patients âgés de 20 à 24 ans.

Résultats

Données générales

Les données générales concernant la maladie causale, le *sex ratio*, l'âge moyen au moment de l'entretien, l'âge moyen et médian au moment de la première TH, le recul moyen et médian depuis la TH sont résumées dans le tableau I.

Les TH avaient été effectuées dans le service de chirurgie hépato-biliaire de l'hôpital Cochin pour 73 patients (63 %), dans le service de chirurgie viscérale pédiatrique de l'hôpital Bicêtre pour 43 patients (37 %).

Suivi médical

Pour 81 % des patients interviewés, la maladie s'était manifestée dès la première année de vie, ce qui avait nécessité une prise en charge pédiatrique spécialisée précoce et prolongée dans laquelle la TH s'inscrivait plus ou moins rapidement dans la trajectoire d'un suivi médical de long cours. Le suivi médical spécialisé au moment de l'étude était toujours assuré en pédiatrie dans 55 % des cas. Pour les 45 % restants, le suivi était assuré en médecine d'adultes, le transfert ayant eu lieu à un âge moyen de dix-huit ans, *(fig.1)*.

Ces patients avaient tous au moment de l'étude un suivi ambulatoire auprès du médecin spécialiste responsable du suivi. Le rythme des consultations spécialisées au moment de l'étude était de une fois tous les deux ans dans 7 % des cas, une à deux fois par an dans 61 % des cas, de trois à quatre fois par an dans 14 % des cas et plus

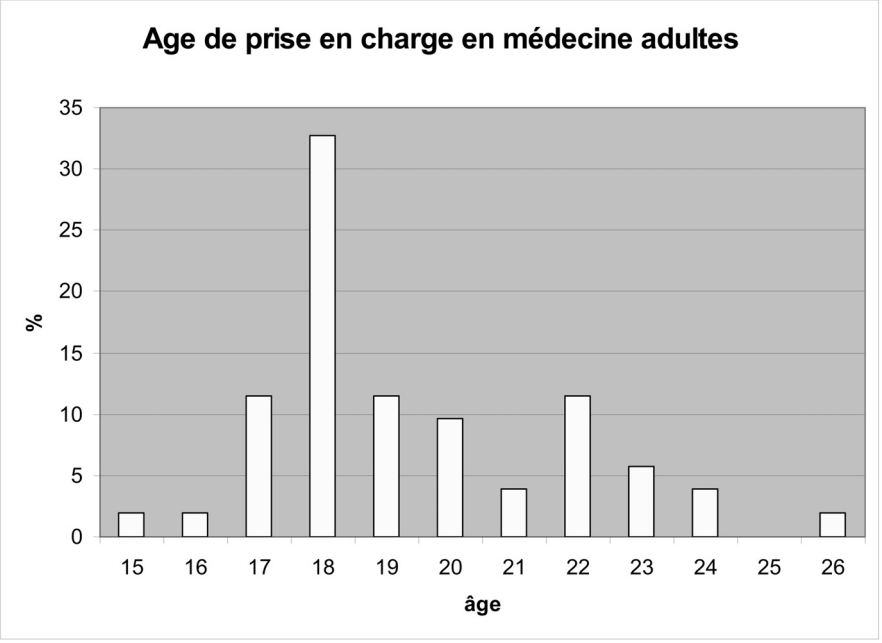


FIG. 1. — Histogramme illustrant l'âge au moment du transfert en médecine adulte Âge moyen 18 ½ ans

fréquent dans les 18 % de cas restants. Un bilan biologique hépatique était prescrit tous les trois à quatre mois. Cinquante-trois pour cent des patients avaient été hospitalisés une ou plusieurs fois dans les cinq dernières années, dans la majorité des cas pour réaliser un bilan (comportant le plus souvent une ponction-biopsie hépatique proposée à tous ceux ayant un recul de dix ans après la transplantation), plus rarement du fait d'une complication intercurrente.

Vie quotidienne personnelle et familiale

Cent-sept patients (92 %) étaient célibataires, sept étaient mariés (6 %), un séparé, un divorcé. Six avaient un enfant, et trois avaient deux enfants. L'âge de leurs enfants était compris entre six mois et sept ans.

Dans la tranche d'âge 20-24 ans, 62 % des patients habitaient encore chez leurs parents, sans différence significative avec les 58 % pour les données fournies par l'INSEE dans cette tranche d'âge.

Un autre membre de la fratrie était atteint de la même maladie dans neuf familles, deux autres membres dans deux autres familles.

Le quart des patients estimait que la maladie avait joué un le rôle défavorable dans les relations au sein de la fratrie.

Vie sociale, professionnelle ou étudiante

Parmi les 116 patients, 75 (65 %) ont déclaré poursuivre des études ; 23 % avaient une activité professionnelle, 14 (12 %) étaient sans emploi (versus 17,3 % dans la population générale dans la tranche d'âge 15-29ans (données de l'INSEE année 2005 différence non significative p=0,21).

Études et niveau de diplômes : Quatre faits sont à souligner : — Pour les patients poursuivant encore des études, 33 % d'entre eux n'avaient aucun retard dans leur cursus scolaire, 31 % avaient un retard d'un an, 36 % un retard de deux ans ou plus. — Le taux de scolarisation était supérieur à celui des moyennes nationales entre les âges de 17 à 21 ans probablement conséquence des retards scolaires constatés. - On a noté chez les patients lycéens une orientation préférentielle vers les filières technologiques avec une orientation vers un baccalauréat technologique ou professionnel très supérieur à celui de la population générale (79 % vs 46 % pour l'ensemble des élèves de lycée). — Le diplôme le plus élevé obtenu était pour 33 % le BEPC, pour 14 % un CAP, pour 5 % un BEP, pour 24 % le baccalauréat, pour 9 % le niveau Bac+2 ou au-delà. Le pourcentage de bacheliers dans la tranche d'âge 20-24 ans n'était pas différent de celui de la population de référence INSEE pour les filles transplantées mais significativement très inférieur pour les garçons. Treize pour cent des patients n'avait obtenu aucun diplôme.

Les patients exerçaient les métiers suivants **:** administrateur de réseau informatique, agent immobilier, agriculteur maraîcher, assistant commercial, assistant comptable, assistante maternelle, chargé d'affaires transport, deux chauffeurs livreurs, coiffeuse, conseiller financier, dessinateur industriel, deux employés de mairie, employé SNCF, hôtesse d'accueil, ouvrier qualifié, employé de bureau, deux employés de restauration, cinq : médecin et secteur paramédical.

Un projet professionnel était formulé par 72 % des répondants et 97 % d'entre eux pensaient qu'ils avaient autant de chances qu'une autre personne d'y arriver.

Activités diverses

L'état de santé constituait un frein à la pratique des sports pour 29 patients (25 %) et interdisait d'autres activités pour 25 % également. Les patients citaient spontanément : l'interdiction de certains métiers (trois) (policier, pompier, aide humanitaire), l'interdiction des sports de combat (neuf), les risques de voyages lointains (sept), l'impossibilité de porter des charges lourdes (trois), la réticence à se montrer en maillot de bain en raison de la cicatrice (deux). La limitation des activités physiques était rapportée à l'existence de douleurs (deux cas), à la sujétion d'une dialyse rénale (un cas).

Parmi les patients âgés de 18 ans à 24 ans, 37 % étaient titulaires du permis de conduire et ce pourcentage est significativement différent de celui de la population générale dans les mêmes tranches d'âge (50 %) (données INSEE).

Appréciation globale de l'état de santé et de la qualité de vie

Globalement, 75 % des patients se sont déclarés satisfaits ou très satisfaits de leur qualité de vie, et 81 % satisfaits ou très satisfaits de leur état de santé. Il n'y avait pas de liaison significative entre les réponses concernant la qualité de vie et celles concernant l'état de santé (p=0,13). Une différence significative a été trouvée concernant l'âge moyen des patients au moment de la TH entre ceux considérant leur qualité de vie comme « bonne ou très bonne » (âge moyen à la TH : 6,2 È 4,1 ans) et ceux considérant leur qualité de vie comme « ni bonne ni mauvaise ou mauvaise » (âge moyen à la TH : 9,4 È 1,4 ans (p=0,0002).

Difficultés du vécu

Globalement, 46 % des patients ont déclaré qu'ils se sentaient moins libres que les jeunes de leur âge.

Ressentir « parfois ou souvent » un sentiment de solitude était exprimé par 31 patients (26 %) même si 90 % d'entre eux s'estimaient comme étant suffisamment entourés. Un pourcentage important de patients (43 %) ne parlait jamais ou ne parlait que rarement de leur vie avec la maladie. Dans 39 % des entretiens, les interviewés ont estimé que le regard des autres comptait beaucoup, voire énormément. L'importance accordée au regard des autres ne différait pas en fonction de l'âge ou du sexe.

À la question « vous arrive-t-il d'être angoissé par rapport à votre santé ? », 61 patients (53 %) ont répondu par l'affirmative, et certains en ont précisé les circonstances de survenue : à l'occasion d'ennuis de santé tels l'apparition d'une fièvre, de douleurs abdominales, une intervention chirurgicale simple, une maladie bénigne intercurrente. Certains ont rapporté avoir traversé également des phases d'angoisse dans l'attente des résultats des prises de sang, au moment des visites à l'hôpital, aux dates anniversaires de la TH, en pensant au long terme après transplantation (« *on a pas encore de chiffres* », « *peur qu'un jour, tout s'arrête* », « *un rejet est toujours possible* », « *peur que la maladie revienne* », « *peur pour les enfants que j'aurai ...* »).

Vingt-neuf patients (25 %) avec une prédominance féminine (59 %) ont répondu avoir « parfois » (vingt-six) ou *souvent* (trois) des idées noires. Dans au moins trois de ces cas, les patients étaient dans un état dépressif avéré avec des antécédents suicidaires et une patiente avait une anorexie mentale. Treize de ces sujets (45 %) bénéficiaient d'un *suivi psy* régulier.

Un nombre important des interviewés (42 %) estimait que leur état de santé avait pu ou pouvait poser problème dans leur vie intime, amoureuse ou sexuelle. 47 % disaient avoir actuellement, ne plus avoir (37 %) ou n'avoir jamais eu (13 %) de *petit(e) ami(e)* . Un patient faisait état de son homosexualité. Plusieurs patients ont fait part de leur angoisse à l'idée de devoir révéler leur transplantation au partenaire (*si amoureux, comment dire* ?)...

Tableau II. — Suivi long terme TH* Comportements à risque (n=116)

	Nos patients TH	**Données INSEE 2005**	p
Tabac	31 %	35 %	NS
Alcool « occasionnel »	51 %	86 %	0,0001
Alcool « régulier »	5 %	35 %	0,0001
Cannabis	11 %	12 %	NS
Défaut d'observance	45 %		

* TH : transplantation hépatique pédiatrique

Situations à risque

Consommation tabac, alcool, drogues (tableau II)

Le pourcentage de fumeurs n'était pas significativement différent de celui de la population française de même âge. La consommation d'alcool des jeunes transplantés était significativement très inférieure à celle de la population générale ($p<0,001$). Cette consommation d'alcool n'était pas significativement différente selon le sexe ($p=0,2$) ni selon les tranches d'âge.

La consommation de cannabis n'apparaissait pas significativement différent de celui de la population générale (données INSEE).

Problèmes d'observance médicamenteuse

Les médicaments prescrits au moment de l'étude étaient la prednisone à faibles doses (44 % des patients), l'azathioprine (16 %), la ciclosporine (60 %), le tacrolimus (39 %), le mycophénolate mofétil (11 %), l'acide ursodesoxycholique (30 %), la vitamine D (7 %), le calcium (30 %). Le nombre médian de médicaments pris quotidiennement était de deux avec des extrêmes de un à cinq. Cinquante-cinq pour cent des patients ont déclaré « prendre très sérieusement » leur traitement, 38 % le prendre « juste sérieusement », 7 % le prendre « pas très sérieusement » ou « pas sérieusement du tout ». Nous n'avons pas constaté de différence significative dans l'observance ni selon le sexe (53 % des hommes et 58 % des femmes déclaraient suivre très sérieusement leur traitement) ni selon les classes d'âge (que l'on divise les patients en deux classes (17-20 et 21-33 ans) ou en trois classes (17-20, 21-25, 26-33 ans). Nous n'avons observé de différence significative dans l'observance ni selon le sexe, ni selon la nature du suivi (pédiatrie vs médecine adulte), ni selon le nombre de médicaments prescrits, ni selon l'existence ou non de difficultés psychiques repérées.

Suggestions des patients

La compétence professionnelle du médecin assurant le suivi spécialisé était jugée très satisfaisante par 100 % des patients encore suivis en pédiatrie et pour 87 % des patients suivis en médecine adultes. Au delà de la prise en charge somatique, la

grande majorité des patients exprimaient le souhait de trouver auprès du médecin spécialiste une écoute sur leurs problèmes personnels, tels leur qualité de vie (73 %), leurs difficultés professionnelles (74 %), leur sexualité (71 %), leurs interrogations sur la santé dans l'avenir (76 %) et les grossesses éventuelles (84 %). Enfin, si les informations médicales étaient jugées faciles à obtenir en consultation spécialisée dans 69 % des cas, ce n'était le cas que dans 23 % des hospitalisations en service d'adultes.

DISCUSSION

La transplantation hépatique (TH) a pris un essor considérable au cours de la décennie 1980 pour se stabiliser actuellement aux alentours de sept cents à huit cents TH par an en France. La TH chez l'enfant représente 12 à 13 % des TH faites chaque année en France. La plupart des décès ont lieu dans les trois premiers mois après la TH. L'équipe de Cochin-Bicêtre, comme la plupart des équipes, font actuellement état d'un taux de survie actuarielle de 80 % à 90 % à un an et de 70 à 80 % à 5 et 10 ans [1-5]. Il paraît important d'évaluer maintenant le retentissement à long terme sur la vie quotidienne des patients transplantés dans l'enfance et ayant atteint l'âge adulte. La présente étude a permis d'évaluer les modalités de leur suivi médical et s'est intéressée à préciser les différents aspects de leur vie quotidienne, de leur vécu. Parmi les 514 survivants à long terme au moment de notre étude, après transplantation hépatique réalisée dans l'enfance, 181 patients étaient âgés de dix-sept ans ou plus avec une médiane de quinze ans de recul depuis la TH, 116 patients joignables et volontaires pour participer ont pu être inclus.

Un certain nombre de points forts sont à mettre en exergue. Grâce au recrutement très important de patients atteints de maladies hépatiques de pronostic grave adressés au service d'hépatologie pédiatrique de Bicêtre (Pr Bernard), un nombre important de patients a pu être inclus dans l'étude. Les autres points forts de l'étude sont le faible pourcentage de refus de participation, le long recul évolutif médian depuis la greffe (15 ans), la réalisation de la totalité des entretiens par le même médecin et sa non implication dans les soins du patient. Ajoutons que la quasi-totalité des patients ont accueilli très favorablement notre travail, ont fait preuve de disponibilité et ont formulé des commentaires très positifs à l'issue de l'entretien téléphonique perçu comme une marque d'intérêt à leur égard. Il ne faut cependant pas méconnaître que 65/181(36 %) des patients n'ont pu être inclus pour des raisons diverses. L'analyse de leurs dossiers pédiatriques nous a permis de retrouver mention de problèmes psychologiques (34 %), de problèmes familiaux (25 %), de problèmes neurosensoriels (23 %), de problèmes somatiques importants (35 %).

Commentaires concernant le cursus scolaire

Dans la littérature, plusieurs études portant sur les problèmes scolaires ou neuro-développementaux à moyen terme après transplantation hépatique ont fourni des résultats divergents. Chez le jeune enfant, Wayman *et al*. ont noté un retard de développement sur les échelles de Bayley chez 35 % des enfants testés 1an après transplantation pour atrésie des voies biliaires [17]. Antérieurement, l'étude de Zitelli *et al*., rapportant le cursus scolaire de soixante-cinq enfants transplantés, avait conclu que celui-ci était normal ou au plus retardé de un an avec des capacités cognitives normales [18]. Tornqvist *et al.* dans une étude portant sur 146 patients transplantés âgés de quatre à vingt-cinq ans concluaient que leur fréquentation scolaire n'en avait été que peu ou pas affectée [15]. Debolt *et al.* ont rapporté chez des enfants de six à onze ans et avec un recul post-transplantation supérieur ou égal à quatre ans des problèmes scolaires « légers » et l'impact négatif de leur situation de transplantés sur leur adaptation psycho-sociale était jugée par les auteurs moins importante que dans les maladies chroniques [9]. Les résultats enregistrés dans notre étude avec un suivi à plus long terme apparaissent moins favorables, même après exclusion des quelques cas d'enfants gardant des séquelles neurologiques sévères liées aux conditions dans laquelle a été réalisée la greffe : 36 % des patients interrogés qui poursuivent des études avaient un retard scolaire égal ou supérieur à deux ans.

En ce qui concerne la vie personnelle et l'adaptation psychosociale, l'objectif d'une l'autonomisation progressive des patients est souvent posée, cet objectif étant souvent considéré comme essentiel dans la réussite de la phase de transition entre pédiatrie et médecine d'adultes [19]. Dans notre étude, le plus grand nombre de jeunes ont répondu qu'ils avaient le sentiment d'avoir acquis une certaine autonomie. Leur fréquence de cohabitation parentale, dans des pourcentages identiques à celle des jeunes de même âge nous paraît être un élément allant dans le sens de leur autonomie et accréditant leur évaluation.

En ce qui concerne les **conduites à risque** (tabac, cannabis), nous n'avons pas observé de différence significative par rapport aux données de l'INSEE. La consommation d'alcool était *très significativement inférieure* chez les transplantés. Nous n'avons pas enregistré chez nos patients de différence significative selon le sexe pour l'une ou l'autre de ces conduites à risque L'interdiction absolue des boissons alcoolisées est signifiée à tous les enfants transplantés, et ceci dès leur plus jeune âge, et à leur famille. Les réponses fournies par les patients sont-elles le reflet de la réalité ou ont-elles été formulées dans le désir d'aller dans le sens des attentes médicales ? Nous ne pouvons trancher.

Les données concernant **l'observance médicamenteuse** sont préoccupantes, plus de la moitié des patients, se disant pourtant conscients des risques encourus, reconnaissant ne pas suivre leur traitement très sérieusement. Le problème est d'autant plus sérieux que les pourcentages observés dans notre étude sous-estiment très probable-

ment la mauvaise qualité de l'observance en raison de la méthodologie adoptée de l'auto-évaluation. Dans le travail de Shemesh *et al.* portant sur des jeunes patients transplantés recevant du tacrolimus, il est en effet démontré que la non observance — définie rigoureusement par la grande variabilité des taux sanguins du médicament au cours de dosages itératifs — concerne plus de patients que ceux repérés par l'interrogatoire des patients auto-évaluant leur observance [20]. Les travaux de Bulington *et al.* [21] et de Fredericks *et al*. [22, 23]. confirment la grande fréquence de la mauvaise observance devant la variabilité des taux sanguins de tacrolimus observée chez plus des trois-quarts des TH.

La qualité de vie des jeunes transplantés ne peut être appréciée rigoureusement que par l'utilisation d'échelles validées. Une revue critique des travaux sur ce sujet a été faite par Taylor *et al.* [14]. Les auteurs ont conclu à l'amélioration de « la qualité de vie reliée à l'état de santé » après transplantation hépatique, cette qualité de vie restant moins bonne que celles des jeunes de même âge en bonne santé mais meilleure que celle de jeunes souffrant de maladies chroniques. Dans notre étude, les patients ont répondu dans leur grande majorité être satisfaits ou très satisfaits de leur qualité de vie et de leur état de santé et ont estimé que le traitement était « supportable ». Cette auto-évaluation est formulée par les patients malgré la fréquence avec laquelle ils ont fait état de leur anxiété ou de leur angoisse. Dans leurs commentaires libres, certains s'estiment fragiles et redoutent la survenue de complications ultérieures, même si leur état de santé actuel les satisfaits. L'âge moyen au moment de la TH des patients actuellement satisfaits de leur qualité de vie est significativement plus bas et ceci peut être mis en avant pour préconiser de « transplanter tôt » les enfants candidats à une TH.

CONCLUSION

Les résultats de cette enquête conduite par entretiens téléphoniques confidentiels avec les patients eux-même nous ont permis d'appréhender d'une façon globale les divers aspects de la vie quotidienne et du vécu de grands adolescents et de jeunes adultes ayant eu une transplantation hépatique dans l'enfance avec un important recul (recul médian de quinze ans). Plus des trois-quarts des patients se sont déclarés satisfaits de leur qualité de vie et de leur état de santé actuel. Les patients mènent dans leur ensemble une vie normale même si, pour certains, la limitation des activités physiques, le sentiment d'être moins libres et de santé plus fragile que les jeunes de leur âge, l'anxiété pour l'avenir, le retentissement sur la fratrie et sur la vie intime viennent tempérer ce constat. Leur insertion socio-professionnelle est apparue dans l'ensemble satisfaisante, même si les patients accusent dans l'ensemble un retard certain dans leur cursus scolaire et les garçons un niveau de diplôme plus faible. Les conduites « à risque » (tabac, drogues) ne sont pas d'une fréquence particulière et la consommation d'alcool rapportée par les patients très inférieure à celle de la population générale. L'observance médicamenteuse reste un problème

sérieux pour un grand nombre de transplantés et ses déterminants restent en grande partie à comprendre. Les entretiens ont mis en évidence le souhait des patients d'un suivi médical personnalisé, une demande claire d'une meilleure information médicale, une prise en charge globale permettant un dialogue ouvert sur leurs besoins personnels (santé future, problèmes professionnels, sexualité, grossesses).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Mc Diarmid S., Anand R., Lindblad A.S. — SPLIT Research Group. Studies of pediatric liver transplantation : 2002 update. *Pediatr. Transplant*., 2004,*8*, 284-294.

[2] Otte J.B. — History of pediatric liver transplantation : where are we coming from ? Where do we stand ? *Pediatr. Transplant.,* 2002, *6*, 378-387.

[3] Diarmid S.V. — Current status of liver transplantation in children. *Pediatr. Clin. North Am.,* 2003, *50,* 1335-74.

[4] Otte J.B. — Paediatric liver transplantation-a review based on 20 years of personal experience. *Transpl. Int.,* 2004, *17*, 562-573.

[5] Wallot M.A., Mathot M., Janssen M., Hölter T., Paul K., Buts J.P. *et al.* — Long term survival and late graft loss in pediatric liver transplant recipients : a 15-year single-center experience. *Liver Transplant*., 2002, *8*, 615-622.

[6] Fouquet V., Alves A., Branchereau S., Grabar S., Debray D., Jacquemin E. *et al.*- Long-term outcome of pediatric transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up study in a single center. *Liver Transpl.,* 2005, *11*, 152-160.

[7] Rouget S. — Croissance et puberté après transplantation hépatique chez l'enfant. *Thèse Médecine*, Paris V, 2005.

[8] Bucuvalas J.C., Britto M., Krug S., Ryckman F.C., Atherton H., Alonso M.P., *et al*. — Health-related quality of life in pediatric liver transplant recipients: A single-center study. *Liver Transpl*. 2003, *9*, 62-71.

[9] Debolt A.J., Stewart S.M., Kennard B.D., Petrik K., Andrews W.S. — A survey of psychosocial adaptation in long-term survivors of pediatric liver transplants. *Child Health Care*, 1995, *24*, 79-96.

[10] Manificat S., Dazord A., Cochat P., Morin D., Plainguet F., Debray D. — Quality of life of children and adolescents after kidney or liver transplantation: child, parents and caregiver's point of view. *Pediatr. Transplant*., 2003, *7,* 228-235.

[11] Midgley D.E., Bradlee T.A., Donohoe C., Kent K.P., Alonso E.M. — Health-related quality of life in long term survivors of pediatric liver transplantation. *Liver Transplant*., 2000, *6*, 333-339.

[12] Qvist E., Jalanko H., Holmberg C. — Psychosocial adaptation after solid organ transplantation in children. *Pediatr Clin North Am*., 2003, *50*, 505-1519.

[13] Schwering K.L., Febo-Mandl F., Finkenauer C., Rimé B., Hayez J.Y., Otte J.B. — Psychological and social adjustment after pediatric liver transplantation as a function of age at surgery and of time elapsed since transplantation. *Pediatr. Transplant.,* 1997, *1*, 138-145.

[14] Taylor R., Franck L.S., Gibson F., Dhawan A. — A critical review of the health-related quality of life of children and adolescents after liver transplantation. *Liver Transplant.,* 2005, *11*, 51-60.

[15] Törnqvist J., Van Broeck N., Finkenauer C., Rosati R., Schwering K.L., Hayez J.Y., *et al.* — Long-term psychosocial adjustment following pediatric liver transplantation. *Pediatr. Transplant*., 1999, *3*, 115-125.

[16] Guilbert P., Gautier A., Baudin F. — Baromètres Santé Jeunes. Les comportements des 12-25 ans. Editions INPES, Paris 2004, 216 p.

[17] Wayman K.I., Cox K.L., Esquivel C.O. — Neurodevelopmental outcome of young children with extra-hepatic biliary atresia 1 year after liver transplantation. *J. Pediatr.,*1997, *131*, 894-898.

[18] Zitelli B.J., Miller J.W., Gartner Jr.R.C., Malatack J.J., Urbach A., Belle S.H., *et al.* — Changes in life-style after liver transplantation. *Pediatrics*, 1988, *82*, 173-180.

[19] Dommergues J.P., Alvin P. — Le relais entre pédiatres et médecins d'adultes dans les maladies chroniques de l'enfant. *Arch. Pediatr.,* 2003, *10*, 295-299.

[20] Shemesh E., Shneider B.L., Savitsky J.K., Arnott L., Gondolesi G.E., Krieger N.R. *et al.* — Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics*, 2004, *113*, 825-832.

[21] Bullington P., Pawola L., Walker R., Valenta A., Briars L., John E. — Identification of medication non-adherence factors in adolescent transplant patients. *Pediatr. Transplant.,* 2007, *11*, 914.

[22] Fredericks E.M., Lopez M.J., Magee J.C., Shieck V., Opipari-Arrigan L. — Psychological functioning, non adherence and health outcomes after pediatric liver transplantation. *Am. J. Transplant*., 2007, *7*, 1974-1983.

[23] Fredericks EM, Magee JC, Opipari-Arrigan L., Shieck V., Well A., Lopez M. — Adherence and health-quality of life in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr. Transplant*., 2008 (Published article online 14 Feb 2008).

DISCUSSION

M. Bernard LAUNOIS

Quel est le traitement immuno-suppresseur et notamment le traitement corticoïde ? Quelle est la taille de cette série par rapport à une série contrôle ? Avec la cyclosporine et le tacrolimus, nous observons une hyperglycémie ? S'est-elle pérennisée à l'âge adulte ? Qu'en est-il de l'hirsutisme chez les adolescentes ?

Environ la moitié des patients recevaient encore une faible dose de prednisone au moment de l'étude et restait inquiète des effets secondaires sur leur image corporelle. Deux patients avaient un diabète insulino-dépendant. L'hirsutisme lié à la cyclosporine était toujours mal toléré. Dans la littérature, une seule série fait état d'un nombre de patients suivis à long terme plus important mais sa méthodologie est très différente et les comparaisons difficiles.

M. Pierre RONDOT

En cas de maladie de Wilson, avez-vous attendu la survenue d'une cirrhose ? Quel a été le suivi post-opératoire ?

La transplantation hépatique n'a été proposée que chez des malades présentant une atteinte hépato-cellulaire majeure. Le suivi proposé et les résultats d'ensemble ont été les mêmes que ceux de l'ensemble de la cohorte.

M. Yves CHAPUIS

Votre enquête téléphonique par questionnaire adapté donne une parfaite information sur le vécu social, éducatif, professionnel de ces enfants devenus de jeunes adultes. Pensez-vous que des méthodes plus lourdes associant une évaluation dite objective et des critères subjectifs du type par exemple Sickness Impact Profile, tel que nous l'avions utilisé en 1992 chez soixante dix-neuf transplantés adultes, présentent dans ce contexte un intérêt ? Parmi ces adultes, certains ont sans doute bénéficié d'un don familial, père ou mère essentiellement, de lobe gauche du foie. Votre enquête fait-elle ressortir notamment au plan des relations familiales une particularité après ce type de transplantation ? Permettez-moi enfin dans l'attente de votre réponse de souligner les résultats : plus de 80 % de survie à dix ans. N'est-ce pas au moins une des raisons qui justifie la priorité, si longtemps attendue, donnée à l'enfant receveur d'un lobe gauche, d'un donneur en état de mort cérébrale âgé de moins de trente ans, priorité reconnue... en 2006 ?

Il serait sûrement intéressant d'évaluer les patients avec des échelles validées de la qualité de vie. La totalité des transplantations hépatiques a été effectuée pour ces cent-seize patients interviewés à partir d'organes cadavériques. Une étude est en cours sur les transplantés à partir de donneurs familiaux. Il est clair que nos résultats à long terme constituent un bon plaidoyer en faveur de la priorisation des greffons pour l'enfant.

M. Pierre BÉGUÉ

Quelle est l'importance de la consultation commune entre le pédiatre et le médecin d'adulte au passage du malade à dix-huit ans ? Depuis ces dernières années, cette consultation préalable au passage définitif est-elle proche de 100 % pour assurer une bonne acceptabilité de l'adolescent ? Comment explique-t-on la moindre consommation d'alcool constatée chez ces greffés hépatiques ?

Dans les hôpitaux traitant à la fois des enfants et des adultes, il est relativement aisé de programmer cette consultation commune au moment clé de la transition et du transfert des soins. Les patients, en ayant bénéficié, ont plébiscité cette modalité de consultation, même si leur nombre reste encore limité. Nous n'avons pas d'explication précise à fournir concernant la moindre consommation d'alcool chez les jeunes transplantés.

M. Pierre GODEAU

Vous avez pris comme population de référence des sujets normaux. N'aurait-il pas été plus intéressant de bénéficier comme élément de comparaison d'autres affections chroniques :

maladies auto-immunes, affections métaboliques (diabète), maladie asthmatique etc. ? Y a-t-il dans la littérature des données concernant ces types de pathologie ?

La comparaison avec d'autres affections chroniques a été menée dans la littérature (mucoviscidose, diabète, cancer). Dans l'ensemble, la qualité de vie des transplantés hépatiques est apparue comme intermédiaire entre celle des sujets normaux et celle des patients atteints de ces maladies chroniques.

M. Bernard CHARPENTIER *(Président de la société européenne de transplantation)*

La non compliance thérapeutique peut-elle être améliorée par une psychologue dédiée en particulier lors du passage de l'enfance à l'adolescence, puis à l'âge adulte ? Comment est supporté le fait que, de part la néphrotoxicité de la cyclosporine A et du tacrolimus, il y ait apparition d'une insuffisance rénale chronique, faisant suite à une défaillance hépatique ?

L'accompagnement psychologique personnalisé est reconnu comme un élément positif et constitue un facteur de réussite de la phase de transition. La constitution d'une insuffisance rénale terminale de nature iatrogène représente un facteur majeur de gravité d'altération de la qualité de vie et sa maltolérance paraît être la règle.

M. Denys PELLERIN

Vous avez fait état de 25 % de « difficultés psychologiques ». Pouvez-vous nous dire quelle place tient, dans ces difficultés, la notion de la « dette » : « je vis grâce au foie de quelqu'un qui est mort ou grâce à N... »(en cas de donneur vivant) ? C'est là un sujet de réflexion pour tous ceux qui se préoccupent des questions éthiques soulevées par toutes les greffes d'organe chez les enfants. Cela doit faire partie du « service après vente » que tous les médecins et chirurgiens doivent assurer à leurs patients.

La notion de dette vis-à-vis du donneur a été évoquée spontanément par certains patients en cours d'entretien, doublée d'un sentiment de culpabilité « il a fallu que quelqu'un meure pour que... » « je me dois de vivre à la hauteur de ce don... ». Cette « dette » dont on peut difficilement s'acquitter reste présente dans le vécu à long terme.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1657-1668, séance du 25 novembre 2008

COMMUNICATION

Proposition d'une nouvelle stratégie pour éviter la réinfection du greffon par le virus de l'hépatite C après transplantation hépatique

Mots-clés : Hépatite C. Transplantation hépatique. Récidive. Entrée virale. Anticorps/analyse.

Novel strategies for preventing viral hepatitis C recurrence after liver transplantation

Key words: Hepatitis. Liver transplantation. Recurrence. Virus internalization. Antibodies/analysis

Françoise STOLL-KELLER *, Samira FAFI-KREMER, Philippe WOLF, Michel DOFFOËL, Thomas BAUMERT

RÉSUMÉ

Le virus de l'hépatite C (VHC) pose un problème de santé publique majeur. Près de 1cent soixante-dix millions de personnes sont chroniquement infectées dans le monde. Les traitements antiviraux actuellement utilisés, basés sur l'association de l'interféron pégylé (IFN-∝) et de la ribavirine, sont souvent mal tolérés et leur efficacité n'est pas satisfaisante. A ce jour, il n'y a pas de vaccin disponible contre le VHC. Les complications de l'hépatite C chronique, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, représentent près de la moitié des indications de transplantation hépatique (TH). Malheureusement, la récurrence de l'infection par le VHC sur le greffon est systématique et évolue vers une cirrhose en moins de cinq ans chez une proportion importante de patients. A l'heure actuelle, il n'y a pas de moyen d'empêcher la réinfection du greffon par le VHC dans la phase précoce qui suit la transplantation. Les premiers événements de l'infection sont l'attachement du virus par ses glycoprotéines d'enveloppe E1-E2 et son entrée dans l'hépatocyte. Ils surviennent malgré la présence d'anticorps neutralisants anti E1-E2. En utilisant le modèle des pseudoparticules virales (VHCpp), nous avons démontré que les variants sélectionnés après la greffe sont très infectieux et échappent aux anticorps neutralisants. Une meilleure connaissance de ces étapes précoces et des mécanismes d'échappement à la neutralisation du VHC après la greffe pourrait permettre de développer des molécules capables d'inhiber l'entrée du virus et de définir les épitopes ciblés par les anticorps neutralisants afin d'associer une immunisation passive à la stratégie préventive comme cela a été réalisé avec succès pour l'hépatite B.

* Institut de Virologie de la Faculté de Médecine et Unité INSERM 748 — 3 rue Koeberlé — 67000 Strasbourg

Tirés à part : Professeur Françoise Stoll-Keller, à l'adresse ci-dessus
Article reçu le 23 juin 2008, accepté le 3 novembre 2008

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1657-1668, séance du 25 novembre 2008

SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) is a major cause of chronic liver disease. About 170 million people worldwide are chronically infected. No preventive or therapeutic vaccine is available. Current antiviral combinations based on pegylated interferon alpha (IFN-∝) and ribavirin have limited efficacy, poor tolerability and high cost. End-stage liver disease due to chronic HCV infection is a leading indication for liver transplantation (LT). However, re-infection of the liver graft is inevitable, with a high risk of cirrhosis within 5 years. To infect the graft, circulating virions need to attach to and enter hepatocytes, via viral envelope glycoproteins E1-E2. E1-E2 can react with cell receptors despite the presence of neutralizing antibodies. Using the HCV pseudoparticle model system, we found that viral strains selected after liver transplantation are characterized by high infectivity and that they are poorly neutralized by autologous post-transplant serum. A better understanding of the early steps of viral attachment and escape from neutralizing antibodies could lead to novel antiviral strategies.

Le virus de l'hépatite C (VHC) infecte près de 170 millions de personnes dans le monde. L'infection devient chronique chez 50 à 80 % des sujets. L'hépatite chronique évolue vers une cirrhose dans 20 % des cas en une dizaine d'années avec un risque d'hépatocarcinome de 1 à 5 % sur une période de 20 à 30 ans.

Il n'y a pas de vaccin contre l'hépatite C et le traitement antiviral basé sur l'association d'IFN-∝ et de ribavirine n'est efficace que dans 50 % des cas et souvent mal toléré. Ainsi, le VHC est responsable d'environ 250 à 350000 décès par an, essentiellement liés à la décompensation d'une cirrhose ou au cancer du foie. L'infection par le VHC est devenue une indication majeure de TH en Europe et aux USA. Malheureusement, après la TH le VHC circulant réinfecte le greffon et la récurrence de l'hépatite est quasi systématique.

Afin de développer des stratégies préventives comme cela a été réalisé avec succès pour l'hépatite B, nous nous sommes intéressés à la physiopathologie de la réinfection du greffon hépatique. Aussi nous étudions deux aspects de cette réinfection : d'une part, nous analysons les propriétés des virus sélectionnés au moment de la réinfection du nouveau foie et, d'autre part, nous essayons d'élucider les mécanismes de leur échappement aux anticorps. Grâce aux avancées récentes dans les connaissances des premières étapes de l'infection des hépatocytes et de la réponse immunitaire de l'hôte au cours de l'infection naturelle, nous avons pu montrer que l'entrée du virus dans l'hépatocyte et son échappement aux anticorps neutralisants jouent un rôle primordial dans la réinfection du greffon.

Des progrès impressionnants ont été réalisés au cours des 5 dernières années dans la connaissance des premières étapes de l'infection de la cellule cible.

Le VHC, découvert en 1989, est classé dans le genre hépacivirus de la famille des Flaviviridae. C'est un virus enveloppé dont le génome est constitué d'une molécule d'ARN qui code une polyprotéine précurseur, d'environ 3000 acides aminés, qui est

clivée, par des protéases virales et cellulaires en protéines structurales (core, glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2) et non structurales (p7, NS2-3, NS3, NS4A et NS4B, et NS5A et NS5B). Le VHC est caractérisé par une extrême variabilité liée aux erreurs de son enzyme de réplication, l'ARN polymérase, qui n'a pas d'activité exonucléasique correctrice. Cette variabilité est responsable de la présence du virus dans l'organisme sous forme d'une population appelée « quasi-espèces » constituée de variants viraux différents mais proches génétiquement. Les isolats du VHC provenant de régions géographiques différentes ont été classés en 6 génotypes majeurs et plusieurs centaines de sous-types.

L'absence de système de culture efficace a amené plusieurs groupes à développer des modèles permettant d'étudier les étapes spécifiques de l'infection des cellules par le VHC : les VHCpp et les virus recombinant infectieux en culture cellulaire. Les VHCpp permettent d'étudier les étapes précoces de l'infection. Ce sont des virus chimères infectieux obtenus par incorporation des glycoprotéines E1-E2 d'un isolat du VHC, sous leur forme native, à la surface de particules rétrovirales. Les VHCpp sont générées en transfectant des cellules embryonnaires de rein humain avec des vecteurs d'expression codant les glycoprotéines E1-E2 d'un isolat du VHC, la protéine de capside d'un rétrovirus et un gène marqueur de transfert qui permettra d'évaluer leur pouvoir infectieux [3, 4]. Les VHCpp infectent certaines lignées hépatocytaires, en particulier les HuH7, et les hépatocytes humains primaires. Ils ont permis de montrer que les glycoprotéines d'enveloppe E1-E2, interagissent avec différents récepteurs cellulaires tels que les glycosaminoglycanes qui permettent l'attachement du virus aux cellules [5], le SR-BI, la tétraspanine CD81 [6], et claudin-1 [7]. Les VHCpp permettent également d'étudier les anticorps neutralisants et de caractériser les mécanismes moléculaires du processus de neutralisation [4, 8]. En effet, les VHCpp possèdent des propriétés antigéniques similaires à celles du VHC natif. Une étude a montré que la neutralisation des VHCpp *in vitro* est très bien corrélée à la neutralisation du virus natif dans le modèle murin UPA-SCID *in vivo* [9].

En 2005, trois laboratoires ont réussi à produire du virus recombinant infectieux en culture cellulaire (VHCcc) à partir d'un clone unique capable de se répliquer en culture cellulaire sans nécessiter la présence de mutations adaptatives. Ce clone correspond à un variant de génotype 2a, dénommé JFH-1 [10-12], isolé chez un patient qui a développé une hépatite fulminante C. La production de VHCcc de génotypes différents est maintenant possible par l'utilisation de clones chimères [13]. Le modèle VHCcc permet l'étude *in vitro* du cycle viral complet. Il a été validé sur des cultures de lignées hépatocytaires HuH7 *in vitro* et sur des chimpanzés *in vivo*. Ces derniers ont pu être infectés par une inoculation de VHCcc JFH-1 ou du clone chimérique J6/JFH-1 produits *in vitro* [11, 12]. L'infection par le VHCcc est neutralisée par les anticorps anti-VHC présents dans le sérum humain [12] et par des anticorps polyclonaux anti-enveloppe [14, 15].

Les modèles d'infection *in vitro* ont aussi permis d'analyser la réponse immunitaire au cours de l'infection chez l'homme.

Après la primo-infection, le VHC persiste dans l'organisme dans près de 70 % des cas, malgré la présence d'une réponse immunitaire cellulaire et humorale vis-à-vis du virus C. Plusieurs études ont montré que la réponse lymphocytaire T CD4 et CD8 doit être forte et prolongée pour contrôler l'infection [16]. Tout récemment, des études utilisant des VHCpp exprimant les glycoprotéines d'enveloppe des isolats de patients, ont permis d'évaluer plus précisément le rôle des anticorps neutralisants dans le contrôle de l'infection par le VHC [8,17,18]. Ainsi, Pestka et *al.* [8] ont montré que des anticorps neutralisants produits pendant la phase précoce de l'infection VHC jouent un rôle important. Chez une cohorte de femmes infectées accidentellement par une même souche de VHC et suivies pendant 17 ans, ces auteurs ont étudié la corrélation entre le taux d'anticorps neutralisants et la charge virale VHC sur deux périodes, la phase précoce (1 à 6 mois après la primo-infection) et la phase tardive (10 à 17 ans après). Ils ont montré que chez les femmes guéries spontanément de leur hépatite C, l'élimination du VHC était associée à la production d'anticorps neutralisants au cours de la phase précoce de l'infection, le titre de ces anticorps diminuant puis se négativant pendant la phase tardive. En revanche, une infection chronique était associée à un taux faible, voire à l'absence d'anticorps neutralisants pendant la phase précoce, le titre de ces anticorps augmentant très tardivement (10 à 17 ans après la primo-infection). La persistance du VHC serait donc favorisée par l'incapacité de produire très précocement des anticorps neutralisants. Ainsi, l'ensemble des travaux publiés à ce jour suggèrent qu'une réponse humorale forte et multispécifique précoce associée à la réponse immunitaire cellulaire permet de contrôler l'infection de manière efficace.

Les patients chroniquement infectés développent des taux élevés d'anticorps neutralisants [8,19-22]. Paradoxalement, ces anticorps sont incapables de contrôler le virus. L'échappement du virus aux anticorps neutralisants chez ces patients, peut s'expliquer par différents mécanismes : — dans le modèle chimpanzé, il a été confirmé que la grande variabilité du VHC au cours du temps induisait des variations au niveau des épitopes normalement reconnus par les anticorps et favorisait l'échappement viral [20] ; — l'interaction entre les glycoprotéines d'enveloppe, les lipoprotéines de haute densité (HDL) et le SR-BI a été décrite comme un moyen de protection du virus contre les anticorps neutralisants. En effet, deux études ont montré que les anticorps neutralisants peuvent ne pas être détectés ou voir leur effet atténué par l'interaction de la région HVR1 avec le SRB-1 et les HDL [17, 23] ; — L'interaction physique entre le VHC et les lipoprotéines de basse densité au cours des étapes précoces de l'infection pourrait elle aussi atténuer l'effet des anticorps neutralisants [24] et — comme pour d'autres virus tel le VIH, l'échappement du virus peut être multifactoriel : mutations ponctuelles, insertions/délétions, ou changements de sites de glycosylation [25] ou de conformation qui masqueraient les sites de fixation sur les glycoprotéines d'enveloppe [26, 27] et empêcheraient la fixation

des anticorps neutralisants [28]. Récemment, des VHCpp exprimant les glycoprotéines d'isolats du patient H77 ont été produites par Von Hahn et *al.* [22] pour étudier l'échappement aux anticorps neutralisants durant l'infection chronique. En utilisant des prélèvements séquentiels allant de 3 semaines jusqu'à 26 ans après l'infection, ces auteurs ont mis en évidence des mutations successives entraînant la perte de reconnaissance des glycoprotéines du VHC par les anticorps et l'échappement à la neutralisation médiée par les anticorps. Ces données suggèrent qu'au cours de l'hépatite chronique C, les glycoprotéines d'enveloppe des quasiespèces évoluent sous la pression de l'immunité humorale. Von Hahn et *al.* soulignent que toutes les VHCpp construites à partir des isolats du patient H77 étaient neutralisées par les anticorps de deux autres individus infectés par le VHC confirmant que les glycoprotéines autologues sont résistantes à la neutralisation médiée par les anticorps produits par leur propre hôte mais pas par un autre. Ces résultats sont cruciaux dans le contexte de la TH et montrent la faisabilité d'une immunothérapie passive.

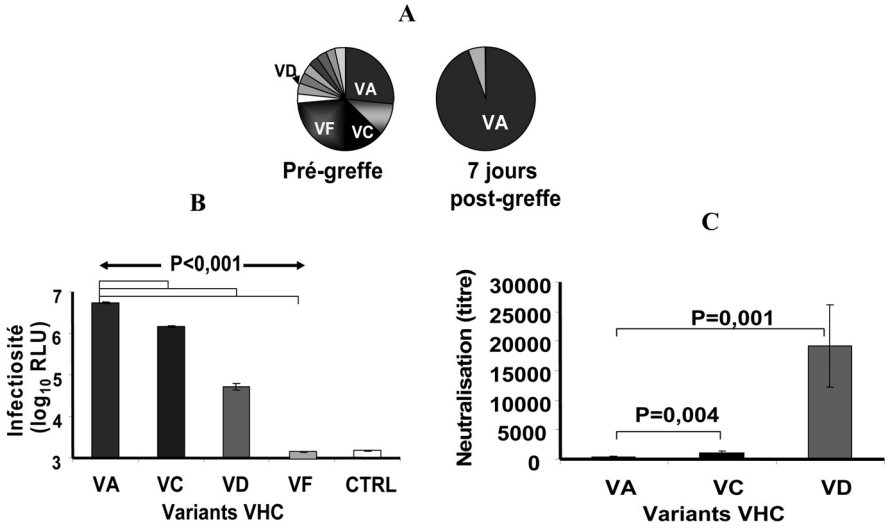
Une analyse des épitopes reconnus par les anticorps : étape indispensable pour développer des stratégies préventives thérapeutiques ou vaccinales.

Par analogie avec d'autres infections virales, les anticorps neutralisants anti-VHC peuvent cibler les différentes étapes de l'infection [29]. La fixation des anticorps sur les virions peut bloquer l'attachement à la cellule cible ou gêner le changement conformationnel nécessaire au processus de fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. De plus, les anticorps neutralisants peuvent aussi empêcher la décapsidation du virus et les premières étapes de la réplication virale. Plusieurs anticorps monoclonaux ou polyclonaux ciblant des épitopes linéaires ou conformationnels des glycoprotéines d'enveloppe E1-E2, et inhibant l'entrée des VHCpp ou l'infection des VHCcc [3, 4, 10, 12, 30-33] ont été décrits. Plusieurs épitopes cibles des anticorps neutralisants ont été identifiés durant ces dernières années : les épitopes situés dans HVR1 de E2 (384-410 aa) [4, 17], deux épitopes adjacents à la région N-terminale de HVR1 (408-422 aa et 412-419 aa) [19, 34, 35], la région de fixation de CD81 dans E2 (474-494 aa et 551-522 aa) [4, 34, 36, 37], et les épitopes conformationnels de E2 [38-40]. Plus récemment, au moins trois épitopes (270-284, 416-430, 600-620 aa) jouant un rôle dans le processus de fusion membranaire ont été identifiés au niveau des glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 [41]. Tous ces épitopes représentent des cibles potentielles pour une immunoprophylaxie passive.

Les caractéristiques de la réinfection du greffon après transplantation.

La réinfection du greffon par le VHC se produit chez pratiquement tous les patients après transplantation et évolue vers une infection persistante qui conduit à une hépatite chronique et une cirrhose dans une proportion importante de patients [1]. Elle est caractérisée par : — sa précocité : elle survient dans les heures qui suivent la re-perfusion du greffon, — son développement malgré la présence de titre élevé

FIG. 1. — **Sélection de variants du VHC très infectieux et échappant aux anticorps neutralisants au moment de la TH**. Des échantillons de plasma ont été prélevés chez un patient transplanté infecté par un génotype 1b avant et 7 jours après la transplantation. Les variants majoritaires et minoritaires des quasi-espèces ont été définis par clonage et séquençage de la région HVR1 du gène de la glycoprotéine E2 de l'enveloppe. Des VHCpp ont été construites avec les gènes E1E2 du variant sélectionné (VA) et avec les gènes E1E2 des variants non sélectionnés (VC, VF, VD).



A. Distribution, basée sur les séquences en amino-acides de HVR1 (30 clones par temps), des variants de la quasi-espèce présents avant et 7j après la TH. Les variants viraux sont indiqués par une couleur différente et une lettre capitale. Le variant sélectionné après la greffe VA est indiqué en bleu, les variants non sélectionnés en noir et en gris.

B. Infectiosité des VHCpp exprimant les protéines d'enveloppe de variants sélectionnés et non sélectionnés. Les VHCpp ont été incubées avec des cellules Huh7 et l'infection analysée par l'expression du gène reporter de la luciférase 72h après l'infection. Le contrôle négatif est une VHCpp sans protéine d'enveloppe du VHC. Les moyennes ± SD de 3 expériences indépendantes sont présentées. Les VHCpp contenant les glycoprotéines d'enveloppe du variant majoritaire (VA) sélectionné durant l'infection du greffon sont caractérisées par une plus forte infectiosité que celle des VHCpp dérivées de variants non sélectionnés (VD, VF, VC).

C. Neutralisation des VHCpp par le sérum autologue du patient. Les VHCpp sont incubées avec du sérum autologue anti-VHC positif ou avec un sérum contrôle anti-VHC négatif à dilutions croissantes pendant 1 heure à 37°C. Les complexes VHCpp-anticorps sont alors ajoutés aux cellules et l'infection est analysée comme décrit dans le panneau B. Les VHCpp dérivées du variant réinfectant le greffon (VA) sont moins bien neutralisées que les VHCpp dérivées des variants non sélectionnés (VC, VD).

Abréviations : VA, VC, VD, VF : variants viraux ; RLU : relative light units ; CTRL : contrôle négatif.

d'anticorps anti-VHC détectables chez le receveur infecté et — son association à une virémie qui est en générale dix fois supérieure à celle observée avant la TH. Ces deux caractéristiques indiquent une forte capacité du virus à s'adapter à son nouvel environnement [43]. Plusieurs travaux ont rapporté la diminution de la diversité des quasi-espèces dans les jours qui suivent la TH : ce « bottleneck effect » traduit la sélection d'une fraction de variants au moment de la réinfection [43, 44]. A l'heure actuelle, il n'y a pas de moyen de prévention de la réinfection du greffon par le VHC dans la phase précoce qui suit la transplantation [2]. Le traitement avec l'IFN-∝ et la ribavirine peut être débuté uniquement à un stade tardif lorsque la charge virale est déjà élevée.

Les étapes précoces de la réinfection du greffon, telles que l'entrée du virus dans l'hépatocyte et son échappement aux anticorps neutralisant présents au moment de la greffe sont déterminantes.

Une collaboration étroite avec les cliniciens nous a permis de constituer une cohorte de 19 patients transplantés hépatiques pour une cirrhose associée au VHC suivis pendant cinq ans. Nous avons pu montrer, avec le modèle des VHCpp exprimant les glycoprotéines d'enveloppe E1-E2 du VHC du patient, qu'avant la greffe le virus circule dans le sang sous forme d'une population de variants très différents dans leur pouvoir infectieux et dans leur sensibilité aux anticorps neutralisants (Figure 1 ; Présentation orale 43rd EASL Milan 2008 : Fafi-Kremer S. *et al.*, Abstract J. Hepatol. 48(Supl. 2):563). Après la greffe, seule une fraction de la population virale est capable de réinfecter immédiatement le greffon [43]. Cette fraction est constituée uniquement de variants hautement infectieux. De plus, les tests de neutralisation réalisés avec les sérums autologues ont montré que les variants sélectionnés sont moins bien neutralisés que ceux qui ne sont pas sélectionnés après la greffe (Figure 1). L'ensemble de ces résultats suggère que l'entrée du virus et l'échappement à la neutralisation sont des étapes clé de la réinfection du greffon.

Les nouvelles stratégies de prévention pourraient être basées sur l'association de molécules inhibitrices de l'entrée du virus et d'anticorps capables de reconnaître des épitopes très conservés entre les différents isolats (cross-neutralisants).

Des molécules inhibitrices de l'entrée du virus dans sa cellule cible ont déjà été identifiées pour d'autres virus comme le VIH. L'Enfuvirtide qui inhibe la fusion de l'enveloppe du VIH avec la membrane cellulaire est la première molécule de cette catégorie à être utilisée en clinique. Certaines molécules capables d'inhiber l'entrée du VHC dans sa cellule cible ont été identifiées. Ainsi la cyanovirin-N (CV-N) [27] interagit avec les glycoprotéines de l'enveloppe du VHC qui sont très glycosylées et contiennent des oligomannoses glycanes. De la même façon il a été montré que l'héparine inhibe la fixation des VHCcc aux cellules hépatocytaires [6]. Enfin, l'arbidol, utilisé en clinique en Russie pour la grippe A et B, inhibe la fusion de l'enveloppe des VHCpp avec la membrane cellulaire [45]. Ces molécules sont à l'étude pour être développées en clinique.

Le problème majeur de l'immunothérapie passive est l'extrême variabilité du virus. Cependant des travaux récents montrent que certains épitopes de l'enveloppe virale E2 sont capables d'induire des anticorps neutralisants plusieurs génotypes (cross-neutralisants) [46, 47] de même que certains épitopes de E1 [48]. Tout récemment, une équipe a pu produire un anticorps monoclonal contre un épitope conformationnel situé sur E2 capable de protéger des souris contre une inoculation d'épreuve avec un virus hétérologue [9]. Cependant des concentrations très fortes d'anticorps monoclonaux ont été nécessaires et il faudra probablement utiliser des combinaisons d'anticorps monoclonaux cross neutralisants pour éviter la réinfection du greffon hépatique.

CONCLUSION

Le délai entre la contamination et la survenue des complications hépatiques nécessitant une TH suggère que le pic de l'impact social et économique de l'épidémie du VHC surviendra probablement dans les dix à vingt prochaines années [49]. Il est urgent de progresser dans la mise au point d'une stratégie préventive de la réinfection du greffon. Nous disposons de tous les outils nécessaires pour faire avancer la recherche et les premiers résultats que nous présentons dans cet article confirment qu'il est légitime de proposer l'utilisation très précoce de molécules antivirales en association avec une immunothérapie passive pour empêcher la réinfection du greffon.

BIBLIOGRAPHIE

[1] McCaughan G.W., Zekry A. — Impact of immunosuppression on immunopathogenesis of liver damage in hepatitis C virus-infected recipients following liver transplantation. *Liver Transpl..,* 2003, *9*, S21-S27.

[2] Zeisel M.B., Fafi-Kremer S., Fofana I. *et al.* — Neutralizing antibodies in hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.,* 2007, *13*, 4824-30.

[3] Bartosch B., Dubuisson J., Cosset F.L. — Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1-E2 envelope protein complexes. *J. Exp. Med.,* 2003, *197*, 633-42.

[4] Hsu M., Zhang J., Flint M. *et al.* — Hepatitis C virus glycoproteins mediate pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A,* 2003, *100*, 7271-6.

[5] Barth H., Schafer C., Adah M.I. *et al.* — Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate. *J. Biol. Chem.,* 2003, *278*, 41003-12.

[6] Barth H., Schnober E.K., Zhang F. *et al.* — Viral and Cellular Determinants of Hepatitis C Virus Envelope-Heparan Sulfate Interaction. *J. Virol*., 2006, *80*, 10579-90.

[7] Evans M.J., Von H.T., Tscherne D.M. *et al.* — Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature,* 2007, *446*, 801-5.

[8] Pestka J.M., Zeisel M.B., Blaser E. *et al.* — Rapid induction of virus-neutralizing antibodies and viral clearance in a single-source outbreak of hepatitis C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A,* 2007, *104*, 6025-30.

[9] Law M., Maruyama T., Lewis J. *et al.* — Broadly neutralizing antibodies protect against hepatitis C virus quasispecies challenge. *Nat. Med.,* 2008, *14*, 25-7.

[10] Zhong J., Gastaminza P., Cheng G. *et al.* — Robust hepatitis C virus infection *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A,* 2005, *102*, 9294-9.

[11] Lindenbach B.D., Meuleman P., Ploss A. *et al.* — Cell culture-grown hepatitis C virus is infectious *in vivo* and can be recultured *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A,* 2006, *103*, 3805-9.

[12] Wakita T., Pietzschmann T., Kato T. *et al.* — Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat. Med.,* 2005, *11*, 791-6.

[13] Yi M., Villanueva R.A., Thomas D.L., Wakita T., Lemon S.M. — Production of infectious genotype 1a hepatitis C virus (Hutchinson strain) in cultured human hepatoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A,* 2006, *103*, 2310-5.

[14] Pietschmann T., Kaul A., Koutsoudakis G. *et al.* — Construction and characterization of infectious intragenotypic and intergenotypic hepatitis C virus chimeras. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2006, *103*, 7408-13.

[15] Koutsoudakis G., Kaul A., Steinmann E. *et al.* — Characterization of the early steps of hepatitis C virus infection by using luciferase reporter viruses. *J. Virol.,* 2006, *80*, 5308-20.

[16] Bowen D.G., Walker C.M. — Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature,* 2005, *436*, 946-52.

[17] Bartosch B., Verney G., Dreux M. *et al.* — An interplay between hypervariable region 1 of the hepatitis C virus E2 glycoprotein, the scavenger receptor BI, and high-density lipoprotein promotes both enhancement of infection and protection against neutralizing antibodies. *J. Virol.,* 2005, *79*, 8217-29.

[18] Lavillette D., Morice Y., Germanidis G. *et al.* — Human serum facilitates hepatitis C virus infection, and neutralizing responses inversely correlate with viral replication kinetics at the acute phase of hepatitis C virus infection. *J. Virol.,* 2005, *79*, 6023-34.

[19] Steinmann D., Barth H., Gissler B. *et al.* — Inhibition of hepatitis C virus-like particle binding to target cells by antiviral antibodies in acute and chronic hepatitis C. *J. Virol.,* 2004, *78*, 9030-40.

[20] Bartosch B., Bukh J., Meunier J.C. *et al.* — In vitro assay for neutralizing antibody to hepatitis C virus: evidence for broadly conserved neutralization epitopes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A,* 2003, *100*, 14199-204.

[21] Logvinoff C., Major M.E., Oldach D. *et al.* — Neutralizing antibody response during acute and chronic hepatitis C virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A,* 2004, *101*, 10149-54.

[22] Von Hahn T., Yoon J.C., Alter H. *et al.* — Hepatitis C virus continuously escapes from neutralizing antibody and T-cell responses during chronic infection *in vivo*. *Gastroenterology,* 2007, *132*, 667-78.

[23] Dreux M., Pietschmann T., Granier C. *et al.* — High density lipoprotein inhibits hepatitis C virus-neutralizing antibodies by stimulating cell entry via activation of the scavenger receptor BI. *J. Biol. Chem.,* 2006, *281*, 18285-95.

[24] Molina S., Castet V., Fournier-Wirth C. *et al.* — The low-density lipoprotein receptor plays a role in the infection of primary human hepatocytes by hepatitis C virus. *J. Hepatol.,* 2007, *46*, 411-9.

[25] Falkowska E., Kajumo F., Garcia E., Reinus J., Dragic T. — Hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 glycans modulate entry, CD81 binding, and neutralization. *J. Virol.,* 2007, *81*, 8072-9.

[26] Kwong P.D., Doyle M.L., Casper D.J. *et al.* — HIV-1 evades antibody-mediated neutralization through conformational masking of receptor-binding sites. *Nature,* 2002, *420*, 678-82.

[27] Helle F., Wychowski C., Vu-Dac N. *et al.* — Cyanovirin-N inhibits hepatitis C virus entry by binding to envelope protein glycans. *J. Biol. Chem.,* 2006, *281*, 25177-83.

[28] Srivastava I.K., Ulmer J.B., Barnett S.W. — Role of neutralizing antibodies in protective immunity against HIV. *Hum. Vaccin,* 2005, *1*, 45-60.

[29] Klasse P.J., Sattentau Q.J. — Occupancy and mechanism in antibody-mediated neutralization of animal viruses. *J. Gen. Virol.,* 2002, *83*, 2091-108.

[30] Baumert T.F., Ito S., Wong D.T., Liang T.J. — Hepatitis C virus structural proteins assemble into viruslike particles in insect cells. *J. Virol.,* 1998, *72*, 3827-36.

[31] Lindenbach B.D., Evans M.J., Syder A.J. *et al.* — Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science,* 2005, *309*, 623-6.

[32] Barth H., Cerino R., Arcuri M. *et al.* — Scavenger receptor class B type I and hepatitis C virus infection of primary tupaia hepatocytes. *J. Virol.,* 2005, *79*, 5774-85.

[33] Wellnitz S., Klumpp B., Barth H. *et al.* — Binding of hepatitis C virus-like particles derived from infectious clone H77C to defined human cell lines. *J. Virol.,* 2002, *76*, 1181-93.

[34] Owsianka A., Tarr A.W., Juttla V.S. *et al.* — Monoclonal antibody AP33 defines a broadly neutralizing epitope on the hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein. *J. Virol.,* 2005, *79*, 11095-104.

[35] Zhang P., Wu C.G., Mihalik K. *et al.* — Hepatitis C virus epitope-specific neutralizing antibodies in Igs prepared from human plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A,* 2007, *104*, 8449-54.

[36] Owsianka A.M., Timms J.M., Tarr A.W. *et al.* — Identification of conserved residues in the E2 envelope glycoprotein of the hepatitis C virus that are critical for CD81 binding. *J. Virol.,* 2006, *80*, 8695-704.

[37] Zhang J., Randall G., Higginbottom A. *et al.* — CD81 is required for hepatitis C virus glycoprotein-mediated viral infection. *J. Virol.,* 2004, *78*, 1448-55.

[38] Habersetzer F., Fournillier A., Dubuisson J. *et al.* — Characterization of human monoclonal antibodies specific to the hepatitis C virus glycoprotein E2 with *in vitro* binding neutralization properties. *Virology,* 1998, *249*, 32-41.

[39] Op D.B., Voisset C., Bartosch B. *et al.* — Characterization of functional hepatitis C virus envelope glycoproteins. *J. Virol.,* 2004, *78*, 2994-3002.

[40] Schofield D.J., Bartosch B., Shimizu Y.K. *et al.* — Human monoclonal antibodies that react with the E2 glycoprotein of hepatitis C virus and possess neutralizing activity. *Hepatology,* 2005, *42*, 1055-62.

[41] Lavillette D., Pecheur E.I., Donot P. *et al.* — Characterization of fusion determinants points to the involvement of three discrete regions of both E1 and E2 glycoproteins in the membrane fusion process of hepatitis C virus. *J. Virol.,* 2007, *81*, 8752-65.

[42] Tarr A.W., Owsianka A.M., Timms J.M. *et al.* — Characterization of the hepatitis C virus E2 epitope defined by the broadly neutralizing monoclonal antibody AP33. *Hepatology,* 2006, *43*, 592-601.

[43] Schvoerer E., Soulier E., Royer C. *et al.* — Early evolution of hepatitis C virus (HCV) quasispecies after liver transplant for HCV-related disease. *J. Infect. Dis.,* 2007, *196*, 528-36.

[44] Hughes M.G., JR., Chong T.W., Smith R.L. *et al.* — HCV infection of the transplanted liver: changing CD81 and HVR1 variants immediately after liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005, *5*, 2504-13.

[45] Pecheur E.I., Lavillette D., Alcaras F. *et al.* — Biochemical mechanism of hepatitis C virus inhibition by the broad-spectrum antiviral arbidol. *Biochemistry,* 2007, *46*, 6050-9.

[46] Owsianka A.M., Tarr A.W., Keck Z.Y. *et al.* — Broadly neutralizing human monoclonal antibodies to the hepatitis C virus E2 glycoprotein. *J. Gen. Virol.,* 2008, *89*, 653-9.

[47] Perotti M., Manccini N., Diotti R.A. *et al.* — Identification of a broadly cross-reacting and neutralizing human monoclonal antibody directed against the hepatitis C virus E2 protein. *J. Virol.,* 2008, *82*, 1047-52.

[48] Meunier J.C., Russell R.S., Goossens V. *et al.* — Isolation and characterization of broadly neutralizing human monoclonal antibodies to the e1 glycoprotein of hepatitis C virus. *J. Virol.* 2008, *82,* 966-73.

[49] Griffiths J., Nix B. — Modeling the hepatitis C virus epidemic in France using the temporal pattern of hepatocellular carcinoma deaths. *Hepatology*, 2002, *35*, 709-15.

DISCUSSION

M. Bernard CHARPENTIER

À l'instar de ce qui peut se faire dans la défense immunitaire anti-CMV et anti-EBV, est-ce possible d'imaginer la possibilité d'expandre des lignées de lymphocytes T autologues " in vitro " avec des cellules présentatrices de l'antigène HCV avec réinfection ultérieure " in vivo ", en particulier pendant la phase d'anhépatie ?

Notre approche a pour but de neutraliser le virus qui circule dans le sang. Les lymphocytes T « autologues » stimulés par des cellules présentatrices d'antigènes sont des lymphocytes cytotoxiques dirigés contre les cellules infectées. Des données de la littérature suggèrent que les lymphocytes T spécifiques du VHC sont fonctionnellement déficients. Lorsque les mécanismes de cette déficience fonctionnelle seront clairement élucidés, cette approche pourrait effectivement être complémentaire de celle que nous proposons qui cible les virus circulants.

M. Claude DREUX

Existe-t-il des modèles expérimentaux sur lesquels vous pourriez étudier l'effet de votre importante découverte sur un modèle cellulaire ?

Le chimpanzé est le seul modèle animal pour étudier l'infection par le VHC et son utilisation est très limitée. Des modèles de souris transgéniques sont disponibles. Il s'agit de souris SCID/Alb-uPA : ces souris transgéniques immunodéficitaires présentent une cytolyse hépatique chronique liée à l'expression constitutive du gène de l'urokinase dans le foie. Des hépatocytes humains primaires injectés à la souris peuvent remplacer les hépatocytes murins et être infectés par le VHC *in vivo*.

M. Louis HOLLENDER

A quel moment proposez-vous d'administrer les anticorps monoclonaux que vous préconisez à titre préventif ? Faut-il les donner avant, pendant ou après la greffe et, dans cette dernière éventualité, combien de temps après, à quelle posologie et à quel rythme ?

Les anticorps seraient administrés pendant la transplantation hépatique, comme cela est déjà réalisé pour l'hépatite B. La posologie et le rythme des injections ultérieures seront à adapter à leur efficacité.

M. Daniel COUTURIER

Pouvez-vous nous donner quelques indications sur les étapes à franchir avant de pouvoir tirer parti de vos résultats dans le domaine thérapeutique chez l'homme ?

La première étape consiste à produire un anticorps monoclonal humain possédant un pouvoir neutralisant les différents génotypes du VHC. Ensuite il faudra valider son efficacité sur les modèles murins SCID/Alb-uPA avant de débuter les essais cliniques.

M. Jean-Yves LE GALL

Quels sont les réservoirs tissulaires de virus à partir desquels s'effectue la réinfestation du greffon ?

Les lignées lymphoïdes pourraient constituer un réservoir extra-hépatique à partir duquel le greffon pourrait être réinfecté. En effet, de nombreuses études montrent que le VHC infecte les cellules mononucléées sanguines même si la multiplication ne semble pas très importante dans ces cellules : dans notre laboratoire nous avons montré que les cellules mononucléées sanguines et les cellules dendritiques peuvent être infectées *in vitro* et nous avons observé chez cinq patients transplantés une augmentation de la compartimentation du VHC dans les leucocytes. Même si la multiplication virale n'est pas très importante dans ces cellules, elles peuvent servir de réservoir extra-hépatique. Des travaux récents de l'équipe de J.A. McKeating ont montré que le VHC s'associe aux lymphocytes B et qu'il peut être transmis à des lignées hépatocytaires. *In vivo*, le VHC pourrait être véhiculé par les lymphocytes B et infecter les hépatocytes.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1669-1671, séance du 4 novembre 2008

RAPPORT 08-06 (suivi)

présenté le 1er juillet 2008 au nom d'un groupe de travail mixte Académie nationale de médecine/Académie nationale de pharmacie

L'avenir de la biologie médicale en France Le rapport de M. Michel Ballereau : des avancées, mais des menaces toujours présentes.

Mots-clés : Biologie. Biologie médicale. Enseignement spécialisé en médecine. Emploi. Contrôle qualité. Recherche biomédicale.

Claude DREUX *

Le rapport des deux Académies adopté les 1er et 2 juillet 2008 comportait un certain nombre de recommandations. Quelques unes d'entre elles figurent dans le rapport remis par Michel Ballereau le 23 septembre 2008 à Madame Roselyne Bachelot-Narquin, Ministre de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative.

Nos remarques sur ce rapport sont uniquement liées à la nécessité de garantir aux patients de notre pays une biologie médicale de qualité, accessible à tous, partie intégrante du parcours de soins, indispensable aux cliniciens pour l'établissement du diagnostic, de la prescription et du suivi des traitements. En tant que citoyens nous sommes également sensibles, au coût de la santé, supporté par la collectivité.

Nous considérons comme positifs :

— l'affirmation que la Biologie médicale ne doit pas être considérée « comme une discipline uniquement technique mais comme une **discipline médicale** exercée par des médecins biologistes et des pharmaciens biologistes au **bénéfice des patients** » ;
— la responsabilité des biologistes, du prélèvement aux résultats des examens commentés et interprétés, est réaffirmée ;
— la volonté de définir une réglementation identique pour la Biologie médicale hospitalière et libérale ;

* Membre de l'Académie nationale de médecine

— la nécessité de s'orienter vers une **qualité des examens validée** avec, dans des délais à définir, la mise en place d'un processus d'**accréditation** des laboratoires selon des référentiels santé à définir ;
— le rétablissement de la **parité médecins/pharmaciens** avec l'augmentation du nombre des postes d'internes en médecine inscrits au DES de Biologie médicale. Toutefois, le rétablissement progressif de cette parité devra se faire sans réduction du nombre de postes de biologistes pharmaciens.

Cependant, certaines propositions nous paraissent inacceptables

— la libéralisation totale du capital social des laboratoires qui conduirait :
  • à une **perte d'indépendance** des biologistes médicaux par la création de conflits d'intérêt entre professionnels et investisseurs ;
  • à un risque de **soumission totale à « la loi du marché »** : perte de la proximité, désertification de zones rurales, licenciements de personnel, etc.
— la transformation de laboratoires en uniques sites de prélèvements.

Nous rappelons l'importance que dans chaque site un biologiste soit présent et puisse assurer des examens essentiels, notamment en cas d'urgence (organisation d'astreintes 24 heures sur 24).

— Sans aborder les questions économiques, remarquons simplement que des risques de surcoût de la Biologie apparaissent à la suite de pratiques commerciales agressives comme on le constate dans les pays où la Biologie « libérale » est en fait « commerciale ».

Les « garde-fous » proposés dans le rapport Ballereau ne résisteront pas aux pressions des puissants lobbies internationaux désireux de créer des chaînes de laboratoires en vue de profits substantiels et rapidement acquis.

Notre seul objectif est l'intérêt des patients. Ils doivent être au centre de tout le dispositif. Le but des investisseurs internationaux est tout autre : profit maximal dans un temps minimal.

D'autres points méritent d'être soulignés

— Le nombre de postes d'internes en Biologie médicale doit être augmenté car il faut prévoir les départs en retraite et assumer les nouveaux domaines de la Biologie qui concourent largement au diagnostic médical.
  Il faudrait également offrir des postes aux vétérinaires désireux de travailler dans certains domaines de la Biologie médicale car leur formation initiale est de haut niveau. Il convient, enfin, d'organiser leur recrutement.
— Il faut inclure dans le champ de la Biologie médicale, la biologie interventionnelle (Thérapie cellulaire, Thérapie génique, Biologie de la procréa-

tion...) avec, bien entendu, la nécessité de formations spécifiques après le DES de Biologie médicale.

— Il ne faut pas créer de « biologistes » à formation courte (Bac +3 à 5) dont l'action serait limitée aux analyses automatisées car la qualité de ces examens est aussi importante pour le patient que les examens très spécialisés.

— Les examens de biologie délocalisée doivent répondre à une situation d'exception et doivent être réalisés sous la responsabilité du biologiste médical.

— Il ne faut pas oublier le rôle des biologistes dans la prévention et le dépistage précoce des maladies graves comme les cancers, les maladies cardio-vasculaires, les maladies rénales, etc. Ils l'ont prouvé par des actions bénévoles de proximité. Dans toute la France, les financiers propriétaires des laboratoires permettraient-ils ces actions au bénéfice exclusif des patients ?

Pourquoi tant de précipitation pour réformer la biologie médicale dans notre pays ?

En Europe, l'organisation du système de santé dépend des États et la France doit défendre le sien car il a fait les preuves de son efficacité pour tous et sur tout le territoire.

Les éléments positifs de la Réforme, proposés dans le rapport de M. Ballereau, peuvent être proposés rapidement au Parlement dans le cadre d'une **loi spécifique succédant à celle datant de 1975**. Imposer cette réforme sous forme d'ordonnance priverait les parlementaires, représentants de la population, de tout contrôle.

En ce qui concerne l'ouverture totale du capital des laboratoires à des financiers, elle conduirait, à terme, à la disparition de toutes les professions libérales du Secteur de la Santé. Dans la situation financière actuelle basée essentiellement sur le profit à court terme, ce serait une grave erreur. Un **moratoire** nous paraît indispensable.

Une directive sur la santé est en cours d'élaboration au niveau du Parlement Européen, attendons qu'elle prenne forme avant de décider d'une orientation irréversible de la Biologie médicale vers une dérive industrielle, préjudiciable à la santé des patients dont les professionnels de santé ont la charge.

*
* *

Le texte de ce rapport a été approuvé lors de la séance du 4 novembre 2008 de l'Académie nationale de médecine, et lors de la séance du 5 novembre 2008 de l'Académie nationale de pharmacie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1673-1674, séance du 4 novembre 2008

COMMUNIQUÉ

(*au nom de la Commission XVII - Éthique et Droit)*

La santé en prison

MOTS-CLÉS : PRISON. SANTÉ

Yves CHAPUIS

L'Académie nationale de médecine à l'occasion d'une séance thématique qui s'est tenue le 21 octobre 2008 a confirmé l'attention qu'elle portait à la santé en milieu pénitentiaire (*Bull. Acad. Nat. Méd.,* 1992, *176*, nº 6 ; 1993, *177*, nº 6 et 7 ; 1997, *181*, nº 3 et 2003, *187*, nº 9).

- À cet égard, elle a relevé que si les dispositions réglementaires établies par la Loi du 18 janvier 1994 et le décret nº 94-929 du 27 octobre 1994 constituaient un progrès important, certaines d'entre elles n'avaient reçu que des applications insuffisantes en contradiction avec l'obligation légale qu'en milieu carcéral la dignité soit préservée en toutes circonstances, en particulier que la qualité et la continuité des soins dispensés aux détenus soient équivalents à ceux de l'ensemble de la population.
- C'est pourquoi, elle appelle à une application stricte de cette Loi, insistant en particulier sur les améliorations à apporter en matière d'hygiène, de continuité dans la surveillance médicale, de respect du secret médical, de l'accès aux diagnostics et aux soins spécialisés.
- Elle met l'accent sur — la prise en charge psychiatrique insuffisante ou inadaptée à une demande croissante — la nécessité de disposer d'unités hospitalières sécurisées intra-régionales en nombre suffisant — le besoin d'une meilleure continuité du suivi psychiatrique à l'intérieur et à l'extérieur des prisons.

L'Académie nationale de médecine suggère :

— que soit encouragée la création d'un tutorat assuré par des bénévoles qui, à côté des organisations existantes, et en liaison avec les services médico-sociaux apporteront leur soutien pendant l'incarcération et à la sortie afin de veiller à la continuité des soins,

— qu'une attention particulière soit apportée à la formation des experts psychologues et psychiatres dont les avis sont déterminants à différentes étapes (incarcération, procès, durée d'enfermement),
— que soit recherchée, pour les médecins, pharmaciens et autre personnel soignant agissant en milieu pénitentiaire, une juste place entre les représentants de l'ordre judiciaire et pénitentiaire et les hôpitaux de rattachement.

L'Académie nationale de médecine demande que, dans le contexte actuel de dégradation de la situation au sein des prisons françaises, une concertation des acteurs concernés intervienne d'urgence et débouche sur des décisions pragmatiques dans les plus brefs délais.

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 4 novembre 2008, a adopté le texte de ces recommandations, moins trois abstentions.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1675-1676, séance du 25 novembre 2008

COMMUNIQUÉ

Au nom de la Commission II (Thérapeutique — Médicament et Pharmacologie — Toxicologie)

L'ostéopathie n'est pas une discipline médicale

MOTS-CLÉS : OSTÉOPATHIE. ENSEIGNEMENT SPÉCIALISÉ EN MÉDECINE.

Charles-Joël MENKÈS *

La Faculté de médecine de Dijon accueille en son sein une formation privée d'ostéopathie dispensée à des étudiants de deuxième et troisième année par des médecins parallèlement au cursus universitaire normal et reconnu en France.

L'Académie nationale de médecine ne peut rester indifférente à cette violation des règles de l'enseignement médical, au risque de voir distraire abusivement des étudiants du cours de leurs études. C'est pourquoi, l'Académie :

— Dénonce la création d'une formation parallèle au cursus médical et l'instauration par des médecins universitaires d'un enseignement privé à but lucratif dans une Faculté de médecine.

— Déplore qu'une formation non médicale soit proposée à des étudiants dès la deuxième année de leur cursus, ce qui est non seulement prématuré mais abusif.

— Précise que l'orientation, de fait, vers un doctorat en ostéopathie, en associant, dès le début, un enseignement ostéopathique privé aux études médicales proprement dites, est tout-à-fait inacceptable.

— Souligne que, en tout état de cause, la formation, éventuelle, des médecins à l'ostéopathie ne peut être envisagée qu'en fin d'études et seulement à titre complémentaire.

— Rappelle, enfin, que l'ostéopathie n'est pas une discipline médicale, mais une méthode empirique de traitement manuel, entre autres, des dérange-

* Membre de l'Académie nationale de médecine

ments vertébraux mineurs qui, appliquée sans discernement, peut être responsable de complications, notamment au rachis cervical.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 25 novembre 2008, a adopté le texte de ce communiqué moins dix abstentions et vingt voix contre.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1677-1678, séance du 25 novembre 2008

COMMUNIQUÉ

Au nom de la Commission X (Maternité — Enfance — Adolescence)

Recommandations sur la drépanocytose

MOTS CLÉS : DRÉPANOCYTOSE. ENFANTS. ADULTES. SANTÉ PUBLIQUE

Pierre BÉGUÉ *

La drépanocytose a connu de grands progrès d'ordre diagnostique et thérapeutique depuis un quart de siècle en France et dans certains pays développés. Cependant de nombreuses difficultés restent à résoudre.

Suite aux exposés de la séance thématique sur la drépanocytose du 28 octobre 2008, l'Académie de médecine émet les recommandations suivantes pour la France :

— Favoriser la mise en place de réseaux régionaux de centres de drépanocytose compétents reliés au(x) centre(s) de référence nationaux.
— Améliorer l'accueil des patients dans des centres suffisamment nombreux, en particulier des centres spécialisés pour les drépanocytaires adultes qui sont en nombre croissant, en tenant compte de tous les aspects sociaux pour cette maladie à haut risque.
— Améliorer et diffuser le dépistage et l'information des personnes susceptibles d'être hétérozygotes.
— Développer la recherche spécifique fondamentale de la drépanocytose pour accélérer la découverte de thérapeutiques spécifiques, tout en continuant à perfectionner la greffe médullaire et la transfusion sanguine.
— Prévenir les accidents vasculaires cérébraux en permettant un accès aux techniques d'exploration par doppler transcrânien et aux programmes transfusionnels préventifs pour tous les enfants malades.
— Établir des programmes de collaboration et des réseaux entre les pays du Nord où se sont produits les progrès et les pays du Sud, en particulier l'Afrique sub-saharienne, où les patients sont les plus nombreux et souffrent d'une carence de leur prise en charge.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

— Développer l'enseignement de la drépanocytose auprès de l'ensemble des professions de santé, car la maladie demeure mal connue et sa prise en charge, y compris le traitement de la douleur, est de plus en plus complexe.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 18 novembre 2008, a adopté le texte de ce communiqué moins une abstention.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1679-1680, séance du 25 novembre 2008

COMMUNIQUÉ

(Au nom de l'Académie nationale de médecine et du Conseil national de l'Ordre des médecins)

Quinze coups de fouet par semaine pendant quinze ans de prison ! L'Académie de médecine et le Conseil national de l'Ordre des médecins dénoncent un acte de barbarie

MOTS-CLÉS : ARABIE SAOUDITE. ÉGYPTE. PRISONNIER. ATTEINTES AUX DROITS DE L'HOMME. DÉMOCRATIE.

Géraud LASFARGUES*

L'Académie nationale de médecine et le Conseil national de l'Ordre des médecins expriment leur colère et leur indignation devant la barbarie et la parodie de justice qui frappe des médecins égyptiens, Mohamad Raouf et Chawqi Abd-Rabbo condamnés en octobre dernier, en appel, à une peine de quinze ans de prison et à mille cinq cents coups de fouets en Arabie saoudite pour avoir fait leur devoir de prescription.

Les condamnés n'ont pas eu la possibilité de se défendre. Leur cas n'est pas isolé et d'autres médecins croupissent depuis de longues années dans les prisons saoudiennes.

Ces deux médecins ont été condamnés pour avoir « provoqué la dépendance d'une patiente saoudienne à la morphine » sans procès digne de ce nom ni expertise médicale. (*En fait, la patiente, épouse d'une importante personnalité saoudienne, aurait abusé de la prescription pour obtenir d'un hôpital étatique de Riyad des doses bien supérieures à celles recommandées par les médecins).*

Les condamnés doivent recevoir mille cinq cents coups de fouet au rythme de quinze par semaine et resteront quinze ans en prison.

Le fouet est une punition courante en Arabie saoudite. Il est administré à intervalles pour éviter que le prisonnier ne meure des suites de ses blessures.

La flagellation est un acte de torture, une peine cruelle, inhumaine et dégradante. L'article 5 de la déclaration universelle des Droits de l'homme prohibe la soumission à la torture ou à des peines ou des traitements cruels, inhumains ou

dégradants. L'Arabie saoudite, en tant qu'État signataire de la convention internationale contre la torture, est tenue de se conformer à ses règles.

L'Académie nationale de médecine et le Conseil de l'Ordre national des médecins appellent à une mobilisation la plus large possible pour que ces sanctions et ce jugement soient levés dans les plus brefs délais.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 25 novembre 2008, a adopté le texte de ce communiqué moins quatre voix contre.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1681-1682, séance du 26 novembre 2008

VIE DE L'ACADÉMIE

Compte rendu de la séance commune Académie nationale de pharmacie — Académie nationale de médecine Mercredi 26 novembre 2008 Sur « Médicaments et troubles mentaux »

Jean-Pierre OLIE *

Les avancées dans le traitement des troubles de l'humeur (dépressions et maladies bipolaires) et des schizophrénies tiennent aux progrès de la neurobiologie et de la pharmacologie.

La neuroplasticité (neurogénèse et plasticité synaptique) est altérée par le stress chronique et les états dépressifs ? L'atrophie de l'hippocampe corrélée au nombre de jours en dépression en est un exemple. Les médicaments antidépresseurs, en particulier la tianeptine, et les thymorégulateurs (sels de lithium) corrigent les effets délétères du stress sur la plasticité synaptique et la neurogénèse. Cet effet est lié à l'accélération de la sécrétion des facteurs neurotrophiques tels que le BDNF (Brain Derived Neuro Factor) par les cellules gliales. Ces résultats soulignent l'importance d'un traitement aussi précoce que possible des symptômes dépressifs qui doivent être considérés comme des facteurs de risque de maladie neurodégénérative ultérieure.

Les médicaments efficaces sur les symptômes psychotiques (délire, hallucinations, autisme, désorganisation de la pensée et du comportement) ont tous les effets dopaminergiques : classiquement l'effet anti hallucinatoire est corrélé à l'antagonisme produit au niveau des récepteurs dopaminergiques D2. Les nouveaux antipsychotiques également dénommés antipsychotiques atypiques (Olanzapine, risperidone, clozapine, aripiprazole) ont des effets à la fois dopaminergiques et sérotoninergiques : ceci pourrait rendre compte de leur meilleure tolérance neurologique. L'aripiprazole est en outre un exemple pour cerner mieux les effets des antipsychotiques par son effet agoniste partiel en cas d'hypodopaminergie, antagoniste en cas d'hyperdopaminergie. Selon l'état des réseaux neuronaux où ils agissent les médicaments antipsychotiques pourraient donc réguler la transmission dopami-

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

nergique plus que l'inhiber. Il existe de plus en plus d'arguments pour considérer les maladies mentales sévères telles que schizophrénie ou maladie bipolaire comme des maladies du neurodéveloppement. Ces arguments sont d'ordre épidémiologique (sur représentation des naissances hivernales), clinique (fréquence élevée des symptômes émotionnels ou comportementaux bien avant l'émergence des symptômes psychotiques), neuroradiologiques (existence d'une atrophie cortico sous corticale et d'une perte de matière grise cérébrale dès le début de la maladie). Les gènes du neurodéveloppement apparaissent en outre impliqués dans le trouble schizophrénique tel DISC 1 ou Neureg 1.

Il est de plus en plus établi que des facteurs de vulnérabilité aux troubles psychiques sont très répandus dans la population générale, une minorité des sujets vulnérables développant le phénotype maladie souvent à la faveur de facteurs extérieurs tels que le stress ou la consommation de toxiques (cannabis).

L'enjeu du futur est l'identification des sujets vulnérables pour savoir proposer des thérapeutiques protectrices limitant la transition du phénotype vulnérable au phénotype malade. Il convient de rappeler le niveau de morbi-mortalité élevé de ces maladies ; 15 % des sujets en population générale ont été, sont ou seront touchés par un état dépressif caractérisé, deux fois plus les femmes ; le trouble bipolaire concerne 1 % de la population générale, 15 % de ces sujets devant mourir de suicide si non traités par un traitement thymorégulateur prophylactique des récurrences dépressives et maniaques ; 1 % de la population générale est touchée par un trouble schizophrénique, maladie s'exprimant à l'adolescence ou l'âge adulte jeune avant d'évoluer sur un mode chronique avec une réduction de l'espérance de vie de l'ordre de dix ans.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1683-1684, séance du 25 novembre 2008

Présentation d'ouvrage

Séance du 25 novembre 2008

Sous la direction de Meyniel D. — Tenon, l'hôpital de Ménilmontant, Le Cherche Midi, Paris, 2008

Ce livre a été écrit par sept médecins de Tenon dont trois membres de notre Compagnie.

À la demande de l'un d'entre eux, notre Secrétaire adjoint, j'ai accepté de l'analyser avec un peu d'appréhension. Puis ce livre m'a captivé.

J.J. Cocheton fait d'abord revivre, à la fin du second Empire, l'environnement de Tenon, entre l'enceinte des fermiers généraux et les fortifications : zone rurale, maisonnettes, petits immeubles, habités par des horticulteurs, des marchands de nacre ou de sable, des ouvriers évoqués par Huysmans dans ses croquis parisiens...

L'hôpital est inauguré en 1878. L'année suivante il prend le nom de Tenon dont notre bibliothèque possède de nombreux ouvrages comme des « Mémoires sur des principes d'hygiène » qui ont guidé les constructions hospitalières du XIXe. Le personnel comporte jusqu'à quarante-huit Filles de la Charité et de Saint-Vincent-de-Paul, travaillant en deux équipes de douze heures, pour s'occuper des neuf cents malades, dont Verlaine en 1887. Le caractère périphérique de Tenon n'attire alors que de jeunes agrégés qui s'empressent de migrer pour les grands services de Clinique, plus centraux. Parmi eux Hayem, Lucas Championnière, Rendu, Troisier ou Reclus. Heureuse époque où le personnel administratif se résumait à sept personnes, dont un commis rédacteur, deux expéditionnaires, un garçon de bureau et un commissionnaire.

Dans le chapitre suivant, Monsieur Richet évoque les premières réunions de chefs de service sous la présidence de Charles Achard dont le buste en bronze orne la tribune de l'Académe. Les médecins poussent l'administration, avec des succès variés, à améliorer l'éclairage au gaz des salles pour permettre de petites opérations au lit des malades, à distribuer plus de bons de bains gratuits, à développer la chimie clinique courante ou encore à créer un embryon de radiologie. La tisanerie a une place importante. Après quinze mois de débats, ce comité médical consultatif avant l'heure, devant l'absence de décisions et plus encore de réponses de l'administration, pratique pendant quinze mois la politique de la chaise vide. L'administration leur fait enfin des promesses aussi formelles qu'incomplètement tenues. *Nihil novae sub soli*.

Parmi les chefs de service, avant 1914, citons Legueu, Ménétrier, Lejars ou Fernand Besançon.

Pendant l'entre-deux guerres quelques nouveaux bâtiments sont construits. L'architecture est en médiocre comme celle de celui qui est destiné à l'ophtalmologie et l'ORL. Tenon voit alors passer des chefs de service dont Clovis Vincent, Camille Lian, Grégoire, Roux-Berger, Loeper, Rathery...

Pendant la seconde guerre mondiale, un ancien interne en pharmacie de Tenon, prisonnier de guerre libéré, raconte les deux ou trois paillasses, le solucamphre, le pyramidon et les sulfamides. Le vin du tonus de la salle de garde est fourni par Totor de Ménilmontant, salle de garde qui abrite un prêtre alsacien afin de le faire échapper à la Wehrmacht. Une salle se spécialise dans l'accueil des malades recherchés par l'occupant avant d'accueillir les blessés du bombardement de Noisy-le-sec.

Après la guerre, le pays est pauvre. L'hôpital aussi. Les moyens ne permettent de repeindre que les huisseries exposées à l'ouest. Tenon, construit pour six cents malades, en reçoit alors mille quatre-cents. Les combles accueillent lits et brancards, vieillards grabataires et tuberculeux. L'encombrement freine tous les travaux d'humanisation des salles communes qui vont survivre jusqu'à la fin des années 70. Parmi les chefs de service d'alors on relève les noms de Marchal, Cattan, Lièvre, Siguier, Patel, Lortat-Jacob, Olivier ou encore le père de notre confrère Bernard Hillemand.

Un chapitre est ensuite consacré, à toute noble dame, tout honneur : la néphrologie de Tenon, avec la première dialyse au début des années 60, la première transplantation rénale en 67. Ce sont les souvenirs d'externe et d'interne de Jean Daniel Sraer, la création des laboratoires centraux et le temps plein évoqués par Raymond Ardaillou. Les deux derniers chapitres de l'ouvrage sont consacrés à la radiologie et à la radiothérapie. Tenon fut la vitrine des accélérateurs linéaires et créa un centre des tumeurs, bien avant les cancéropoles.

Ce livre se termine par le plan 2012 et la construction d'un bâtiment neuf qui regroupera urgences, chirurgie, radiologie et réanimation. Prévu dès 1990, il aura fallu près de vingt ans à l'Assistance Publique pour commencer à en creuser les fondations...

Je terminerai en citant Maurice Chevalier, né dans le xx^{e} :

« Bonjour à ce sommet de Paris que je n'ai fait que chanter fièrement toute ma vie, dans tous les coins du monde ».

Michel Huguier

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1685-1696, séance du 4 novembre 2008

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 4 novembre 2008

Présidence de M. Marc GENTILINI, *président*

ORDRE DU JOUR

Éloge

Éloge de M. Albert German (1917-2007) par Monique Adolphe.

Vote

Eméritat de M. Bernard Hillemand, membre titulaire dans la 4ème division, section médecine sociale et membres libres.
Eméritat de Pierre Juillet, membre titulaire dans la 4ème division, section médecine sociale et membres libres.
Eméritat de Léon Le Minor, membre titulaire dans la 3ème division, section sciences biologiques.

Élection

Dans la 1ère division :

— **d'un membre titulaire (non résidant)** en remplacement de M. Michel Bourel, décédé.
M. Jean-Paul Bounhoure (Toulouse), est élu.

Rapport

08-06 (suivi)
Sur l'avenir de la biologie médicale en France par Claude Dreux, au nom du Comité du suivi.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1685-1696, séance du 4 novembre 2008

Communications

L'encéphalite limbique : évolution et concepts par Georges SERRATRICE, Jean-François PELLISSIER, Jacques SERRATRICE, André DEPAULA (Hôpital de la Timone — Marseille).

Les paralysies périodiques : nouveaux aspects physiopathologiques par Bertrand FONTAINE (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière — Paris).

Une nouvelle forme de paralysie périodique : le syndrome d'Andersen-Tawil par Jean POUGET (Hôpital de la Timone — Marseille)

Communiqué

Sur la santé en prison, séance du mardi 21 octobre 2008

ACTES

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes :

— une place de membre titulaire dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales, à la suite du décès du Pr Philippe VICHARD ;

— une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales, à la suite du décès du Pr Louis GUIZE ;

— deux places de membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences biologiques, à la suite de l'élection des Prs Emmanuel Alain CABANIS et Patrice NETTER, au titre de membre titulaire ;

— deux places de membre correspondant dans la 4ème division, section hygiène et épidémiologie, à la suite de l'élection des Prs Jean-Étienne TOUZE et Paul VERT, au titre de membre titulaire ;

— une place de membre correspondant étranger dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales, à la suite du décès du Pr Victor A. MCKUSICK.

ÉMÉRITAT

M. Léon LE MINOR, membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

M. Bernard HILLEMAND, membre titulaire dans la 4ème division, section médecine sociale et membres libres, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

M. Pierre JUILLET, membre titulaire dans la 4ème division, section médecine sociale et membres libres, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle l'élection **d'un membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Michel BOUREL, décédé.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. Jean-Paul BOUNHOURE (Toulouse)
— Mme Denise Anne MONERET-VAUTRIN (Nancy)
— M. Gilles BOUVENOT (Marseille)

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	96
suffrages exprimés :	96
majorité (absolue) :	49
ont obtenu : M. BOUNHOURE	41
Mme MONERET-VAUTRIN	37
M. BOUVENOT	18
	96

Deuxième tour

nombre de votants :	96
suffrages exprimés :	96
majorité (absolue) :	49
ont obtenu : M. BOUNHOURE	51
Mme MONERET-VAUTRIN	37
M. BOUVENOT	8
	96

M. Jean-Paul BOUNHOURE, ayant obtenu la majorité des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1685-1696, séance du 18 novembre 2008

Séance du mardi 18 novembre 2008

Présidence de M. Marc Gentilini, *président*

ORDRE DU JOUR

Comité secret

Éloge

Éloge de M. Jean Crosnier (1921-2006) par Jean-Daniel Sraer.

Élection

Dans la 2e division

— **d'un membre titulaire (non résidant)** en remplacement de M. Guy Lazorthes, nommé membre émérite.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis **:** M. Jacques Barbier (Poitiers) M. Gilles Crépin (Lille), Ex aequo et par ordre alphabétique M. Dominique Poitout (Marseille) et M. Jacques de Saint-Julien (Armées)

Communications

Apport de l'IRM et du Scanner fœtal dans le diagnostic des malformations fœtales
Francis Brunelle (Hôpital Necker-Enfants malades — Paris), Pascale Sonigo, Nathalie Boddaert, Alexandra Benachi, Yves Dumez.

Syndrome transfuseur-transfusé : physiopathologie, diagnostic et traitement chirurgical
Laurent J. Salomon et Yves Ville (Centre hospitalier de Poissy — St-Germain en Laye).

Prédiction anténatale de l'hypoplasie pulmonaire et traitement in utero par occlusion trachéale foetale endoscopique (FETO) dans la hernie diaphragmatique congénitale isolée sévère
Jan Deprest (Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg University Hôpital, Leuven — Belgique), Leonardo Gucciardo, Jan A. Deprest, Pascal Vaast,

Romain Favre, Denis Gallot, Cyril Huissoud, Florence Bretelle, Joël Agenor, Alexandra Benachi, Jacques Jani, Elise Done, Tim van Mieghem, Yves Ville, Roland Devlieger.

Développements récents de la chirurgie fœtale. Aspects techniques, organisationnels et éthiques
Yves Ville (Centre hospitalier de Poissy — St-Germain en Laye).

ACTES

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Lyon (Rhône) le 4 novembre 2008 du Professeur Jean-François Cier, membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Professeur Jean-François Cier nous a quittés le 4 novembre à l'âge de 93 ans, un mois après son épouse, au terme de longues années de souffrance, conséquence d'une maladie chronique invalidante.

Né à Nice en 1915, Jean-François Cier fait ses études secondaires au Lycée de cette ville de soleil qu'il quitte pour la brumeuse Lyon où il est reçu au concours d'entrée à l'Ecole du Service de Santé Militaire, en 1933. Dès la fin de sa première année d'études, il entre comme assistant bénévole au Laboratoire de Physiologie que dirige alors le Professeur Henri Hermann. Il y entreprend un travail de physiologie expérimentale qui le conduit à sa thèse de doctorat, en décembre 1938. En 1939, J-F. Cier effectue à Paris, au Val de Grâce, comme médecin-lieutenant son stage réglementaire de l'époque. Bientôt, c'est la guerre et il est fait prisonnier en juin 1940, affecté à l'Hôpital de Prisonniers de guerre organisé par l'armée allemande à Nancy, destiné à dispenser les soins hospitaliers aux militaires français incarcérés dans l'Est de la France.

Libéré en 1944, J. F. Cier est de retour à Lyon en 1945. Un choix s'offre à lui : continuer une carrière de médecin militaire en qualité de chirurgien, ou reprendre le chemin du Laboratoire de Physiologie où son Maître, Henri Hermann, devenu Doyen de la Faculté, lui propose un poste de Chef de Travaux. J-F. Cier choisit la Physiologie et une carrière hospitalo-universitaire. Agrégé des Facultés de Médecine en 1952, Professeur sans chaire en 1959, il est promu titulaire de la chaire de -Physiologie et élu Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon en 1963, lorsque le Doyen Hermann part à la retraite, laissant une lourde et double succession à son élève qui n'a alors que 48 ans et qui restera à la tête de la Faculté jusqu'en 1969, date de l'éclatement de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon en huit unités d'enseignement et de recherche (UER) en application de la Loi d'orientation du 12 novembre 1968.

J-F. Cier a eu une grande activité d'enseignement, ainsi qu'en témoignent pour une part les quatre volumes du **Précis de Physiologie** qu'il a écrit, en collaboration avec son Maître, Henri Hermann. Ses recherches ont porté sur divers chapitres de Physiologie, mais se sont progressivement fixées sur l'étude des facteurs hormonaux et humoraux de l'homéostasie circulatoire, domaine où il établit une étroite collaboration avec ses collègues endocrinologues et les cardiologues.

Bien entendu, en tant que Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon et aussi en tant que Physiologiste, J-F. Cier a occupé de très nombreuses fonctions administratives ou scientifiques. En particulier, il a présidé le Conseil Scientifique de l'Inserm de 1964 à 1969.

En 1983, âgé de 68 ans, J-F. Cier est admis à faire valoir ses droits à la retraite, mais membre de l'Académie des Sciences, Belles Lettres et Arts de Lyon depuis 1973 et membre titulaire de l'Académie de Médecine depuis 1979, les deux Académies lui procurent matière à occupation et il affirmait même, depuis sa retraite, consacrer un peu plus de temps à sa vie familiale ... ce qu'il appréciait, disait-il, avec humour ou ambiguïté, " *à sa juste valeur* ".

Dans le dossier personnel que le Président en exercice découvre à l'occasion du décès des membres de notre Compagnie, on peut lire dans celui du Doyen Cier, entre autres, vingt très belles pages manuscrites consacrées au Centenaire de la naissance de Léon Binet, le 11 octobre 1991, physiologiste comme lui ; vingt pages de cette belle écriture dont il garda la maîtrise jusqu'en l'an 2000 environ avec sa signature, où le prénom Jean-François, bien identifiable, se terminait par un rapide Cier.

On y trouve également un article d'un journaliste lyonnais ou parisien où l'on relate la prise de position du Professeur Cier qui souhaitait ardemment la participation des médecins à la gestion des hôpitaux et affirmait, en 1986 déjà, que " le médecin devait acquérir un état d'esprit nouveau ".

À l'**Académie nationale de médecine**, il avait été élu **membre correspondant** à l'âge de 64 ans, en 1969, et **membre titulaire** en 1979, dix ans plus tard. Sentant s'aggraver son état de santé et sa disponibilité, il avait demandé son accession à l'**Eméritat** en octobre 2002. Avant cette date, il avait été très actif et s'était toujours efforcé de plaider la cause de la représentation provinciale.

J-F. Cier était Officier de la Légion d'Honneur, Commandeur de l'Ordre National du Mérite, Officier des Palmes Académiques et titulaire de la Médaille d'Honneur du Service de Santé des Armées.

Orateur brillant, concis, convaincant, J-F. Cier avait gardé une allure un peu pressée et raide du chirurgien qu'il aurait pu être et du militaire qu'il avait été en partie.

À Lyon, il habita longtemps Rue Curie, puis, je crois, à partir de 1970, dans cette allée bien nommée, qui le caractérise un peu, " la montée de l'observance ".

C'était un grand Monsieur.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1685-1696, séance du 18 novembre 2008

ÉLECTION

L'ordre du jour appelle l'élection **d'un membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Guy LAZORTHES, nommé membre émérite.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. Jacques BARBIER (Poitiers)
— M. Gilles CRÉPIN (Lille)

— Ex aequo et par ordre alphabétique : M. Dominique POITOUT (Marseille) et

M. Jacques de SAINT-JULIEN (Armées)

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	107
suffrages exprimés :	105
majorité (absolue) :	53
ont obtenu : M. BARBIER	45
M. CRÉPIN	45
M. POITOUT	5
M. de SAINT-JULIEN	10
Bulletins nuls	2
	107

Deuxième tour

nombre de votants :	107
suffrages exprimés :	105
majorité (absolue) :	53
ont obtenu : M. BARBIER	43
M. CRÉPIN	57
M. POITOUT	1
M. de SAINT-JULIEN	4
Bulletins nuls	2
	107

M. Gilles CRÉPIN, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 8, 1685-1696, séance du 26 novembre 2008

Séance du mardi 25 novembre 2008

Présidence de M. Marc Gentilini, *président*

ORDRE DU JOUR

Communication

Hépatite chronique B : modalités actuelles du traitement Catherine Buffet (Hôpital Bicêtre)

Élections

Dans la 3e division, section des sciences biologiques :

— **d'un membre titulaire (résidant)** en remplacement de M. Maurice Tubiana, nommé membre émérite.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis **:** MM. Edwin Milgrom, Bernard Swynghedauw, Pierre Jouannet

Dans la 1ère division :

— **d'un membre correspondant (résidant)** en remplacement de Mme Marie-Louise Efthymiou, décédée.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis **:** MM. Philippe Bouchard, Dominique Gendrel

Dans la 3e division, section des sciences pharmaceutiques :

— **d'un membre correspondant (non résidant)** en remplacement de M. Alain Viala, nommé membre honoraire.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis **:** MM. Patrick Masson (La Tronche), Michel Audran (Montpellier)

Dans la 4ème division, section des sciences vétérinaires:

— **d'un membre correspondant (résidant)** en remplacement de Marc Girard, élu membre titulaire.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis **:** MM. Jean-Marie Denoix Bernard Charley

Dans la 3ème division, section des sciences biologiques :

— **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Marcel Granier-Doyeux, décédé.

Candidature : Mme Eliete Bouskela (Rio-de-Janeiro)

Communications

Suivi médical, vie quotidienne et vécu de jeunes adultes après transplantation hépatique dans l'enfance par Jean-Paul Dommergues (Hôpital Bicêtre), Alexia Letierce, Olivier Bernard, Dominique Debray.

Proposition d'une nouvelle stratégie pour éviter la réinfection du greffon par le virus de l'hépatite C après transplantation hépatique par Françoise Stoll-keller (Institut de virologie — Strasbourg).

Communiqué

L'ostéopathie n'est pas une discipline médicale par Charles-Joël Menkès (au nom de la Commission II (Thérapeutique — Médicament et Pharmacologie — Toxicologie)

Recommandations sur la drépanocytose par Pierre Bégué (au nom de la Commission X — Maternité — Enfance — Adolescence)

Quinze coups de fouet par semaine pendant quinze ans de prison ! L'Académie nationale de médecine et le Conseil national de l'Ordre des médecins dénoncent un acte de barbarie par Géraud Lasfargues (au nom de l'Académie nationale de médecine et du Conseil national de l'Ordre des médecins)

Présentation d'ouvrage

Tenon, l'hôpital de Ménilmontant, sous la direction de D. Meyniel. Paris : Le Cherche Midi, 2008. *Présentation faite par Michel Huguier.*

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le Ministre de l'éducation nationale remercie, par lettre du 18 novembre 2008, pour l'envoi des communiqués adoptés par l'Académie sur : *« la santé en prison »* et *« l'avenir de la biologie médicale en France (suivi du rapport) ».*

M. Jean-Michel Coignard, Conseiller technique au Cabinet de M. Xavier Darcos, remercie, par lettre du 14 novembre 2008, pour l'envoi des communiqués adoptés par l'Académie sur : *« la santé en prison »* et *« l'avenir de la biologie médicale en France (suivi du rapport) »*.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Dr Michel Legmann, Président de l'Ordre national des médecins, remercie pour l'envoi du communiqué voté par l'Académie sur *« le maintien des recommandations et le renforcement de la couverture vaccinale concernant le vaccin contre l'hépatite B »*.

Le Pr Jean-Paul Bounhoure (Toulouse) remercie pour son élection à une place de membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Le Pr Gilles Crepin (Lille) remercie pour son élection à une place de membre titulaire dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Mme Annie Podeur, Directrice de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins, du ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, sollicite l'avis de l'Académie sur les projets de décrets relatifs aux activités de soins de médecine et de chirurgie réalisées par les établissements de santé publics et privés.

La réponse, écrite par les Commissions XV et XVII, déjà adressée au ministère le 21 novembre, a été lue et acceptée par le Conseil.

M. David Tancredi, Directeur scientifique de la Fondation Leducq, demande à l'Académie de désigner un de ses membres pour siéger au sein du Conseil d'administration de sa fondation.

Alec VAHANIAN a été désigné.

Le Pr Patrice Queneau, en sa qualité de président de la Société Française d'Hydrologie et de Climatologie médicales, sollicite

— d'une part, le parrainage de l'Académie pour les Journées de la Société Française d'Hydrologie qui se tiendront les jeudi 22 et vendredi 23 janvier 2009 ;
— et d'autre part, l'autorisation de tenir ce congrès dans les locaux de l'Académie.

Le parrainage est accordé et la mise à disposition de la salle acceptée.

Le Pr Roger Henrion pose sa candidature aux fonctions de vice-président pour l'année 2009.

Le Pr Daniel Picard pose sa candidature aux fonctions de vice-président pour l'année 2009.

M. Vincent Delmas (Paris) retire sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques, et la pose à une place de membre correspondant dans cette même section.

M. Antonio Vasco Beltrao Poiares Baptista (Coïmbra — Portugal) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Ugo Salvolini (Ancona — Italie) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Dapa Aly Diallo (Bamako — Mali) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Création d'un groupe de travail

Le Pr Jacques Bazex propose la création d'un groupe de travail mixte : médecins — vétérinaires dont les objectifs seraient de comparer les aspects cliniques, anatomo-cliniques et la réponse aux traitements de dermatoses intéressant la pathologie humaine et la pathologie animale et harmoniser les points de vue. MM. Civatte et Parodi seraient sollicités pour assurer la présidence de ce groupe.

La création de ce groupe de travail est acceptée.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle l'élection

— **d'un membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques**, en remplacement de M. Maurice Tubiana, nommé membre émérite.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. Edwin Milgrom
— M. Bernard Swynghedauw
— M. Pierre Jouannet

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :		90
suffrages exprimés :		88
majorité (absolue) :		45
ont obtenu :	M. Milgrom	47
	M. Swynghedauw	13
	M. Jouannet	26
	Bulletins blancs marqués d'une croix	2
	Bulletins nuls	2
		90

M. Edwin MILGROM, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **d'un membre correspondant (résidant) dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de Mme Marie-Louis EFTHYMIOU, décédé.

M. Philippe BOUCHARD est élu.

— **d'un membre correspondant (non résidant) dans la 3ème division, section des sciences pharmaceutiques**, en remplacement de M. Alain VIALA, nommé membre correspondant honoraire.

M. Patrick MASSON (La Tronche) est élu.

— **d'un membre correspondant (résidant) dans la 4ème division, section des sciences vétérinaires**, en remplacement de M. Marc GIRARD, élu membre titulaire.

M. Jean-Marie DENOIX est élu.

— **d'un membre correspondant étranger dans la 3ème division, section des sciences biologiques**, en remplacement de M. Marcel GRANIER-DOYEUX, décédé.

Mme Eliete BOUSKELA (Rio de Janeiro) est élue.

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 quatre 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.

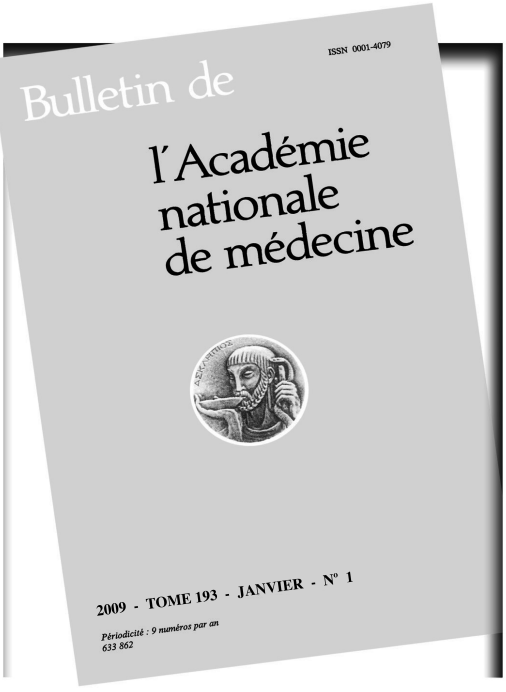
La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

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 paiement** :

- Optez pour un paiement en **4 fois sans frais** sur une année
- **Abonnez-vous en ligne** sur www.elsevier-masson.fr

*L'accès en ligne est inclus dans l'abonnement particulier et interne/CCA. Il est délivré avec un surcoût dans le cadre de l'abonnement institutionnel.

Bulletin de l'Académie nationale de médecine

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

❑ **Oui,** je souhaite m'abonner au **Bulletin de l'Académie nationale de médecine** à compter de janvier 2009.

TARIFS — **ABONNEMENT 2009 / 1 AN - 9 N°**

	Particulier*	Institution	Interne, CCA
France TTC	❑ **165 €**	❑ **268 €**	❑ **79 €**
UE TTC**	❑ **168,47 €**	❑ **281,80 €**	
Reste du monde HT	❑ **165 €**	❑ **292 €**	

M09A015A

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' Edition 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.

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.

N° NATIONAL D'EMETTEUR 335 398

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

COMPTE À DÉBITER

Code établissement	Code guichet	Numéro de compte	Clé RIB

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)

A échéance, mon abonnement se renouvellera tacitement pour une durée indéterminée. Je pourrai y mettre fin à tout moment par simple courrier recommandé adressé à Elsevier Masson. Je serai prévenu de toute augmentation avec un préavis de deux mois.

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).

© 2008, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 2e trimestre 2009 — No 0190.
commission paritaire no 787 AD