

**Edition Tsunami**

**Le Manuel Du Généraliste**

**Divers**

**Tiré Des AKOS Traité**

# CHOISIR UN TEST DIAGNOSTIQUE

B GRENIER

Les tests diagnostiques sont utilisés pour des buts multiples. Leur qualité principale est déterminée par l’objectif à atteindre : confirmation ou rejet du diagnostic, valeur pronostique, surveillance de l’évolution, dépistage, protocole scientifique. Le choix est donc étroitement dépendant de la stratégie choisie par le praticien.

**Mots-clés :** sensibilité, spécificité, rapport de vraisemblance, gold standard, erreur  $\alpha$ , erreur  $\beta$ , courbes ROC.

## DÉPISTAGE DU DIABÈTE NON INSULINODÉPENDANT

L’opération proposée est le dépistage du diabète non insulino-dépendant (DNID) dit diabète de type 2 chez les sujets de plus de 50 ans. Pour ce faire, on souhaite utiliser la mesure d’une constante biologique, la glycémie à jeun. On attend de cette constante biologique qu’elle puisse être exploitable comme séparateur entre les sujets atteints ou à risque d’un DNID, et les sujets qui en resteront indemnes à une échéance de 5 ans ; et dans l’éventualité où elle peut remplir la fonction de séparateur, exploiter cette mesure comme test diagnostique. La qualité attendue d’un test diagnostique est de distinguer les sujets dits « à risque diabétique » de ceux qui ne le sont pas, en d’autres termes d’avoir un pouvoir discriminant capable de séparer efficacement ces deux populations. Ces qualités d’un test doivent être estimées avec une précision suffisante afin, en premier lieu, de justifier son choix.

Comme les autres constantes, la glycémie est une variable continue qui peut prendre de multiples valeurs. Pour gérer plus facilement le résultat de la mesure de la glycémie, il est souhaitable de la transformer en un résultat binaire, en deux réponses qualitatives : une réponse dite positive (T+) considérée comme pathologique et une réponse dite négative (T-) considérée comme non pathologique selon que la mesure se situe au-delà ou en deçà d’une ligne de partage ou critère de positivité. Les recommandations internationales conseillent de tenir une glycémie à jeun égale ou supérieure à 6,8 mmol/L (1,24 g/L) pour réponse « positive », c’est-à-dire liée au risque d’un diabète et de complications vasculaires rétinienues dans les 5 années suivantes, et pour « négatives » les valeurs inférieures à cette ligne de partage.

Dans une population soumise à une telle opération de dépistage, les résultats en termes d’effectifs se répartissent comme il est rapporté dans

Tableau I. – Comparaison des résultats du test de dépistage chez 100 sujets M et 100 sujets non M (d’après <sup>[9]</sup> , avec un critère de positivité fixé à 6,8 mmol/L).		
	Sujets M	Sujets non M
Test positif (T+)	69	12
Test négatif (T-)	31	88
Totaux	100	100

le tableau I dit « tableau à quatre cases » <sup>[9]</sup>. Dans la colonne gauche (sujets M) sont répartis les résultats du test de dépistage observés parmi 100 sujets qui ont développé des complications vasculaires de type diabétique dans les 5 années suivantes ; dans la colonne droite (sujets non M), les résultats du test parmi 100 autres sujets qui, dans le même temps, sont restés indemnes de ces complications.

Ce premier tableau montre que, dans la colonne gauche des sujets M, ceux qui ont ou qui vont développer des stigmates du DNID, le test de dépistage a donné une réponse positive dans 69 % des cas : on dit que le taux des vrais positifs ou sensibilité (Se) est égal à 0,69. Le test a donné une réponse faussement négative dans 31 % des cas : le taux de faux négatifs égal à 0,31 est le complément de la sensibilité = (1 - sensibilité).

Dans la colonne droite des sujets non M, qui n’ont pas développé les stigmates du DNID dans les

5 années suivantes, le test de dépistage a donné une réponse négative dans 88 % des cas : on dit que le taux des vrais négatifs ou spécificité (Sp) est égal à 0,88. Le test a donné une réponse faussement positive dans 12 % des cas : le taux de faux positifs égal à 0,12, complément de la spécificité = (1 - spécificité) <sup>[8]</sup>.

Ainsi chez les sujets M, le résultat positif a une probabilité ou vraisemblance égale au taux des vrais positifs ou sensibilité (Se = 0,69). Chez les sujets non M, le même résultat positif a une probabilité ou vraisemblance égale au taux des faux positifs 0,12, complément de la spécificité (1 - spécificité). On exprime cela en disant que le rapport des vraisemblances du résultat positif dans ces deux populations soumises au test, respectivement les sujets M et les sujets non M, est le rapport de vraisemblance positif RV(+):

$$RV (+) = \frac{\text{Vraisemblance ou fréquence de T (+) si M}}{\text{Vraisemblance ou fréquence de T (+) si non - M}} = \frac{\text{Sensibilité}}{1 - \text{Spécificité}} = \frac{0,69}{0,12} = 5,75$$

Sur la ligne inférieure du tableau I, chez les sujets M, le résultat négatif a une probabilité ou vraisemblance égale au taux des faux négatifs, complément de la sensibilité (1 - Se) = 0,31. Chez les sujets non M, le même résultat négatif a une

probabilité ou vraisemblance égale au taux des vrais négatifs ou spécificité Sp = 0,88. On exprime cela en disant que le rapport des vraisemblances du résultat négatif dans ces deux populations soumises au test est le rapport de vraisemblance négatif RV(-) <sup>[4]</sup>:

$$RV (-) = \frac{\text{Vraisemblance ou fréquence de T (-) si M}}{\text{Vraisemblance ou fréquence de T (-) si non - M}} = \frac{1 - \text{Sensibilité}}{\text{Spécificité}} = \frac{0,31}{0,88} = 0,35$$

Le rapport de vraisemblance positif égal à 5,75 signifie que la réponse positive du test est 5,7 fois

plus fréquente parmi les sujets M, ceux qui feront un diabète dans les 5 années suivantes, que parmi ceux

qui en resteront indemnes. Le rapport de vraisemblance négatif égal à 0,35 signifie que la fréquence de la réponse négative parmi les sujets M est 0,35 fois celle qui est observée parmi les sujets non M.

Lorsque la fréquence ou probabilité de la réponse, positive ou négative, du test est identique dans les groupes M et non M, le rapport de vraisemblance est égal à 1 : la réponse du test n’a, alors, aucune fonction discriminante, sa valeur informative est nulle et sa réponse ne fait en rien progresser la démarche diagnostique. La puissance informative de la réponse positive T(+) pour porter le diagnostic est d’autant plus grande que le rapport de vraisemblance positif RV(+) supérieur à 1, est plus élevé. La puissance informative de la réponse négative T(-) pour écarter le diagnostic est d’autant plus grande que le rapport de vraisemblance négatif RV(-) inférieur à 1, est plus proche de zéro. En bref, la réponse du test est d’autant plus utile à la démarche diagnostique que les rapports de vraisemblance s’écartent davantage de la valeur 1. À titre indicatif, la plupart des signes cliniques à la recherche d’un diagnostic ont un RV(+) voisin de 4 à 6 ; la réponse positive du test *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) à la recherche d’anticorps sériques antiovirus de l’immunodéficience humaine (VIH) a un RV(+) voisin de 100. La puissance discriminante de la glycémie à jeun pour le dépistage du DNID est donc comparativement modeste.

*Les rapports de vraisemblance mesurent la capacité informative des résultats d’un test diagnostique. L’estimation des rapports de vraisemblance est l’argument central de la justification de l’investigation diagnostique.*

Un test diagnostique peut comporter plusieurs réponses : chacune d’elles offre un rapport de vraisemblance et une puissance informative propres. C’est ce qu’illustre l’exemple d’un test classique, le questionnaire CAGE exploité depuis plusieurs décennies à l’étranger, pour la recherche du diagnostic de l’alcoolisme chronique, et qui fait toujours l’objet de nombreuses publications [3].

● **Alcoolisme chronique : une décision diagnostique délicate**

Un chirurgien vous a appelé auprès d’un blessé qui vient d’être renversé sur la voie publique ; il est porteur d’une fracture ouverte de jambe et doit être opéré. Alerté par quelques stigmates cliniques non spécifiques, le chirurgien vous demande si l’éventualité d’un état d’alcoolisme chronique imposerait ou justifierait ou non, pour un tel patient, la mise en œuvre d’un traitement et de précautions spécifiques afin de prévenir les complications postopératoires propres à un tel état de dépendance. Le blessé est conscient. Vous appliquez le test du « questionnaire CAGE » qui se déroule de la façon suivante.

Tableau II. – Qualités diagnostiques du questionnaire CAGE : analyse compartimentée (d’après [3]).

Nombre de OUI	Parmi 117 sujets alcooliques	Parmi 401 sujets non alcooliques	Rapport de vraisemblance
3 ou 4	60/117 = 0,513	1/401 = 0,0025	0,513/0,0025 = 205
2	28/117 = 0,24	14/401 = 0,035	0,24/0,035 = 6,09
1	11/117 = 0,094	28/401 = 0,07	0,094/0,07 = 1,3
0	18/117 = 0,15	358/401 = 0,89	0,15/0,89 = 0,17

Tableau III. – Résultats d’une exploitation binaire du questionnaire CAGE (d’après [3]).

Nombre de OUI : Résultat	Parmi 117 sujets alcooliques	Parmi 401 sujets non alcooliques	Rapport de vraisemblance
1 à 4 : Positif	99/117 = 0,85	43/401 = 0,11	0,85/0,11 = 7,73
Zéro : Négatif	18/117 = 0,15	358/401 = 0,89	0,15/0,89 = 0,17

Le questionnaire CAGE est simple. Il comporte quatre questions auxquelles le patient doit répondre par oui ou par non.

- Avez-vous le sentiment que vous devriez moins boire ?
- Êtes-vous irrité lorsqu’on vous reproche de boire ?
- Vous sentez-vous coupable de boire ?
- Dans la matinée, avez-vous parfois besoin de boire un verre de vin pour vous calmer ou vous mettre en forme ?

Le résultat du test est traduit par le nombre de réponses affirmatives. Le résultat du test comporte donc cinq réponses possibles : 0 – 1 – 2 – 3 et 4 OUI.

Les qualités diagnostiques du test ont été évaluées, par exemple, dans une étude comparative portant sur 117 patients alcooliques dont le diagnostic a été porté sur d’autres critères, et 401 sujets non alcooliques examinés dans les mêmes conditions [3]. La répartition des réponses et leurs fréquences respectives sont reportées dans le tableau II. Pour simplifier la présentation, les auteurs de cette étude ont rassemblé, dans la première ligne, les effectifs des sujets qui ont donné quatre ou trois réponses affirmatives.

Dans la troisième ligne du tableau II, la réponse « 1 oui » offre un rapport de vraisemblance égal à 1,3, proche de 1 ; une seule réponse affirmative n’a donc qu’une puissance discriminante négligeable pour séparer les patients alcooliques de ceux qui ne le sont pas. En revanche, la présence de deux réponses affirmatives, voire celle de trois ou quatre oui donne une information qui oriente fortement en faveur du diagnostic d’alcoolisme chronique. En sens inverse, l’absence de toute réponse affirmative « zéro oui » a une forte valeur informative « négative », en faveur de l’absence d’alcoolisme. C’est ce contenu fortement informatif du résultat « zéro oui » que l’on va exploiter.

En effet, afin de gérer plus aisément le résultat du questionnaire au prix d’une perte modérée d’information, on peut l’interpréter de façon binaire en plaçant une ligne de partage, par exemple entre zéro et une réponse affirmative, considérant comme positif tout résultat qui comporte au moins 1 oui, et comme résultat négatif, uniquement l’absence de

réponse affirmative, zéro oui. Une telle exploitation binaire du questionnaire se présente comme le rapporte le tableau III.

Le choix d’une telle ligne de partage particulièrement « basse » se justifie pleinement dans l’objectif de cette consultation puisqu’il s’agit de réduire autant que faire se peut le risque de méconnaître un cas d’alcoolisme ; au risque de porter à tort le diagnostic (risque des faux positifs) et prescrire des précautions superflues pour de tels sujets. Une étude a montré qu’en dépit de la perte relative d’information qu’entraîne l’exploitation binaire, le questionnaire CAGE offre une capacité informative attendue qui est supérieure à celle qui est fournie par au moins huit des tests biologiques prescrits à la recherche d’un alcoolisme chronique [1, 11] !

Cette brève analyse montre qu’un test diagnostique qui repose sur le seul interrogatoire, dont le résultat est immédiat et le coût nul, peut être plus informatif qu’une batterie d’examens biochimiques qui sont encore couramment prescrits. Voilà un résultat réconfortant. Depuis 25 ans, de nombreuses tentatives ont été faites pour adapter aux patients français ces questions très ... « anglo-saxonnes ». Ces tentatives n’ont pas encore abouti à la généralisation d’un test clinique aussi simple à la recherche clinique de l’alcoolisme chronique chez nos patients.

*L’exploitation pertinente de la puissance informative des tests est le garant de la qualité de la démarche diagnostique et du raisonnement clinique.*

NOTION DE « GOLD STANDARD » D’UNE MALADIE

Lorsqu’au XIX<sup>e</sup> siècle les concepts nosologiques qui définissent les maladies ont progressivement été décrits, un génie français du nom de Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872) montra que la



précision du langage médical et celle du raisonnement clinique gagneraient grandement en qualité et en efficacité si la description des signes qui définissent les maladies précisait les fréquences respectives de ces signes dans le cadre ou concept nosologique de la maladie. Par exemple, préciser que la toux quinteuse si caractéristique de la coqueluche s'observe parmi 70 % des enfants chez qui ce diagnostic est porté. Définissant ainsi ce qu'on appellera plus tard la « sensibilité » des signes, Louis introduisait, en 1820, le raisonnement médical scientifique sous le nom de « méthode numérique », méthode qui, dans son propre pays, ne connut l'audience qu'elle mérite... qu'après la Deuxième Guerre mondiale.

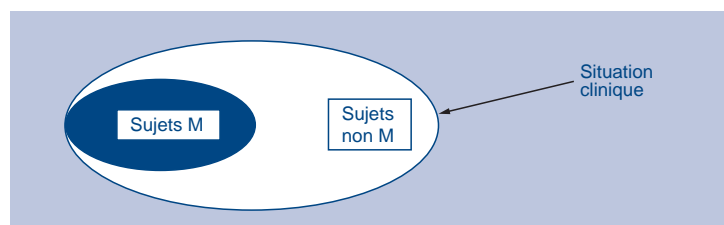
Ainsi, la fréquence ou sensibilité des signes et tous éléments d'information qui appartiennent à un concept nosologique ou maladie (dans la signification anglophone de *disease*) peuvent-ils être indiqués dans les livres et les enseignements dont l'objet est de décrire ces concepts nosologiques – la mononucléose infectieuse, la coqueluche, l'infarctus du myocarde... – à la condition que l'on s'entende bien à la fois sur la définition du signe et sur les critères qui permettent d'affirmer la présence de la maladie.

Le terme de *gold standard* traduit le ou les critères d'évidence d'une maladie M, c'est-à-dire les arguments diagnostiques qui sont adoptés pour affirmer l'existence de cette maladie et authentifier les sujets qui en sont atteints. Le *gold standard* définit une « vérité » identifiable, celle de la présence de la maladie chez un sujet ou dans un groupe de sujets si les critères d'évidence sont constatés, ou celle de son absence dans le cas contraire.

La définition de l'état pathologique est facile quand on dispose d'un critère indiscutable, ou admis comme tel : la présence de bacilles de Koch *Mycobacterium tuberculosis* dans un liquide céphalo-rachidien affirme l'existence d'une méningite tuberculeuse ; la visibilité des « plaques » sur la moelle épinière affirme le diagnostic de sclérose multiloculaire.

Dans d'autres situations, les « critères d'évidence » sont difficilement accessibles ou ne sont pas utilisables pour la décision clinique. Ainsi, le *gold standard* de la cause streptococcique d'une angine aiguë est l'élévation du taux sérique des antistreptolysines O (ASLO) 2 à 3 semaines après le début de l'angine. Or, la décision thérapeutique (la prescription d'un antibiotique bactéricide) devant être prise dans la première semaine de la maladie, le critère diagnostique trop tardif et rétrospectif n'est d'aucun secours pour la décision clinique. L'argument substitutif qui, en pratique, est utilisé pour justifier la prescription d'antibiotique, est la mise en évidence de *Streptococcus pyogenes* dans le prélèvement de gorge : comme la plupart des critères substitutifs (en anglais *surrogate end points*), cet argument diagnostique est un argument infidèle<sup>[2]</sup>.

Dans d'autres maladies, la confirmation du diagnostic ne peut être que tardive et l'objet du dépistage et du traitement est précisément de ne jamais l'obtenir. C'est le cas des cancers dépistés



**1** Représentation schématique d'une situation clinique à la recherche du diagnostic d'une maladie M. L'ensemble de la figure elliptique signifie la situation clinique où se pose la question du diagnostic de la présence ou non de la maladie M. Les sujets atteints de la maladie cherchée constituent le sous-ensemble des sujets M défini par les critères d'évidence du gold standard. Le sous-ensemble des sujets non M est défini par soustraction des sujets M dans l'ensemble total qui représente la situation clinique où se pose le problème diagnostique.

précocement dont la confirmation ne pourrait être donnée en toute certitude que par l'extension de la tumeur, par les métastases et par la mort du patient ! Force est donc de recourir à une information substitutive qui, dans le cas du cancer, est fournie par les critères histocytologiques de malignité. Une situation analogue et particulièrement dramatique est celle des diagnostics prénatals in utero des maladies génétiques dont l'expression et la confirmation ne peuvent être obtenues que si l'enfant naît et survit. La décision est particulièrement difficile quand la spécificité des tests substitutifs n'est pas parfaitement établie.

Enfin, divers états pathologiques ne possèdent aucun critère de certitude diagnostique, même par substitution. Par convention généralement acceptée en forme de consensus, le diagnostic est considéré comme suffisamment probable et acceptable en présence d'une conjonction de divers critères. Ainsi, les « critères de Jones » permettent d'affirmer le diagnostic du rhumatisme articulaire aigu en présence de deux critères majeurs, ou d'un critère majeur et deux critères mineurs. Le diagnostic de syndrome de Kawasaki est tenu pour acceptable en présence d'au moins cinq des six critères d'identification, qui sont eux-mêmes périodiquement révisés et complétés.

Contrairement à la définition sémantique des sujets M, celle des sujets non M est conjecturale. Dans la situation clinique où l'on est amené à rechercher la maladie M définie par ses critères d'évidence (ou *gold standard*), les sujets non M sont ceux qui, dans telle conjoncture clinique, ne répondent pas aux critères adoptés pour définir la maladie M. La définition des patients non M est obtenue par soustraction (fig 1).

Chacun des deux sous-ensembles, celui des sujets M et celui des sujets non M, comprend un groupe d'informations dites « signes » : quelques signes sont communs aux sujets M et non M, d'autres sont distincts. La fréquence ou probabilité d'un signe S parmi les sujets M mesure sa sensibilité ( $Se$ ) ou taux des vrais positifs. La probabilité de la présence du même signe parmi les sujets non M mesure le taux des faux positifs. Le rapport de ces deux probabilités est le rapport de vraisemblance positif. La probabilité de l'absence de ce même signe S parmi les sujets non M mesure sa spécificité ( $Sp$ ). Son absence parmi les sujets M mesure le taux des faux négatifs.

La valeur de la sensibilité de telle ou telle information dans une maladie M peut être

rapportée dans les livres et dans l'enseignement de pathologie ; en revanche, la spécificité dépend à la fois des « critères d'évidence » adoptés pour définir la maladie M, et de la circonstance clinique où s'applique la quête diagnostique ; la valeur de la spécificité d'un signe ou d'un test ne peut être indiquée que si les circonstances de la situation diagnostique sont identifiées : par exemple, la quête de l'étiologie streptococcique d'une angine chez un enfant d'âge scolaire, ou la recherche d'un infarctus du myocarde dans une situation d'urgence chez un patient qui souffre d'une douleur précordiale.

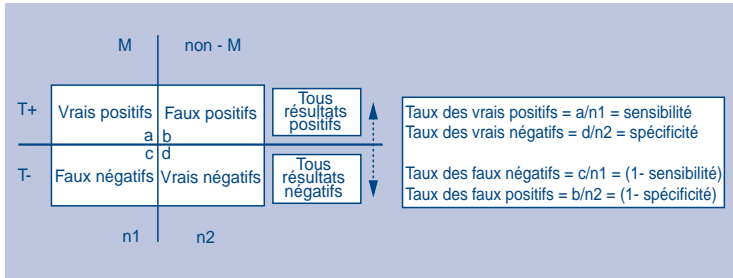
Le lecteur peut penser que ces restrictions mettent en cause le caractère prétendument rigoureux et scientifique de telles estimations dont les arguments sont étonnement imprécis, et difficilement contrôlables ! Ces précisions sémantiques ne sont pas superflues. Elles nous invitent à exiger ces mêmes précisions lorsqu'une publication ou une publicité en faveur d'un test diagnostique se targue de telle spécificité. On ne saurait trop exiger de savoir comment est défini et constitué le groupe non M qui est la source de l'estimation de la spécificité, dimension dont l'utilité est fondamentale pour justifier le choix des investigations diagnostiques et pour la conduite de la décision médicale<sup>[6, 10]</sup>.

## CONSEQUENCES DU DÉPLACEMENT DE LA LIGNE DE PARTAGE

Qu'il soit exploité pour une démarche diagnostique ou dans une opération de dépistage, aucun test diagnostique n'est « parfait » : tous comportent le risque de réponses inexactes.

On a vu précédemment que l'exploitation binaire du test de dépistage du diabète par mesure de la glycémie à jeun considère comme « positive » toute réponse égale ou supérieure à 6,8 mmol/L, et comme non pathologique ou « négative », une glycémie inférieure à 6,8 mmol/L. Cette ligne de partage « découpe » chacune des deux populations M et non M, en deux sous-groupes dont les proportions respectives définissent les qualités diagnostiques du test (*tableaux I, III*). Ne décelant comme tels que 69 % des futurs diabétiques, le test ignore 31 % d'entre eux. Parmi la population non M qui restera indemne, le test en identifie comme





2 Conséquences du déplacement de la ligne de partage (les cases du tableau expriment des effectifs).  
Le déplacement du critère de positivité du test diagnostique modifie les qualités diagnostiques et les deux risques d'erreur, mais en sens inverse et l'un aux dépens de l'autre.

tels 88 % mais donne abusivement une réponse faussement positive pour 12 % d'entre eux, à qui l'on appliquera à tort, outre les contraintes et le coût de la surveillance et du traitement, un préjudice personnel et social important par « l'étiquette » de diabétique. Parmi les sujets qui ont une réponse négative, le résultat faussement négatif prive 31 %, soit près du tiers des futurs diabétiques, du bénéfice de prévention qui, précisément, a justifié la mise en œuvre de ce dépistage (fig 2). Ce risque élevé des résultats faussement négatifs est un handicap préjudiciable et difficilement acceptable dans une telle politique de dépistage.

Pour réduire le taux des résultats faux positifs (l'effectif de la case « b » en haut et à droite de la figure 3), il suffit de choisir un critère plus exigeant, élever la ligne de partage et fixer le critère de positivité, par exemple, à une glycémie égale ou supérieure à 7,15 mmol/L (1,30 g/L). Dans une même population, la nouvelle ligne de partage diminue le nombre des sujets considérés comme « positifs », les vrais positifs comme les faux positifs. Le taux des faux positifs est réduit au profit d'une plus grande spécificité, mais ce qu'on gagne en spécificité est perdu en sensibilité ; le taux des faux négatifs augmente de façon telle qu'il fait perdre toute efficacité au protocole de dépistage. Si l'on veut réduire le taux des faux négatifs, les « ratés » du dépistage, il faut abaisser la ligne de partage, définir un critère de positivité plus « laxiste » par exemple à 6,1 mmol/L (1,10 g/L). Le taux des faux négatifs s'effondre au bénéfice d'une plus grande sensibilité, mais au prix d'un accroissement, vite jugé inacceptable, du taux des faux positifs par un effondrement de la spécificité. Tout se passe comme si sensibilité et spécificité étaient antinomiques : ce qui, à la faveur d'un déplacement du critère de positivité, est gagné pour l'une est perdu pour l'autre. Le choix du critère de positivité dépend des inconvénients respectifs - les « coûts » propres - des deux erreurs, celle des faux positifs dont le taux ou probabilité est l'erreur alpha (α), erreur de première espèce, et celle des faux négatifs dont le taux ou probabilité est l'erreur bêta (β), erreur de deuxième espèce. Lorsque les « coûts » des deux erreurs sont de même ordre, on choisit le compromis qui offre la meilleure sensibilité compatible avec la moins mauvaise spécificité. Les faux positifs entraînent-ils l'erreur la plus dommageable ? On privilégie alors la spécificité aux dépens d'une sensibilité plus faible et

un risque plus élevé de faux négatifs, d'identifications manquées de la maladie. C'est cette dernière solution qui est généralement adoptée lorsqu'un retard à la mise en œuvre du traitement n'est pas fortement préjudiciable, ou lorsque la prévalence de la maladie est faible dans la population soumise au dépistage. Le dépistage du diabète de type 2 répond à ces derniers critères : l'usage d'un test spécifique et modérément sensible est donc justifié.

À cet égard, le tableau IV est instructif, comparant deux tests utilisables pour le dépistage du diabète de type 2 : la mesure de la glycémie à jeun et celle de la glycémie 2 à 3 heures après une charge orale de 75 g de glucose (50 à 100 g).

En dépit de sa complexité plus grande, le deuxième test n'offre pas des qualités diagnostiques notablement supérieures à celles de la glycémie à jeun pour prévenir les risques de développement des complications vasculaires dans les 5 années suivantes. La spécificité de la glycémie après charge glucidique est moindre que celle de la glycémie à jeun, et sa sensibilité, première qualité d'un test de dépistage, est identique. Le rapport de vraisemblance positif du deuxième test est moins puissant pour affirmer ou prévoir l'existence de la maladie. En revanche, le rapport de vraisemblance négatif a une valeur inférieure, plus proche de zéro : en cas de réponse négative, il donne une assurance plus grande de l'absence de diabète. La lecture de ce tableau donne, sans ambages, la préférence au dépistage par la glycémie à jeun.

● **Bref aperçu des courbes « receptor operating characteristic curve » (ROC)**

Autant pour l'auteur que, probablement, pour le lecteur de ces lignes, il serait frustrant de ne pas aborder en quelques lignes l'invention proprement

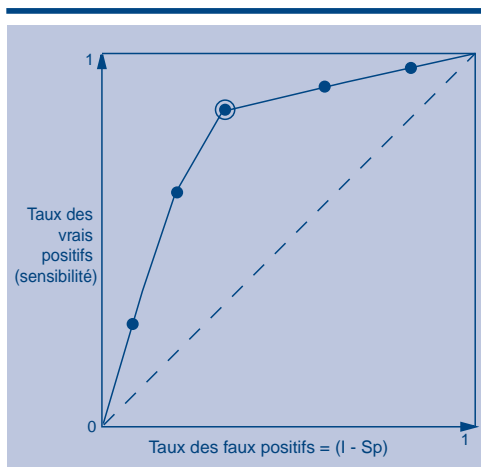
géniale de la courbe ROC par les militaires britanniques pendant l'épisode de la Deuxième Guerre mondiale dit « guerre aérienne d'Angleterre » en 1940-1941. Ils utilisaient l'écran radar où la position d'un curseur permet tantôt d'augmenter la sensibilité de l'écran pour mieux déceler la présence des avions ennemis et réduire le risque d'images faussement « négatives », tantôt de sacrifier momentanément la sensibilité au profit d'une plus grande spécificité afin de réduire le risque d'identifications faussement positives. Ils ont inventé et exploité les courbes ROC afin d'identifier la position du curseur qui offrait la plus grande sensibilité compatible avec la moins mauvaise spécificité, ou d'accroître l'une aux dépens de l'autre en fonction des diverses conditions d'utilisation.

Les courbes ROC sont désormais d'un usage courant dans la littérature médicale, dans le but d'évaluer les qualités informatives d'un paramètre proposé ou exploité en guise de séparateur. Le principe de la courbe ROC est fort simple<sup>[6]</sup>. Il consiste à relever les taux des résultats positifs - les vrais positifs (sensibilité) et les faux positifs (1-spécificité) - déterminés par cinq ou six positions du critère de positivité (la ligne de partage) sur un même paramètre. Comme le montre la figure 3, la courbe ROC s'inscrit dans un carré dont chaque côté est égal à 1. Sur le côté horizontal inférieur, sont portés les taux des faux positifs (1-spécificité) de 0 à gauche à 1 à droite ; sur le côté vertical gauche, les taux des vrais positifs (sensibilité) de 0 en bas à 1 en haut. Chacune des cinq (ou six) positions de la ligne de partage induit ainsi cinq (ou six) paires de valeurs (sensibilité et taux de faux positifs) qui définissent la position de 5 (ou 6) points que l'on relie par une courbe grossièrement arrondie. C'est la courbe ROC. Le point qui est le plus proche de l'angle supérieur gauche (angle nord-ouest) est celui de la ligne de partage (critère de positivité) qui offre le meilleur compromis, celui de la plus grande sensibilité compatible avec la moins mauvaise spécificité.

La courbe ROC d'un test parfait, dont sensibilité et spécificité seraient égales à 1 et qui ne se tromperait donc jamais, se confondrait avec les côtés gauche et supérieur du carré, et l'aire située sous une telle « courbe » serait égale à celle du carré soit 1 x 1 = 1.

À l'inverse, un test sans aucune valeur discriminante aurait toujours, quelle que soit la position de la ligne de partage, un taux de vrais positifs égal au taux de faux positifs : sa courbe ROC

Tableau IV. – Comparaison de deux tests pour le dépistage du diabète non insulino-dépendant (d'après [9]).		
	Glycémie à jeun	Glycémie 2 heures après charge glucidique orale
Ligne de partage	6,8 mmol/L	11,1 mmol/L
Sensibilité	0,69	0,88
Spécificité	0,88	0,80
Rapport vraisemblance positif RV(+)	5,75	4,4
Rapport vraisemblance négatif RV(-)	0,356	0,156



### 3 Construction et exploitation d'une courbe « receptor operationing characteristic curve » (ROC).

Le point cerclé, le plus proche de l'angle nord-ouest, correspond à la position du critère de positivité (ligne de partage) qui maximise la valeur informative du test diagnostique, celle qui offre la meilleure sensibilité compatible avec la moins mauvaise spécificité. La diagonale serait la courbe d'un test dénué de valeur diagnostique : l'aire située sous la diagonale est la moitié de l'aire du carré, soit 0,50. La valeur informative d'un test diagnostique est d'autant plus grande que l'aire sous la courbe ROC est supérieure à 0,50 et proche de 1, c'est-à-dire que la courbe est plus convexe et s'éloigne davantage de la diagonale.

se confondrait avec la diagonale du carré, oblique en haut et à droite (fig 3). L'aire sous une telle « courbe » serait égale à la moitié de celle du carré, soit 0,50. Le pouvoir discriminant, ou valeur informative attendue d'un paramètre utilisé comme test diagnostique, est

**Six conditions préalables dites « en amont » pour justifier la prescription d'un examen complémentaire.**

- La décision est différente en fonction de la réponse du test : la capacité discriminante est cliniquement significative.
- La valeur de la probabilité primaire dite « prétest » est estimée au moins approximativement.
- La puissance informative du test est connue au moins approximativement.
- Les avantages attendus de la décision sont supérieurs aux inconvénients du test :
  - le risque des faux résultats positifs et le risque des faux résultats négatifs ;
  - le coût financier direct ;
  - la douleur, les risques corporels, le temps perdu, l'angoisse du patient.
- L'information attendue n'est pas redondante avec l'information apportée par :
  - l'interrogatoire, l'examen clinique ;
  - les examens déjà effectués ;
  - un autre examen plus simple et moins coûteux.
- Les conditions de réalisation du test sont acceptables : accessibilité, technicité, fiabilité, coûts.

d'autant plus élevé que l'aire sous la courbe ROC est supérieure à 0,50 et plus proche de 1.

### QUALITÉS EXIGÉES D'UN TEST DIAGNOSTIQUE : POUR QUEL OBJECTIF ?

- Pour confirmer un diagnostic ? La qualité dominante exigée est la spécificité.
- Pour rejeter un diagnostic ? La qualité dominante est la sensibilité.
- Pour faire progresser la démarche diagnostique ? Pour préciser un argument pronostique ? Pour surveiller l'évolution ? La qualité dominante est la valeur informative donnée par les rapports de vraisemblance.

– Pour dépister une maladie ? La qualité dominante est en premier lieu la sensibilité puis la spécificité (dépistage en deux temps).

– Pour une publication scientifique ? Est-ce dans le cadre d'un protocole ? Les qualités dominantes sont : la validité, la pertinence, la reproductibilité.

– Pour gagner du temps ? Au bénéfice de la réflexion d'un complément d'information ? La qualité dominante est l'économie des risques et des coûts de tous ordres.

– Pour protéger le prescripteur (effet parapluie) ? Vis-à-vis de qui ? Du patient, des assurances, de la justice, de la Sécurité sociale, des spécialistes, des hospitaliers, des collègues, de l'image de soi ? La qualité dominante est l'économie des risques et des coûts de tous ordres...

Bernard Grenier : Professeur émérite de la faculté de médecine de Tours, 34, rue de Loches, 37000 Tours, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : B Grenier. Choisir un test diagnostique.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-0050, 2002, 5 p

## RÉFÉRENCES

[1] Beresford TP, Blow FC, Hill E, Singer K, Lucey MR. Comparison of CAGE questionnaire and computer-assisted laboratory profiles in screening for covert alcoholism. *Lancet* 1990 ; 336 : 482-485

[2] Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature XIX. Applying clinical trial results, A: How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine working group. *JAMA* 1999 ; 282 : 771-778

[3] Bush B, Shaw S, Cleary P, Dalbanco TL, Aronson MD. Screening for alcohol abuse using the CAGE questionnaire. *Am J Med* 1987 ; 82 : 231-235

[4] Grenier B. Normal blood glucose concentration. Which range for what ? *Diabetes Metab* 1998 ; 24 : 68-74

[5] Grenier B. Évaluation de la décision médicale. Introduction à l'analyse médico-économique. Paris : Masson, 1999

[6] Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guide to the medical literature III. How to use an article about a diagnostic test. A: Are the results of the study valid ? *JAMA* 1994 ; 271 : 389-391

[7] Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guide to the medical literature III. How to use an article about a diagnostic test. B: What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994 ; 271 : 703-707

[8] Landais P, Besson C, Jais JP. L'évaluation de l'apport diagnostique d'un test. *J Radiol* 1995 ; 76 : 1-9

[9] McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson IT, Pettitt DJ, Bennett PH et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *Br Med J* 1994 ; 308 : 1323-1328

[10] Perrier A, Louis-Simonet M. La représentation d'un test diagnostique influence-t-elle sa prescription ? *Méd Hyg* 1996 ; 54 : 2014-2018

[11] Sackett DL. A primer on the precision and accuracy of the clinical examination. *JAMA* 1992 ; 267 : 2638-2644

# MESURER LES RÉSULTATS

B GRENIER

**O**n n'améliore que ce qu'on mesure.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** analyse médicoéconomique, efficacité, efficience, rapport des cotes, odds ratio, Qaly.

## INTRODUCTION

« Soigner mieux en dépensant moins » est le leitmotiv des recommandations qui sont périodiquement formulées par les utilisateurs de la médecine, par ses administrateurs et par ses créanciers. Soigner mieux signifie accroître l'efficacité, obtenir une augmentation du service médical rendu (ASMR), un progrès de santé en quantité et en qualité. C'est obtenir une telle progression par une consommation égale ou modérément accrue des ressources disponibles. C'est l'exigence d'un meilleur rapport de la production de santé en fonction de son coût, c'est-à-dire d'une plus grande productivité ou efficience de l'action médicale. Cette revendication des instances pourvoyeuses de ressources n'est pas conjoncturelle. Elle est la conséquence inéluctable de la technicité croissante de la médecine, de la multiplication des moyens d'investigation et de traitement, et de l'exigence collective de sécurité, d'efficacité et de solidarité.

Le problème proprement médical est celui de mesurer les effets de l'action médicale dans sa fonction de soins et de prévention, d'estimer sa conformité avec les « données acquises de la science » et le respect d'un « contrat », au moins implicite, de sécurité <sup>(1)</sup>.

## LE RÉSULTAT EST UNE DIFFÉRENCE

Le résultat d'une action médicale est une différence entre l'état de santé obtenu et un état de santé qui fait office de référence.

– Pour un patient déterminé, l'état référentiel est, soit l'état de santé antérieur à l'action médicale, soit l'état jugé comme normal pour l'âge et le sexe du patient.

<sup>(1)</sup> Cf Sargos P. Responsabilité médicale. L'aléa thérapeutique devant le juge judiciaire. La Semaine Juridique 2 février 2000 ; n° 5 : 189-193

Tableau I.

	Effectif	Rétinopathie	Taux du risque
Traitement intensif	80	21	21/80 = 0,26
Traitement usuel	80	34	34/80 = 0,43

– Pour l'information scientifique, l'état référentiel d'une nouvelle action thérapeutique ou préventive est, soit l'état de santé observé en l'absence de traitement ou sous un traitement inactif (placebo), soit l'état de santé obtenu par un traitement antérieur qui fait office de référence.

Il ressort donc qu'un même effet thérapeutique s'exprime par une valeur différente selon que la référence de base est l'évolution spontanée ou celle qui résulte du meilleur traitement antérieur : seule cette dernière différence est la mesure de l'ASMR. Il a ainsi été démontré que l'hyperglycémie du diabète non insulino-dépendant dit de type 2 est un facteur de complications sérieuses et que le contrôle strict de la glycémie a un rôle majeur dans l'amélioration du pronostic. C'est ce qu'illustre l'exemple suivant, dont le but est d'explicitier l'usage des indicateurs qui traduisent les résultats d'une action médicale, thérapeutique ou préventive.

Une étude randomisée a porté sur 160 patients âgés de 40 à 65 ans atteints d'un diabète de type 2 et porteurs d'une microalbuminurie dont la signification pronostique est sévère <sup>[6]</sup>. Ces patients ont été répartis par tirage au sort (randomisation) en deux groupes de 80 sujets. L'un des deux groupes a bénéficié d'un traitement intensif, dit multifactoriel, comportant plusieurs composantes, dans un centre spécialisé de diabétologie ; l'autre, dit groupe contrôle, a poursuivi le traitement habituel à domicile. La durée moyenne de la surveillance à la recherche des complications microvasculaires a été de 3,8 années. Le tableau I rapporte les effectifs qui ont connu l'apparition ou l'aggravation d'une rétinopathie.

L'apparition ou l'aggravation d'une rétinopathie a été relevée chez 43 % des sujets du groupe contrôle et chez 26 % des sujets qui ont bénéficié du traitement intensif. Le traitement intensif du diabète

a réduit le risque de rétinopathie de 0,43 à 0,26, soit une réduction absolue du risque (RAR) égale à 0,43 – 0,26 = 0,17. La RAR répond à l'attente des patients ; c'est elle qui mesure l'action médicale proprement dite. Elle mesure l'ASMR obtenue par la nouvelle stratégie thérapeutique intensive en centre spécialisé par rapport au traitement « habituel » à domicile. Dans cette étude, une telle RAR a été observée sur deux groupes de 80 malades. Sachant que l'objectif de la publication est de fournir une information généralisable, il est prudent d'estimer son imprécision statistique par un intervalle qui ait 95 % de chances de recouvrir sa « valeur réelle ». Compte tenu des effectifs sur lesquels la mesure a été effectuée, l'incertitude statistique de cette estimation est exprimée par l'intervalle de confiance (IC) à 95 % qui s'étend de 0,025 à 0,315, sachant que la valeur la plus probable est, par convention, la valeur moyenne 0,17 ou 17 %.

Le deuxième intérêt concret de la RAR est d'offrir une estimation du nombre de sujets à traiter (NST) (ou nombre nécessaire à traiter [NNT] ou nombre pour un) pour que, en moyenne, un patient en obtienne le bénéfice attendu <sup>[2, 3]</sup>. Ce nombre est l'inverse du RAR = 1/0,17, soit en moyenne six patients ; l'IC à 95 % s'étend de 1/0,315 à 1/0,025, soit trois à 40 sujets. En pratique, il faut donc s'attendre à obtenir une telle réduction du risque de rétinopathie, en moyenne une fois sur six patients intensément traités... mais on peut aussi attendre plus longtemps ! La mesure des résultats est une source de modestie !

Le résultat du nouveau traitement peut être exprimé, non plus par une différence, mais par le rapport du taux de risque observé sous le traitement intensif par rapport à celui du groupe contrôle : c'est le risque relatif (RR) ou rapport des risques (risk ratio) égal à 0,26/0,43 = 0,60 ou 60 %. Compte tenu des



effectifs sur lesquels le RR est établi, il est nécessaire, là encore, d'indiquer l'IC à 95 % qui s'étend de 55 % à 67 % autour de la valeur moyenne 60 % qui est la valeur plus probable. On note que l'IC ne comprend pas la valeur 1,00 ou 100 % : il est donc tenu pour statistiquement significatif, c'est-à-dire significativement différent de 1,00.

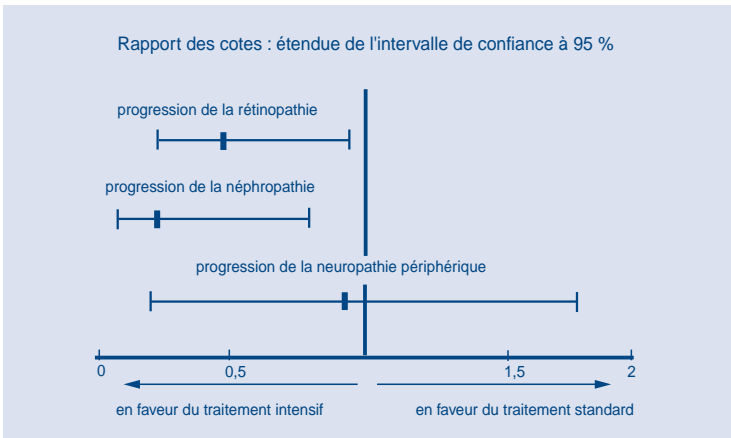
La réduction relative du risque (RRR) est le rapport de la réduction  $(0,43 - 0,26) = 0,17$  offerte par le nouveau traitement dit « traitement expérimental » sur le risque subi par le groupe témoin 0,43, ce qui s'écrit :  $0,17/0,43 = (1-RR) = 0,40$  ou 40 %. Sachant que la RRR est égale au complément de RR  $= (1-RR)$ , l'IC à 95 % de RRR va de 33 à 45 % autour de sa valeur moyenne 40 %.

L'intérêt pratique du RR (ou de son complément RRR) est que sa valeur est, en principe, transposable d'une situation clinique à une autre où le taux de risque initial, dit risque de base, est différent, par exemple dans diverses tranches d'âges<sup>[5]</sup>. Si le rapport RR reste sensiblement constant, le bénéfice attendu du nouveau traitement est d'autant plus grand que le risque de base est plus élevé : le bénéfice attendu d'un traitement est d'autant plus grand qu'il s'applique à des sujets dits « sujets à risque » ou dans des situations épidémiologiques où le risque de base est élevé.

*Dans la lecture d'un article ou d'une publicité professionnelle, il est indispensable de s'assurer du mode d'expression du bénéfice thérapeutique attendu ou allégué.*

Autre exemple<sup>[8]</sup>. Chez les femmes soumises à un traitement hormonal substitutif après la ménopause, le RR du cancer du sein dans les 10 années qui suivent l'arrêt de l'hormonothérapie substitutive est égal à 1,24 ; l'IC 95 % est 1,15 – 1,33, légèrement mais significativement supérieur à 1. En revanche, au-delà de 10 ans après l'interruption du traitement hormonal, le RR s'abaisse à 1,01 (0,96-1,05) ; à cette échéance, le risque n'est plus supérieur à celui des femmes qui n'ont pas eu recours à l'hormonothérapie substitutive.

Pour les femmes qui reçoivent une hormonothérapie substitutive, le taux de thromboses veineuses profondes et/ou embolies pulmonaires s'élève à 6,3 ‰ contre 2,2 ‰ sous placebo ;  $RR = 6,3/2,2 = 2,86$  ; il est élevé et significativement différent de 1. L'augmentation absolue du risque AAR est :  $0,0063 - 0,0022 = 0,0041$  ; l'inverse donne le NST pour qu'une femme, en moyenne, en soit atteinte :  $1/0,0041 = 244$ . La règle approximative dite règle de trois indique que l'on pourrait éventuellement traiter  $244 \times 3 = 732$  patientes sans observer une seule manifestation de thrombose, soit pendant toute la durée d'un exercice professionnel... Mais une thrombose pourrait tout aussi bien être déplorée dès la première prescription ! Nous touchons là la difficulté de l'application des statistiques à un sujet déterminé. La décision de prescrire ou non une hormonothérapie substitutive repose sur la balance entre un bénéfice et un risque aléatoire et, in fine, sur le choix même de la patiente entre l'accroissement minime d'un risque et l'augmentation désirée et attendue de la qualité de vie et de l'image de soi.



1 Présentation d'une méta-analyse. Développement des complications microvasculaires au cours du diabète de type 2 soumis, soit au traitement standard, soit à un traitement intensif. Les rapports de cotes sont traduits par des traits horizontaux dont la longueur exprime leur intervalle de confiance à 95 % et le trait central épais, la valeur moyenne. On observe que la réduction de la progression de la rétinopathie et de la néphropathie est statistiquement significative chez les sujets qui bénéficient du traitement intensif et que l'ensemble de l'intervalle de confiance à 95% est hors de la valeur 1. En revanche, le traitement intensif ne prévient pas significativement la progression de la neuropathie périphérique puisque l'intervalle de confiance contient la valeur 1. Les intervalles de confiance ne sont pas symétriques par rapport à leur moyenne parce que leur échelle est logarithmique [grade et al, 1996].

### RAPPORT DES COTES OU ODDS RATIO (OR)

Le choix du prescripteur dépend non seulement de ces estimations numériques des résultats attendus et des risques éventuels d'un traitement, mais aussi et surtout de l'intensité, la sécurité de la liaison entre le traitement et son issue attendue, c'est-à-dire le degré de confiance qu'il peut accorder à son choix décisionnel. Cette intensité de la liaison entre traitement et résultat est exprimée par une valeur fondamentale très fréquemment rapportée dans les articles, le rapport des cotes ou odds ratio (OR). Dans l'exemple du traitement intensif du diabète, la cote ou Odds de la survenue de la lésion vasculaire rétinienne lorsque le patient bénéficie du traitement intensif est égale à 21/59 ; chez les sujets soumis au traitement habituel, la cote ou Odds est égale à 34/46. Le rapport des deux cotes ou OR s'écrit donc :

$$\frac{21 / 59}{34 / 46} = \frac{21 \times 46}{34 \times 59} = 0,48$$

dont l'IC à 95 % s'étend de 0,25 à 0,94. L'IC ne contient pas la valeur 1. La liaison entre l'action thérapeutique et le service médical rendu peut donc être tenue pour statistiquement significative. Mais elle n'est pas très intense...

La liaison entre un résultat observé et un facteur ou un traitement est d'autant plus forte et cliniquement significative que la valeur de l'OR est plus éloignée de 1 : proche de zéro lorsqu'il s'agit d'une réduction du risque, ou supérieure à 1 lorsque, à l'inverse, il s'agit d'un facteur de risque ou de l'action bénéfique d'un traitement.

### ● Odds ratio et méta-analyses

Il n'est pas exceptionnel que des publications médicales, parfaitement conduites et analysées, proposent des conclusions contradictoires, ou plus fréquemment non statistiquement significatives faute d'effectifs suffisants. L'objectif d'une méta-analyse est d'effectuer une compilation, aussi

exhaustive qu'il est possible, des travaux affectés à un projet semblable dans le but d'en extraire une démonstration plus sûre de l'utilité, ou de l'inefficacité, d'une action thérapeutique ou préventive. C'est par la comparaison des OR et de leurs IC respectifs que se présente la compilation des résultats des publications analysées sous le terme de méta-analyse. L'analyse ne retient comme statistiquement significatifs que les résultats dont l'IC des OR ne franchit pas la verticale de la valeur 1, comme l'illustre la figure 1.

### MOTS DU RÉSULTAT

Ce que, depuis l'aube de l'humanité, les hommes attendent des médecins, c'est qu'ils les délivrent de la souffrance, du handicap, du vieillissement et de la mort. L'acte médical a pour objet de réduire la souffrance et, autant que faire se peut, de prolonger la vie dans les meilleures conditions de qualité. Le résultat de l'intervention médicale se mesure donc à la fois en termes quantitatifs dits objectifs et en termes qualitatifs où la subjectivité, individuelle ou collective, prend dorénavant une importance croissante.

Le résultat de l'intervention médicale s'exprime :

- en termes proprement médicaux, dits objectifs, par le service médical rendu :
  - un taux de guérison ;
  - une réduction du taux de complications, de rechutes, de létalité ;
  - une moindre durée d'hospitalisation, d'interruption de l'activité professionnelle, de handicap ;
  - un nombre d'années de vie sans handicap, sans rechutes ;
  - des années de vie gagnées au-delà de l'espérance moyenne de vie en fonction de l'âge et de la pathologie ;
- en termes qualitatifs, dits subjectifs, par :
  - la qualité de vie liée à la santé ;

- le produit des années par leur propre qualité de vie, en termes de *quality adjusted life years* (QALY) (prononcer « quouali ») ;
- l'état de bien-être, tel qu'il est perçu par le sujet (*well being state* [WBS]) ;
- un équivalent d'années en bonne santé (*health year equivalent*) etc.

### ● QALY, un étrange concept ?

La qualité de vie liée à la santé (*health related quality of life* [HRQL]) est mesurée sur une échelle étendue de 1 (bonne santé) à zéro (mort). Le produit de sa durée en années par leur qualité propre est exprimée par les QALY où une année en parfaite santé est l'équivalent de deux années de qualité 0,50. Un tel concept peut surprendre ou choquer. Mais n'est-ce pas l'unité même que nous souhaitons traditionnellement chaque année au premier janvier à notre entourage dans les termes de « Bonne année, bonne santé », c'est-à-dire une bonne santé pendant une année, soit... un QALY ? Le concept de QALY exprime la demande fondamentale des sujets, patients actuels ou potentiels. Au service d'une population où le vieillissement, la prévalence croissante des maladies chroniques entraîneront, à défaut de guérison, une attente expresse de qualité de vie, l'estimation de la qualité de vie, les QALY, et celle de leur coût seront les outils majeurs de l'évaluation des actions de soins [7, 8].

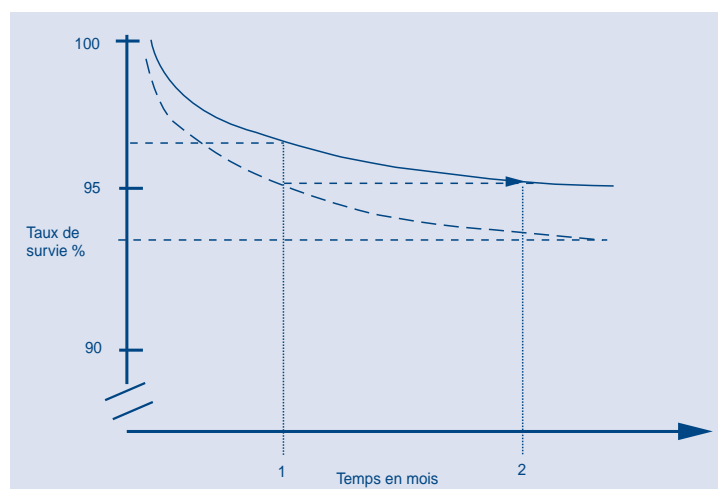
L'intérêt des QALY est de donner une mesure de la production de santé qui soit commune aux diverses actions curatives et préventives de la médecine et d'offrir un instrument de mesure et de contrôle de l'action médicale, voire une mesure de son efficacité, c'est-à-dire de sa dimension médicoéconomique.

### ● Quel « résultat » mesurable ?

L'objectif primordial d'une évaluation de l'efficacité d'un traitement est la mesure de son action sur le résultat clinique même qui est souhaité et attendu. Ainsi, l'objectif primordial d'un traitement de la maladie athéromateuse est la prévention ou la réduction du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral à lointaine échéance, et non pas la correction d'un désordre biologique défini. Cependant, une telle mesure des résultats cliniques à plus ou moins longue échéance exige une observation prolongée difficilement réalisable. Il est donc justifié de recourir à un ou des indicateurs intermédiaires (*surrogate outcomes*) dits validés, c'est-à-dire dont la liaison statistique, élevée et fiable, avec l'issue clinique tardive a été antérieurement démontrée [1]. Il est certain que la valeur informative et la crédibilité d'une mesure d'efficacité qui reposent sur de tels critères intermédiaires sont moindres que celles qui peuvent porter sur l'action clinique qui est effectivement attendue.

C'est ainsi que la crédibilité ou « niveau d'évidence » des études thérapeutiques peut être hiérarchisée en cinq niveaux, de valeur informative décroissante :

- niveau 1 : étude cas-témoin randomisée ; l'efficacité est mesurée sur le résultat clinique ; elle comporte la difficulté d'une observation prolongée ;
- niveau 2 : étude cas-témoin randomisée ; l'efficacité est mesurée sur un indicateur intermédiaire validé ; elle dépend de la fiabilité de la liaison de l'indicateur intermédiaire avec le résultat clinique ;



2 Lecture horizontale des courbes de survie. Le temps est mesuré sur l'axe des abscisses, horizontal ; le taux de survie sur l'axe des ordonnées, vertical. La courbe de survie supérieure en trait continu est celle qui est obtenue sous traitement par le captopril ; elle est comparée à la courbe inférieure discontinue observée sans traitement. Plus encore que la réduction de la mortalité à l'issue du traitement, c'est la durée de la survie offerte par le traitement qui est lisible dans une lecture horizontale des deux courbes de survie.

- niveau 3 : comparaison randomisée de divers traitements dont l'efficacité est mesurée contre placebo, par le résultat clinique ou par un indicateur intermédiaire validé ;
- niveau 4 : comparaison randomisée de divers traitements dont l'efficacité est mesurée contre placebo sur un indicateur intermédiaire non validé ;
- niveau 5 : comparaison non randomisée de divers traitements dont l'efficacité est estimée sur le résultat clinique.

Rappelons que l'intensité de la liaison entre l'application d'un traitement et la probabilité du résultat souhaité est exprimée couramment par le rapport des cotes ou OR. Si l'on dispose des OR respectifs, OR(A) et OR(B), de deux traitements A et B établis pour chacun d'eux par rapport à l'absence de traitement (placebo), le rapport des cotes du traitement A comparé au traitement B peut être directement obtenu par le rapport :

$$\frac{OR(A)}{OR(B)}$$

L'action des deux traitements A et B peut être considérée comme significativement différente si ce rapport final est significativement distinct de 1.

### ● Vies sauvées par la réduction des taux de mortalité. Attention au piège !

La réduction d'un taux de mortalité a un impact qualitativement différent de celui des autres mesures d'efficacité médicale. Bien entendu, patients et médecins attachent le plus grand prix à la réduction, fût-elle minime, du risque de mortalité offerte ou promise par un traitement. Comment résister à la prescription d'une nouvelle thérapeutique quand les publications montrent, par exemple, que la prescription pendant 1 mois d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (le captopril) au décours d'un infarctus du myocarde peut, à l'issue du traitement, « sauver cinq vies sur 100 sujets traités » [9] ? La courbe de survie des patients qui bénéficient de ce traitement est en effet supérieure à celle des patients qui ne le reçoivent pas. La figure 2 montre que les deux courbes sont sensiblement parallèles ; elles ne se recoupent pas.

À l'issue du traitement, le taux de survie est effectivement supérieur de 5 % à celui des témoins.

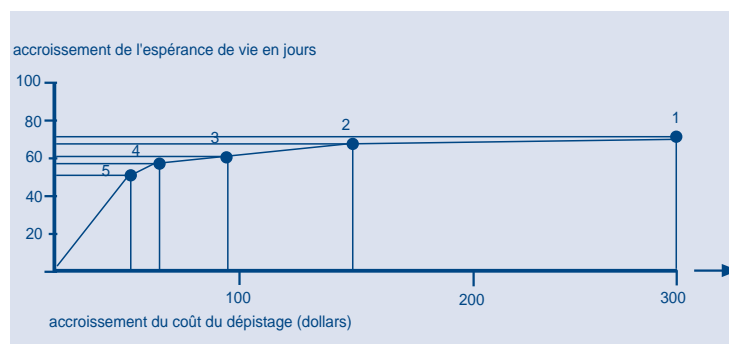
Mais ce qui compte, c'est la « durée du temps de vie gagnée », le gain de longévité sur l'axe du temps. Le gain de longévité est en moyenne de 1 mois, c'est-à-dire celui de la durée du traitement.

**Le bénéfice thérapeutique en termes de longévité doit être mesuré en termes de durée et non pas en réduction relative du taux de mortalité !**

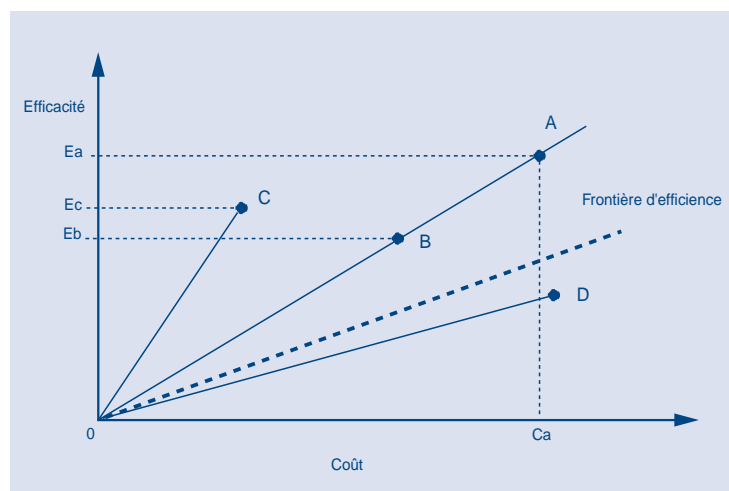
### INTRODUCTION DE LA DIMENSION ÉCONOMIQUE DANS LA DÉCISION MÉDICALE

L'estimation des résultats des actions médicales, c'est-à-dire la mesure de la production en termes de santé de l'action médicale, est un impératif incontournable, ne serait-ce que pour justifier le poids des contributions assurées par la collectivité au nom de la solidarité sociale. Or, on ne peut reprocher à une institution chargée de maintenir la santé d'une communauté de gérer avec équité et raison les ressources qui lui sont accordées et, ce faisant, d'assurer le plus grand bien pour le plus grand nombre. Le coût de l'action médicale s'élevant d'année en année, une société collectivement responsable a le devoir d'identifier ses effets et de mesurer ses coûts, d'évaluer à l'aune de ses besoins et de ses possibilités, le bien-fondé et la justification des investissements et des bénéfices attendus. Sachant que la quantité des ressources disponibles pour les actions de santé est, par essence, limitée, il est indéniable que les décisions prises par le médecin pour chaque patient réduisent le montant des ressources disponibles pour d'autres actions peut-être plus « rentables » pour la communauté. Sous le nom de coût d'opportunité d'une décision jugée non appropriée, on entend l'efficacité perdue en termes de santé qui, grâce à une décision plus opportune, aurait pu être utilisée pour répondre à un autre besoin non ou imparfaitement satisfait.

Afin de contrôler l'accroissement des dépenses de santé, la tentation des organismes tutélaires est grande de chercher à réduire le volume des dépenses, quitte à réduire le nombre et la diversité



3 Rapport coût-efficacité du dépistage du cancer du col utérin en fonction de la périodicité des examens de dépistage. Les nombres situés au-dessus de la courbe sont les intervalles en années qui séparent les examens de dépistage.



4 Notion de frontière d'efficacité. Le traitement A a un coût  $Ca$  et obtient l'efficacité  $Ea$ . La mesure de l'efficacité du traitement A, exprimée par le rapport  $Ea/Ca$ , est traduite par la pente de la droite OA. Le traitement B est moins efficace ( $Eb$ ) que le traitement A, mais son efficacité, traduite par la pente de la droite OB, est identique à celle du traitement A. L'efficacité du traitement C est supérieure à celles de A et de B puisque la pente de la droite OC est plus élevée ; l'efficacité ( $Ec$ ) du traitement C est inférieure à celle de A et supérieure à celle de B. Le coût du traitement D est supérieur à ceux de A, de B et de C ; son efficacité est la plus basse. L'efficacité de D est la plus faible ; elle se situe, en outre, en dessous du seuil minimal d'efficacité requis. On ne doit pas confondre efficacité et efficience !

des actions prises en charge par la collectivité : c'est la politique de contrainte économique par minimisation des dépenses affectées aux soins. Le défi proposé aux acteurs de santé est de soigner aussi bien et probablement mieux avec des moyens financiers identiques ou réduits, sous l'effet de contraintes qui ne sont pas seulement d'ordre économique, mais aussi d'ordre social et communautaire. En fonction de ces nouvelles contraintes, la décision diagnostique et thérapeutique, voire le choix même des sujets auxquels s'adressent les soins, risquent de devoir répondre à une justification médicoéconomique en fonction des coûts et des résultats attendus ou obtenus, afin d'optimiser la consommation des ressources allouées par la collectivité. Sous le nom d'efficience, la dimension médicoéconomique introduit la notion de productivité de l'action médicale.

Or, il se trouve que le rapport entre la consommation des ressources et le produit de santé au sein de la collectivité est à l'image de la loi des rendements décroissants : une plus grande dépense peut sans doute offrir une plus grande « quantité de santé » mais en proportion toujours moindre pour un même accroissement des dépenses. Dans le

domaine de la santé, comme dans les autres domaines d'activité économique, le rendement des dépenses est progressivement décroissant. C'est ce qu'illustre la figure 3 consacrée aux coûts marginaux imposés par l'augmentation de fréquence des dépistages du cancer du col utérin, dans le but d'une majoration de l'efficacité.

Quand s'accroît la fréquence des examens, l'accroissement d'efficacité de la prévention se minimise et l'augmentation des coûts devient prohibitive. L'accroissement de l'activité médicale se traduit bientôt par un aplatissement de la courbe d'efficience : c'est l'étape d'une médecine dite « du plat de la courbe » (*flat-of-the-curve medicine*) !

Les risques d'une « médecine du plat de la courbe » sont au moins de deux ordres.

Une courbe de productivité horizontale risque fort de devenir descendante sous l'effet de complications et de divers aléas, conséquences de la multiplication des interventions. C'est ainsi que l'accroissement de la prévalence des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques dans les services hospitaliers, comme au sein de la population, est directement lié à l'excessive prescription d'une antibiothérapie dans des états qui ne la justifient pas.

Le deuxième risque d'une « médecine du plat de la courbe » est d'offrir une cible de choix aux menaces de limitation autoritaire des crédits affectés aux actions de soins, arguant du fait que cette limitation ne modifierait pas sensiblement l'état de santé de la population...

Ces arguments sont réels. Il serait fort imprudent de les sous-estimer en négligeant la dimension d'efficience, c'est-à-dire de la productivité des actions médicales. Il s'agit de ne pas confondre efficacité et efficience.

### ● Efficience : rapport de productivité

L'efficience est le rapport entre la production de santé ou efficacité (exprimée en termes objectifs ou en termes de qualité de vie) et le coût monétaire qui a été nécessaire pour l'obtenir. Ce rapport est exprimé par la pente des droites de la figure 4.

L'efficience exprime la quantité de santé qui est fournie par la consommation d'une « unité » de ressources économiques. Dans un projet de « maîtrise médicalisée des coûts de la santé », le choix des diverses stratégies dont l'objectif est semblable peut se faire en fonction des efficacités respectives ; exiger par exemple une productivité minimale exprimée par un *seuil d'efficience* que les stratégies proposées doivent au moins atteindre. C'est un tel seuil qui, dans la figure 4, est illustré par la ligne pointillée : dans une telle exigence de productivité, la stratégie D devrait être rejetée. Efficacité et efficience sont des notions différentes !

La dimension de productivité s'intègre dans le projet d'accroissement de la qualité des soins : « soigner mieux pour un coût identique ou réduit ». Aussi, l'analyse de la décision médicale est-elle la voie royale de la démarche de qualité, puisqu'elle a pour buts :

- de mesurer l'efficacité des actions médicales, tant en termes objectifs qu'en termes de qualité de vie ;
- d'estimer leur efficience en fonction de la consommation des ressources monétaires, techniques et humaines qu'elles imposent ;
- d'assurer, en référence à une éthique de responsabilité, l'adéquation des actions entreprises avec l'amélioration de l'état de santé de la collectivité, ses besoins et ses attentes.

L'adéquation aux besoins et aux désirs à la fois des individus et de la collectivité est la condition même du sens de l'action médicale, sachant que les besoins ne sont pas des invariants de la nature humaine, mais une création permanente de l'histoire et des structures sociales. Ce qui est nouveau, c'est la conjonction d'une éthique hippocratique et du souci d'équité au sein d'une société qui se veut solidaire, confrontée à l'ascension vertigineuse des coûts des examens et des traitements et à la croissance simultanée d'une légitime exigence de qualité de vie. Ces questions se posent dorénavant avec une acuité et une complexité auxquelles ni médecins, ni patients n'ont été préparés. Or, parmi les réponses qui sont proposées, plusieurs mettent en cause les dimensions fondamentales de notre vie professionnelle :

- la dimension du rapport individuel où seules les dimensions propres à un sujet souffrant sont celles qui justifient la décision médicale ;
- la dimension collective, celle d'une société qui se veut solidaire, équitable et juste, qui prétend ou souhaite conserver une certaine cohérence entre ce qu'elle prétend être, ce qu'elle est et ce qu'elle fait ;



– la dimension de transcendance qui donne sens à la vie, celle qui donne forme à une civilisation.

Comment évaluer l'activité médicale, au nom de quels critères et de quelles références ? Que faire de cette évaluation ? Comment et au nom de quoi devons-nous justifier nos décisions ? Ce sont les questions majeures de notre temps.

### ● **Au nom de quoi justifier nos décisions médicales ?**

La première justification de la décision médicale, sa rationalité fondamentale, est la production de santé, en fonction de la logique scientifique, celle de « l'état actuel de la science » et de la crédibilité des informations utilisées. La décision médicale repose sur un raisonnement probabiliste : la logique médicale est une « logique floue ».

La deuxième justification se formule, non plus en termes objectifs, mais en termes subjectifs de qualité de vie. En médecine comme ailleurs, la qualité a un coût. Dans la vie courante, nous n'ignorons pas quelle fraction de nos disponibilités nous acceptons

de consacrer à la qualité. Ce même choix de la qualité des services et des résultats attendus de la médecine est celui de nos communautés.

La troisième justification est économique. En l'absence de mesure des résultats de l'action médicale et d'options concrètes proposées aux choix de la collectivité, c'est la maîtrise comptable des dépenses en termes de minimisation des coûts qui nécessairement est actuellement la réponse inéluctable à la croissance exponentielle des coûts. Il est hautement souhaitable que la justification économique prenne place en termes de maîtrise médicalisée à la faveur d'une plus grande efficacité et dans le respect d'une éthique de responsabilité.

Il est souhaitable que de tels choix puissent se faire hors des discours utopiques, par la recherche d'analyse dans le but de soigner mieux, sinon pour moins cher, au moins au prix d'un accroissement justifié, évalué en fonction des choix de la collectivité au nom de la solidarité sociale. Quelle fraction de son revenu la société des bien-portants considère-t-elle légitime de consacrer aux exigences

de santé, de qualité de vie, voire de confort de ses membres ? Quelle est l'audience de cette initiative parmi les contribuables et dans un électoralat ? À ces questions, on ne pourra répondre ni par le silence de nos institutions, ni par des manœuvres nostalgiques du passé, ou prétendre que la prescription médicale n'a que faire des contraintes économiques et doit conserver une totale liberté, en consommant sans autre justification, les ressources accordées, bon gré mal gré, par la solidarité collective. Il est important, et sans doute urgent, que les médecins se penchent sur ces problèmes en dépit de leur caractère vraisemblablement insoluble. Il s'agit là d'un problème de société, celui de déterminer la fraction du revenu que la société, en termes de disponibilité à payer, tient pour légitime d'affecter aux actions de soins et de prévention. Dans nos sociétés modernes, l'homme et sa détresse conserveront-ils une dimension de transcendance et la souffrance gardera-t-elle une dimension d'absolu ? Plus encore qu'une dimension d'éthique, c'est l'ultime justification philosophique de nos décisions et du sens de la médecine dans nos sociétés.

*Bernard Grenier : Professeur émérite de la faculté de médecine de Tours, 34 rue de Loches, 37000 Tours, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : B Grenier. Mesurer les résultats.*

*Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-0070, 2002, 5 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature XIX : applying clinical trial results: how to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA* 1999 ; 282 : 771-778

[2] Chatellier G, Zapletal E, Lemaître D, Ménard J, Degoulet P. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *Lancet* 1996 ; 312 : 426-429

[3] Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives. *Lancet* 1996 ; 347 : 1713-1727

[4] Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Br Med J* 1995 ; 310 : 452-454

[5] Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S. Users' guides to the medical literature XIV : how to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. *JAMA* 1998 ; 279 : 545-549

[6] Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and micro-albuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet* 1999 ; 353 : 617-622

[7] Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K et al. Relationships of quality of life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 638-648

[8] Guyatt GH, Naylor CD, Juniper E, Heyland DK, Jaeschke R, Cook DJ. Users' guides to the medical literature XII: how to use articles about health-related quality of life. *JAMA* 1997 ; 277 : 1232-1237

[9] Tan LB, Murphy R. Shifts in mortality curves: saving or extending lives? *Lancet* 1999 ; 354 : 1378-1381

# CHIMIOTHÉRAPIE ANTITUMORALE

D COEFFIC, EC ANTOINE, D KHAYAT

**E**n 40 ans, la chimiothérapie a modifié le pronostic de plusieurs cancers. Elle fait maintenant partie intégrante de la stratégie thérapeutique de nombreuses tumeurs, d'autant que ses modalités d'administration se sont simplifiées et que ses effets secondaires sont mieux maîtrisés.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Les médicaments antimétabolites sont apparus en pratique clinique au début de la deuxième moitié du <sup>xx</sup>e siècle. La première grande famille d'agent de chimiothérapie, les alkylants, est issue de la recherche militaire sur les armes chimiques à capacité vésicante. Les premières observations du caractère myélotoxique de l'ypérite (gaz moutarde) ont été colligées pendant la Première Guerre mondiale.

Dans les années 1950, les premiers cas de rémission complète de leucémies et de lymphomes sont rapportés. L'utilisation de ces produits en oncologie solide est un peu plus tardive.

La chimiothérapie a réellement modifié le pronostic de plusieurs cancers. Elle fait maintenant partie intégrante de la stratégie thérapeutique.

En situation métastatique, elle contribue à la guérison des tumeurs du testicule, des autres tumeurs germinales et des lymphomes. Pour beaucoup d'autres tumeurs, elle améliore le pronostic : cancer du sein, cancers digestifs, sarcome. Enfin, dans la plupart des situations métastatiques, la chimiothérapie, malgré la toxicité spécifique qu'elle engendre, améliore la qualité de vie lorsqu'elle est adaptée à la situation et au patient.

Les drogues anticancéreuses sont aussi utilisées dans les stratégies thérapeutiques initiales. En traitement adjuvant, l'utilisation des cytostatiques diminue le risque de récurrence métastatique dans le cancer du sein, le cancer du testicule et certains sarcomes. Dans les stratégies néoadjuvantes, la chimiothérapie rend opérables certaines tumeurs initialement avancées (cancer du poumon, cancer du sein, ostéosarcome) et permet la conservation d'organe ou la pratique d'interventions moins mutilantes (cancer du sein et ostéosarcome).

Les produits les plus récemment développés présentent l'avantage d'offrir une efficacité égale ou supérieure aux produits historiques, avec des effets toxiques plus limités et des modes d'action plus complexes. Pour les 20 prochaines années, avant l'utilisation clinique de routine de stratégie génique ou vaccinale, la chimiothérapie restera le traitement systémique de référence en cancérologie

## CLASSIFICATIONS DES CYTOSTATIQUES

Les produits cytostatiques sont répartis et classés en plusieurs familles (tableau I). Cette classification répond essentiellement à des critères d'analogie fonctionnelle (mode d'action) et structurale. Certaines de ces familles sont divisées en sous-groupes au sein desquels sont regroupés plusieurs produits très voisins.

Ce chapitre n'a pas vocation à être exhaustif sur l'ensemble des cytostatiques, qui sont actuellement plus d'une centaine à avoir leur autorisation de mise sur le marché, mais il rappelle la classification et les modes d'action des produits de chimiothérapie les plus fréquemment employés.

### ● Agents alkylants

Les alkylants représentent, parmi les cytostatiques, le groupe le plus important quantitativement. C'est également la première famille historique, car un certain nombre d'agents alkylants dits « moutardes » sont des dérivés de l'ypérite. Les produits alkylants sont pratiquement tous d'origine xénobiotique. Il existe diverses sous-familles, faisant de cet ensemble un groupe très hétérogène, tant sur le plan biochimique que sur celui des spectres d'action.

La cible de ces agents est l'acide désoxyribonucléique (ADN) nucléaire. L'agent alkylant se lie de façon covalente à l'un des brins ou aux deux brins de l'ADN par une réaction d'alkylation (réaction forte et non réversible). Cette liaison entraîne une modification biochimique de certaines bases nucléiques, et par conséquent des défauts de transcription et l'apparition de mutation après réplication de l'ADN. Par ailleurs, ces alkylations sont le plus souvent bifonctionnelles, créant ainsi des ponts intra- ou intercaténaux qui vont réduire la plasticité de l'hélice d'ADN. La sommation de lésions sur l'ADN est létale pour la cellule.

Presque tous ces agents alkylants ont une **toxicité hématopoïétique prédominante et limitante**.

### Oxazaphosphorines ou moutarde à l'azote

Les deux agents les plus utilisés de ce sous-groupe sont le **cyclophosphamide** et l'**ifosfamide**. Ils ont pour point commun d'être très fréquemment

Tableau I. – Classification générale des cytostatiques.

Classe pharmacologique	DCI
<b>Agents alkylants</b>	
Oxazaphosphorines	Cyclophosphamide Ifosfamide Chlorambucil
Dérivés du platine	Cisplatine Carboplatine Oxaliplatine
Nitroso-urées	BCNU CCNU Méthyl-CCNU Fotémustine
Divers	Dacarbazine Procarbazine Thiotépa Busulfan Melphalan Altrétamine
<b>Antimétabolites</b>	5-fluoro-uracile Raltitrexed Méthotrexate Aracytine® Hydréa® Gemcitabine
<b>Agents intercalants</b>	Adriamycine Épirubicine Idarubicine Mitoxantrone Elliptinium Bléomycine
<b>Inhibiteurs de la topoisomérase</b> Épipodophyllotoxines Inhibiteur de la topoisomérase II	VP16, téniposide CPT 11, topotécan
<b>Poisons du fuseau</b> Vinca-alcaloïdes	Vincristine Vinblastine Vindésine Vinorelbine Paclitaxel Docétaxel
Taxanes	

DCI : dénomination commune internationale.

employés en oncologie et d'avoir un spectre d'action très large. Leur pharmacocinétique est complexe et encore mal connue. Ils entraînent une myélosuppression importante et également une toxicité vésicale de type cystite inflammatoire par l'un de leur métabolite, l'acroléine.

Le **chlorambucil**, médicament utilisé par voie orale dans les syndromes lymphoprolifératifs chroniques, est rattaché à ce groupe.

### Sels de platine

Le **cisplatine**, chef de file historique de ce groupe de médicaments, a été découvert dans les années 1960 après que l'on ait constaté des altérations de l'ADN sur des bactéries soumises à un champ électrique généré par des électrodes en platine.

L'avènement du cisplatine est l'un des événements thérapeutiques majeurs en cancérologie, puisque ce médicament a permis d'obtenir un nombre substantiel de rémissions complètes et de guérisons, notamment dans le cancer du testicule et de l'ovaire, avec également une amélioration du pronostic.

Son utilisation courante date du début des années 1980, lorsque les problèmes d'administration (hyperhydratation requise pour éviter la toxicité rénale) ont été résolus.

L'indication thérapeutique de cette drogue est large. **Sa toxicité est essentiellement néphrologique et neurologique.**

Le mécanisme d'action associe alkylation, intercalation sur l'ADN et création de radicaux libres.

Plus récemment, le **carboplatine** a été développé. Ses indications thérapeutiques et sa pharmacodynamie sont voisines de celles du cisplatine, mais **il n'a pas de toxicité rénale, au prix d'une hématotoxicité accrue.**

La dernière génération de dérivés du platine est représentée par l'**oxaliplatine**, dont les indications sont spécifiques (cancer oto-rhino-laryngologique [ORL], cancer du côlon). Le profil toxique est également différent, comportant une prédominance de neurotoxicité périphérique aiguë.

### Nitroso-urées

Les nitroso-urées sont des agents alkylants utilisés depuis trois décennies. Leur regroupement en famille s'explique par l'alkylation spécifique qu'ils induisent et également par leurs analogies structurales. Le **BCNU**, le **CCNU** et le **méthyl-CCNU** appartiennent à cette sous-famille. Leur spectre d'indication est relativement large ; il concerne un certain nombre de maladies typiquement hématologiques, mais également des tumeurs solides telles que cancer du poumon, mélanome malin métastatique ou tumeur cérébrale. Cependant, en oncologie solide, leur utilisation est quelque peu tombée en désuétude en raison de la pression des drogues récemment apparues et d'un profil toxique particulier où prédominent des thrombopénies profondes et retardées et des toxicités pulmonaires chroniques.

Le **Muphoran®** est le produit le plus récent dans cette classe thérapeutique. Il est très utilisé actuellement en raison de ses indications spécifiques : mélanome malin métastatique et tumeurs cérébrales.

### Alkylants divers

On retrouve dans cette catégorie des agents souvent utilisés.

Des dérivés moutardés tels que le **melfalan**, le **busulfan** ou le **thiotépa**, sont essentiellement administrés dans les maladies hématologiques. Le melfalan est également utilisé dans les intensifications thérapeutiques.

L'**altrétamine** s'administre oralement. Son spectre d'action est large et elle est souvent utilisée dans le cancer de l'ovaire et également dans les situations palliatives.

La **dacarbazine** est préférentiellement utilisée dans le mélanome malin et les tumeurs cérébrales. C'est l'agent le plus émétogène actuellement en phase aiguë.

La **mitomycine C**, agent alkylant issu de la recherche en antibiotique, est utilisée assez fréquemment en oncologie solide, mais son administration est rendue difficile par son potentiel thrombopéniant et la possibilité d'induire des syndromes hémolytiques et urémiques graves et irréversibles.

La **streptozocine** voit son indication de choix dans les tumeurs carcinoïdes du grêle.

Enfin, il faut citer la **procabazine**, administrée dans les lymphomes.

### Antimétabolites

Le mode d'action de ces agents peut être qualifié d'intelligent au sens pharmacodynamique en comparaison avec les alkylants. La cible est toujours l'ADN. Le moyen d'y parvenir est d'inhiber la fabrication et l'incorporation dans l'ADN de certaines bases nucléiques, par un mécanisme d'antagonisme expliqué par des analogies structurales avec les bases concernées.

Le **5-fluoro-uracile (5-FU)** est l'un des chefs de file de cette famille. Il inhibe la synthèse et l'incorporation des bases pyrimidiques dans l'ADN. Son utilisation est universelle (indication dans la plupart des tumeurs solides), son coût est modique. Ses modes d'administration sont très diversifiés selon les indications. Son profil toxique est satisfaisant, consistant essentiellement en des atteintes muqueuses. Récemment, le **raltitrexed**, analogue du 5-FU, a été commercialisé.

Le **méthotrexate**, autre chef de file de cette famille, agit par un mécanisme indirect de blocage du système enzymatique (dihydrofolate-réductase) de synthèse des bases pyrimidiques. Son utilisation est ubiquitaire en oncologie solide à des doses faibles (< 100 mg/m<sup>2</sup>), et sa toxicité est quasi nulle. En revanche, le méthotrexate est administré à fortes doses dans des indications très spécifiques : tumeurs pédiatriques, tumeurs osseuses. Dans ce cadre, l'administration demande des précautions draconiennes de type hydratation continue, alcalinisation des urines et sauvetage itératif par acide folinique, dans le but d'éviter une toxicité multiviscérale (toxicité neurologique centrale, mucite grave, hépatite cytolytique).

Il existe d'autres agents antimétabolites qu'il convient de citer en raison de la fréquence de leur emploi. L'**Aracytine®** est un agent de manipulation difficile, potentiellement très aplasiant, réservé aux traitements des leucémies aiguës. L'**hydroxyurée** est encore très utilisée dans les syndromes myéloprolifératifs chroniques.

La **gemcitabine** est récemment commercialisée. Cette molécule est très intéressante à plus d'un titre. Son profil toxique est quasi nul. Elle est indiquée dans certaines tumeurs à pronostic sombre

(pancréas, cancer du poumon métastatique), où les études ont montré qu'elle améliore objectivement la qualité de vie.

### Intercalants

Les agents intercalants ont pour mode d'action principal le mécanisme d'intercalation au sein de l'ADN, c'est-à-dire la possibilité pour la molécule de s'incorporer entre deux paires de bases par des liaisons covalentes, menant par accumulation à des cassures monobrins. Par ailleurs, un certain nombre de molécules de cette classe peuvent interagir avec les membranes cellulaires ou intracytoplasmiques, créer des radicaux libres intracytoplasmiques (responsable de la toxicité cardiaque retardée), ou interagir avec la topo-isomérase II, enzyme nécessaire à la phase de réplication de l'ADN.

### Anthracyclines

Les molécules de cette classe sont issues pour la plupart de la recherche en antibiotique et sont des dérivés synthétiques d'espèces fongiques. Elles possèdent une grande analogie structurale et ont pour caractéristique une cardiotoxicité retardée.

Leur chef de file et premier agent commercialisé est l'**adriamycine**. Son spectre d'action est large, mais elle représente surtout une révolution thérapeutique dans le cancer du sein, l'ostéosarcome, le sarcome d'Ewing et les lymphomes, où elle a transformé le pronostic et amélioré la qualité de vie. La toxicité, outre l'insuffisance cardiaque retardée, comporte en phase aiguë un potentiel émétogène important, des risques de nécroses étendues en cas d'extravasation, et une alopecie fréquente.

L'**épirubicine**, produit voisin aux indications superposables, semble moins cardiotoxique.

Enfin, il existe un certain nombre de produits apparentés ou dérivés tels que l'**idarubicine** ou la **pirarubicine**, utilisées surtout dans les leucémies aiguës en induction et dans les lymphomes.

### Autres agents intercalants

On a coutume de faire rentrer dans cette catégorie des molécules plus ou moins éloignées des anthracyclines. La **mitoxantrone** est un agent proche des anthracyclines, mais très peu cardiotoxique.

L'**acétate d'elliptinium** est un agent peu employé, essentiellement dans le cancer du sein. Il a pour caractéristique d'entraîner de façon constante des syndromes secs buccaux, parfois irréversibles.

La **bléomycine** est un cytostatique antibiotique. Ses indications sont larges : cancer du testicule, lymphomes, cancer du poumon, cancer du col de l'utérus, ostéosarcome, mésothéliome. Son utilisation est cependant progressivement restreinte, essentiellement en raison de sa toxicité pulmonaire retardée potentiellement létale.

### Agents tubuloaffines

Le mode d'action de cette classe médicamenteuse s'éloigne des autres agents cytotoxiques. Les agents tubuloaffines génèrent des anomalies du cytosquelette cellulaire (fuseau constitué de polymères de tubuline), induisant ainsi une impossibilité de séparation du matériel chromosomique en lots égaux au moment de la mitose, et également un défaut de la transduction de signaux biochimiques intracytoplasmiques et des difficultés pour la motilité des cellules habituellement mobiles.



Ils sont pour la plupart des dérivés semi-synthétiques du règne végétal. Leurs indications sont assez larges selon les drogues.

Ils ont pour trait commun, sur le plan toxique, d'être neurotoxiques et myélotoxiques.

#### Dérivé de la pervenche (*vinca-alcaloïdes*)

C'est historiquement la première classe d'agents tubuloaffines découverte. Ces agents, pour l'essentiel, empêchent la polymérisation de la tubuline et ainsi la formation du cytosquelette. La neurotoxicité est périphérique et parfois végétative (iléus réflexe). Les indications sont assez larges : mélanome malin, cancer du poumon, lymphomes, cancer du rein, sarcome, cancer du sein.

La **vinorelbine**, dernière venue au sein de ce groupe, semble moins neurotoxique, mais plus hématotoxique. Elle est l'une des molécules de prédilection en première intention dans le cancer du poumon inopérable.

#### Taxanes

Cette sous-famille, comportant actuellement deux molécules, le **paclitaxel** et le **docétaxel**, représente la quintessence de ce que l'on appelle les nouvelles drogues depuis le début des années 1990 (molécules connues depuis longtemps, mais non encore développées, profil toxique raisonnable, pression industrielle et commerciale très forte, tendance à éclipser des drogues plus anciennes dans certaines pathologies sans fondements scientifiques avérés).

Cette famille semble cependant bien participer d'une nouvelle révolution thérapeutique, comme en atteste l'amélioration des indicateurs de survie des études randomisées contrôlées dans le cancer de l'ovaire (association paclitaxel et cisplatine) et dans le cancer du sein métastatique en première intention (association anthracyclines et taxanes).

Le mécanisme d'action est diamétralement opposé à la famille précédente : les taxanes induisent un blocage du fuseau déjà constitué, empêchant les phénomènes de dépolymérisation-repolymérisation.

Les taxanes sont des dérivés de différents ifs.

La toxicité limitante est hématologique. La neurotoxicité retardée est plus marquée pour le paclitaxel, alors que le docétaxel induit des œdèmes périphériques retardés d'étiopathogénie non encore comprise.

#### ● Inhibiteurs de la topo-isomérase

La topo-isomérase est une enzyme protéique indispensable au bon déroulement de la réplication de l'hélice d'ADN. Elle confère une certaine plasticité tridimensionnelle à l'ADN en permettant des cassures monobrin au moment de la réplication.

#### Inhibiteurs de la topo-isomérase I (dérivés de la camptothécine)

Cette classe médicamenteuse présente des molécules d'hémisynthèse isolées depuis les années 1960 mais dont le développement clinique avait été freiné en raison de difficultés toxiques et galéniques. Le chef de file de ce groupe est un dérivé direct de la camptothécine, le **CPT 11**. Son indication préférentielle est le cancer du côlon. Sa toxicité est originale : il peut induire de façon retardée des diarrhées sécrétoires sévères.

Le topotécane, produit voisin, est utilisé en rattrapage dans le cancer de l'ovaire. Il est peu toxique.

#### Inhibiteurs de la topo-isomérase II (épipodophyllotoxines)

Historiquement, il s'agit de la première famille d'inhibiteurs de la topo-isomérase. Ces agents, dont le chef de file est le **VP16**, ont longtemps été pris pour des poisons du fuseau.

Le VP16 a un spectre d'action très étendu : cancer du testicule, du poumon, du sein, tumeur de primitif inconnu. Bien toléré, le VP16 est essentiellement myélotoxique.

### RATIONNEL DES ASSOCIATIONS DE MOLÉCULES

La monothérapie en chimiothérapie est maintenant rarement pratiquée, à l'exception de pathologies bien spécifiques ou de situations palliatives avancées.

L'association de deux ou plusieurs produits répond à la nécessité d'améliorer l'efficacité du traitement en escomptant une additivité ou une synergie.

Il existe différentes règles empiriques d'association :

- utilisation de drogues à mécanismes d'action distincts, voire de familles biochimiques distinctes. Cette règle garantit la synergie. Il arrive parfois que le praticien associe au contraire deux drogues très voisines (exemple carboplatine et cisplatine). Dans ce cas, l'objectif est d'intensifier deux modes d'action voisins en contournant les spectres toxiques distincts des deux drogues ;
- utilisation de drogues à mécanismes de résistance cellulaire non croisés afin de contourner la chimiorésistance innée ou acquise des contingents tumoraux ;
- utilisation de drogues à spectre toxique non redondant, à toxicité limitante distincte.

Les associations sont limitées par les phénomènes de toxicité et par les problèmes d'interaction pharmacocinétique mal maîtrisés au-delà de quatre drogues.

Le développement des sciences pharmacocinétiques et de la qualité des essais cliniques de phase I permet maintenant de concevoir des associations sur des bases moins empiriques.

### INDICATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE PAR PATHOLOGIE

#### ● Cancer du sein

Les drogues les plus efficaces dans cette pathologie sont, dans l'ordre, les anthracyclines, les taxanes, le 5-FU et la vinorelbine. Beaucoup d'autres molécules y ont aussi leur indication : VP16, méthotrexate, cyclophosphamide, sels de platine.

Les anthracyclines (épirubicine ou adriamycine) sont les molécules de référence. La notion de maladie réfractaire ou non à cette classe médicamenteuse influe nettement sur le pronostic.

Dans les stratégies locales néoadjuvantes ou adjuvantes, les combinaisons les plus utilisées associent une anthracycline (adriamycine ou épirubicine), le cyclophosphamide plus ou moins le 5-FU : protocole AC, EC, FAC, FEC.

En première ligne métastatique, les mêmes associations sont utilisées, mais l'association anthracycline-taxane sera probablement le régime de demain.

En deuxième ligne thérapeutique et plus, les combinaisons sont validées soit par la littérature comme les protocoles FUN (5-FU et vinorelbine), CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et 5-FU) ou 3M (mitoxantrone, mitomycine C, méthotrexate), soit par des associations plus empiriques faisant parfois appel aux sels de platine dans certaines équipes.

#### ● Cancer du poumon non à petites cellules

L'association vinorelbine-cisplatine est actuellement considérée comme un standard dans cette pathologie, quelle que soit l'indication de la chimiothérapie (induction, adjuvant, métastatique).

L'alternative récente est l'association gemcitabine-cisplatine, avec une efficacité au moins équivalente.

D'autres catégories de cytotoxiques ont montré une efficacité dans cette maladie : VP16, taxanes, mitomycine C, agents alkylants, 5-FU.

#### ● Cancer du poumon à petites cellules

Le traitement de base, que la tumeur soit limitée au thorax ou métastatique, est une association de cisplatine et de VP16. Certaines équipes y associent également un agent alkylant et/ou une anthracycline pour gagner en synergie et en dose-intensité. En deuxième intention, des associations sel de platine et vinca-alcaloïdes sont assez souvent utilisées, mais le topotécane est en passe de devenir une alternative crédible, ainsi que le VP16 per os.

#### ● Cancer de la vessie

Pendant longtemps, le standard thérapeutique était le protocole MVAC (méthotrexate, adriamycine, cisplatine et vinblastine). Ce protocole est lourd et assez toxique sur le plan néphrologique.

Le protocole cisplatine-gemcitabine et les associations sel de platine-taxane sont maintenant utilisées aussi en première intention.

#### ● Cancer du rein

Hormis l'immunothérapie, les seules drogues ayant montré une efficacité, néanmoins très faible, sont les poisons du fuseau et certains antimétabolites. La chimiothérapie est en principe réalisée en monothérapie ou en association avec l'immunothérapie.

#### ● Adénocarcinome de l'ovaire, adénocarcinome de l'endomètre

Dans le cancer de l'ovaire, on utilise maintenant en première ligne thérapeutique l'association paclitaxel-cisplatine qui a démontré sa supériorité sur la combinaison cisplatine-cyclophosphamide en terme de survie. Les protocoles CAP ou CEP (cisplatine, cyclophosphamide et anthracycline) ont encore beaucoup d'adeptes.

Le carboplatine est dans cette pathologie un bon substitutif du cisplatine en cas de contre-indication à cette dernière drogue (d'ordre essentiellement néphrologique).

Le docétaxel, le topotécane, l'oxaliplatine, la gemcitabine et la vinorelbine ont leur place en deuxième ligne actuellement.

L'adénocarcinome de l'ovaire est une tumeur très chimiosensible globalement, répondant aussi bien aux agents alkylants qu'aux anthracyclines, à certains antimétabolites et aux poisons du fuseau dans leur ensemble. Cependant, à l'instar du cancer du sein pour les anthracyclines, dans le cancer de l'ovaire, la drogue de référence est le cisplatine. Elle est la molécule la plus déterminante dans l'amélioration du pronostic.

Dans l'adénocarcinome de l'endomètre, les mêmes molécules semblent très actives, avec cependant une efficacité moindre que dans l'ovaire. Par ailleurs, les drogues dites nouvelles n'ont pas encore leur place dans cette pathologie.

### ● Cancer du col de l'utérus

Il n'existe aucune association consensuelle dans cette pathologie réputée peu chimiosensible. Le cisplatine, le 5-FU et la bléomycine sont les drogues les plus actives. La vinorelbine, les taxanes et l'ifosfamide ont montré également une activité thérapeutique comme dans la plupart des tumeurs épidermoïdes.

### ● Tumeur testiculaire, autres tumeurs germinales

Le protocole BEP (bléomycine, VP16 et cisplatine) est le traitement de référence, mais de nombreuses équipes font maintenant un EP (sans bléomycine) en raison des effets pulmonaires délétères de la bléomycine.

Le protocole de rattrapage le plus usité est le VIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatine). L'actinomycine peut aussi être employée.

### ● Cancer de la prostate

La chimiothérapie est un traitement de seconde intention après hormonothérapie. Quelques drogues sont moyennement actives et parfois utilisées en association : cisplatine, 5-FU, adriamycine, cyclophosphamide.

### ● Cancer colorectal

En situation adjuvante ou en première ligne métastatique, l'association la plus utilisée actuellement est le FUFOL, association de 5-FU et d'acide folinique (modulateur de l'action du 5-FU). Ce régime est administré dans une grande diversité de schémas (hebdomadaire, par quinzaine, tous les mois, en chronomodulation). D'autres drogues telles que le méthotrexate à faibles doses ou la mitomycine C n'ont qu'une très faible activité démontrée.

Les deux drogues de seconde ligne sont récentes : oxaliplatine et CPT 11. Elles sont utilisées en monothérapie ou en association avec 5-FU ou FUFOL. L'oxaliplatine est déjà autorisé en première ligne.

### ● Cancer de l'estomac

Parmi les drogues les plus actives dans cette pathologie (avec cependant une chimiosensibilité intermédiaire), on retrouve les anthracyclines, les sels de platine, le 5-FU et le méthotrexate. L'un des protocoles les plus actifs, bien que très toxique, était jusqu'à une époque récente le FAMTX (adriamycine, méthotrexate, acide folinique et 5-FU). Les alternatives actuelles sont les traitements à base de sels de platine.

### ● Cancer du pancréas

Les drogues qui sont actives pour le cancer gastrique le sont également pour l'adénocarcinome du pancréas. Devant le pronostic sombre et la faible chimiosensibilité de ce cancer, les associations actuelles sont simplifiées de manière à préserver la qualité de vie du patient : association cisplatine et 5-FU, gemcitabine.

### ● Sarcome des parties molles

Le sarcome des parties molles présente une chimiosensibilité intermédiaire, variable selon les données histologiques initiales. Les anthracyclines (surtout adriamycine), les moutardes azotées, la dacarbazine et certains vinca-alcaloïdes sont les cytostatiques de référence. L'association adriamycine-ifosfamide est le traitement le moins toxique à efficacité égale en comparaison avec des associations plus anciennes avec plus de deux drogues (régime CYVADIC). L'ifosfamide à fortes doses est parfois utilisée en rattrapage, ainsi que le méthotrexate, dans cette pathologie.

### ● Ostéosarcome, sarcome d'Ewing

On retrouve un grand nombre de molécules actives ou utiles dans les sarcomes osseux, avec une constante meilleure chimiosensibilité en faveur de l'ostéosarcome : anthracyclines, cisplatine, méthotrexate à fortes doses, actinomycine D, mitomycine C, bléomycine, moutardes azotées, vinca-alcaloïdes. Dans l'ostéosarcome, le régime de référence utilisé en situation néoadjuvante et adjuvante est le régime T 10, qui reprend les drogues citées en schéma alterné complexe. Dans le sarcome d'Ewing, le protocole VAC (vincristine, adriamycine et cyclophosphamide) est le régime le plus universellement utilisé en première ligne thérapeutique.

### ● Cancers ORL

L'association cisplatine-5-FU n'a pas rencontré d'autres protocoles de chimiothérapie moins toxiques ou réellement plus efficaces en première intention. À l'instar du cancer du col de l'utérus, de nature épidermoïde comme les tumeurs ORL, le méthotrexate, la bléomycine, la vinorelbine et les taxanes sont également actifs.

### ● Mélanome malin

Le mélanome malin métastatique n'est pas un grand modèle de chimiosensibilité (hormis association chimio-immunothérapie). **La drogue de référence reste la dacarbazine.** Les autres produits utilisés sont les nitroso-urées dans leur ensemble, et surtout la fotémustine (très prometteuse), les vinca-alcaloïdes, la bléomycine et le cisplatine. En Europe, les protocoles à base de fotémustine, de dacarbazine et plus ou moins de vindésine sont régulièrement employés, alors que les Anglo-Saxons utilisent plus fréquemment le régime dit de Dartmouth, associant BCNU, dacarbazine et cisplatine plus ou moins tamoxifène.

### ● Tumeur cérébrale primitive

Seuls certains oligodendrogliomes peu différenciés sont réellement sensibles à la chimiothérapie. Les autres tumeurs cérébrales (hormis les tumeurs pédiatriques) ne voient pas leur pronostic modifié par la chimiothérapie.

Les drogues les plus fréquemment employées sont les nitroso-urées et les vinca-alcaloïdes.

### ● Lymphome non hodgkinien, lymphome de Hodgkin

Les tumeurs du système lymphatique sont dans leur ensemble extrêmement chimiosensibles, même en situation de rattrapage ou de troisième ligne thérapeutique, avec cependant des nuances en fonction de l'histologie initiale et du caractère plus ou moins agressif de la tumeur. Parmi les cytostatiques les plus sensibles, on retrouve les anthracyclines, la bléomycine, le cisplatine, les vinca-alcaloïdes, la dacarbazine et les moutardes à l'azote.

## ÉTUDE DE LA TOXICITÉ DES CYTOSTATIQUES SOUS L'ANGLE ANALYTIQUE

### ● Généralités

Par essence, l'agent antimitotique est potentiellement une molécule toxique. En effet, les molécules de chimiothérapie, en plus d'être des substances étrangères à l'organisme, avec tout ce que cela induit de potentiel (anaphylaxie, déplacements médicamenteux, toxiémie...), ont une pharmacodynamie au premier abord que l'on peut juger « grossière ». Après avoir été distribués dans les secteurs extravasculaires et vasculaires, ils pénètrent dans la cellule, le plus souvent sans mécanisme de transport spécifique, et s'attaquent aux structures fondamentales de l'architecture cellulaire (ADN, acide ribonucléique [ARN], système enzymatique, production des acides nucléiques, cytosquelette). Pour l'essentiel, leur mécanisme d'action n'est pas médié par des phénomènes de transduction biochimique retrouvés pour le médicament traditionnel.

Par ailleurs, le cytostatique n'est pas délivré de façon spécifique aux cellules tumorales. Son efficacité provient d'un différentiel d'activité entre cellules saines et tumorales. En effet, la division cellulaire est la cible de choix de l'ensemble des médicaments anticancéreux. Il paraît donc logique que les cellules cancéreuses, se divisant beaucoup plus rapidement, soit soumises de façon plus importante à l'action des cytostatiques. Cependant, l'action de la chimiothérapie sur les cellules saines, notamment celles à division rapide telles que les cellules du revêtement muqueux ou de l'hématopoïèse, n'est pas nulle et explique la toxicité des médicaments anticancéreux.

Les toxicités des cytostatiques sont complexes, nombreuses et de mécanisme diversifié.

Les types de toxicité peuvent être classés en différents sous-ensembles qui peuvent se recouper :

- toxicité aiguë : elle survient pendant l'administration de la drogue ou dans les 2 à 3 semaines maximum suivant l'administration. Elle est en principe potentiellement létale, réversible, non dose cumulée-dépendante mais corrélée à la dernière dose administrée ;

- toxicité chronique : elle peut survenir des semaines, des mois, voire des années après l'administration du produit. Il s'agit le plus souvent d'une toxicité spécifique d'organe, assez souvent létale et difficilement réversible (à l'exception de l'alopécie !), typiquement dose cumulée-dépendante et cependant difficilement prévisible ;

- toxicité générale : elle est observée avec presque tous les agents anticancéreux, d'intensité plus ou moins importante en fonction de l'agent



concerné. Les exemples types sont la toxicité muqueuse, les nausées et les vomissements, l'alopécie et la myélotoxicité ;

– toxicité spécifique : à l'inverse, c'est une toxicité concernant une drogue, voire un sous-groupe de molécules voisines, le plus souvent viscérale.

Les toxicités, qu'elles soient strictement biologiques (donc objectives) ou alors cliniques, font l'objet d'une classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en grades (de I à IV) en fonction de la gravité. Cette classification, quoique imparfaite, surtout en matière de toxicité clinique, répond à deux objectifs :

– pour le patient : évaluer la dangerosité de continuer un traitement selon les modalités antérieurement employées, éventuellement adapter ou modifier les protocoles de chimiothérapie ;

– pour la recherche clinique : évaluer de façon assez objective les toxicités des protocoles au sein d'essais thérapeutiques.

En guise d'espoir, on note sur les deux dernières décennies, avec l'apparition de drogues dites nouvelles, des spectres de toxicité plus étroits, l'exemple type étant la gemcitabine, produit récemment autorisé, pratiquement non toxique aux doses habituellement recommandées.

● Toxicités aiguës

**Toxicité hématologique centrale**

Elle concerne pratiquement tous les cytotoxiques sauf la bléomycine et le 5-FU (aux doses habituelles).

Elle est réversible, mais elle peut être prolongée ou létale. Le mécanisme de cette toxicité est l'atteinte au sein des tissus de l'hématopoïèse des cellules souches pluripotentes.

La profondeur de l'atteinte ainsi que l'atteinte préférentielle de telle ou telle lignée dépendent de la dose administrée et du type de produit administré.

Les toxicités concernant les lignées myéloïdes et mégacaryocytaires sont décrites selon les paramètres suivants :

- le grade OMS (profondeur de la toxicité) ;
- le moment de survenue maximale de la toxicité par rapport à l'administration du ou des produits, appelé également « nadir », par rapport à la date d'administration de la chimiothérapie ;
- le délai de récupération (en jours).

Chacun de ces paramètres a naturellement une signification pronostique.

L'atteinte des lignées myéloïdes est la plus fréquente. La leuconéutropénie induite par cette atteinte comporte un risque infectieux vital. Elle survient en général du septième jour au quinzième jour suivant la chimiothérapie et peut durer plus de 10 jours. Une neutropénie de grade IV (neutrophiles inférieurs à 500/mm<sup>3</sup>) conduit à un épisode fébrile potentiellement grave dans un cas sur quatre. Une neutropénie pendant plus de 5 jours est également une situation à risque.

Parmi les produits les plus neutropénisants, on retrouve les agents alkylants en général, le VP16, les agents intercalants, les taxanes et les sels de platine.

L'atteinte de la lignée lymphoïde est plus inconstante et n'entraîne pas de conséquence grave. Cependant, la baisse des lymphocytes circulants au quatrième jour est un excellent facteur prédictif de la leuconéutropénie dans les jours qui suivent.

Le traitement de l'aplasie fébrile est encore sujet à controverse en ce qui concerne le lieu de prise en charge initiale de la toxicité (maintien à domicile ou hospitalisation d'emblée).

Il paraît raisonnable cependant, dans la plupart des équipes de cancérologie, dans la situation d'une fièvre isolée, de proposer un traitement pour 7 jours par antibiotiques oraux à large spectre à domicile (avec par exemple amoxicilline et acide clavulanique, ou céphalosporine de troisième génération orale).

La situation de fièvre isolée correspond dans ce contexte à un patient compliant ne présentant pas d'altération hémodynamique ou de signe de choc, sans foyer clinique apparent (validé par le passage d'un médecin à domicile). Le sujet doit pouvoir prendre des antibiotiques oraux (pas de contre-indication à la voie orale, pas de troubles psychiatriques ou neurologiques), et ne doit pas habiter loin du centre où il est suivi.

Cette attitude thérapeutique a pour désavantage de ne pas permettre, dans tous les cas, l'identification bactérienne, dans la mesure où les prélèvements bactériens sont parfois difficiles à réaliser à domicile, cependant la documentation bactérienne ne concerne que 25 % des aplasies postchimiothérapie actuellement. Sur le plan strictement écologique, cette attitude est également contestable, car elle favorise l'émergence de résistances bactériennes en ville. Le principal avantage du maintien à domicile est l'amélioration de la qualité de vie chez ces patients fréquemment hospitalisés (chimiothérapie, complication de la maladie, transfusion...) et au pronostic le plus souvent incertain.

Si l'apyrexie complète n'est pas obtenue en 48 heures, et dans tous les autres cas sortant du cadre de la fièvre isolée, une attitude plus classique est nécessaire. On hospitalisera le patient en urgence, de préférence dans son centre de référence, pour prélèvement bactérien, double antibiothérapie empirique à large spectre et isolement. Les facteurs de croissance hématopoïétiques ne semblent pas avoir d'indication formelle en situation curative.

En situation préventive, après observation d'une neutropénie fébrile, le praticien a le choix entre deux stratégies de prévention pour la cure suivante : réduction de dose ou emploi de facteurs de croissance hématopoïétiques.

Le risque plaquettaire est beaucoup moins fréquent mais il n'est cependant pas théorique. Il survient généralement plus tardivement, au quinzième jour, et peut durer pendant 21 jours. Le risque hémorragique vital (essentiellement hémorragie cérébroméningée) survient à partir d'un taux de plaquette inférieur à 20 000/mm<sup>3</sup>.

Les agents responsables de thrombopénies sévères sont moins nombreux : sels de platine, nitroso-urées et mitomycine C.

La transfusion plaquettaire est recommandée pour un taux inférieur à 20 000/mm<sup>3</sup>, et également comme traitement de toute manifestation hémorragique d'une thrombopénie. Les anticoagulants (sauf situation de coagulation intravasculaire disséminée ou thrombose évolutive) doivent être arrêtés en dessous de 50 000/mm<sup>3</sup>. En pratique clinique, il n'existe pas de facteurs de stimulation de la production mégacaryocytaire, et le meilleur traitement préventif est la baisse de dose pour le cycle de chimiothérapie suivant.

**Tableau II. – Classes pharmacologiques des médicaments antiémétiques.**

Classes d'antiémétiques disponibles	
Neuroleptique dopaminergique	Chlorpromazine
Neuroleptique sérotoninergique	Métoclopramide, Dom-péridone
Anti-5 HT <sub>3</sub> (sétron)	Granisétron intraveineux, per os Ondansétron intraveineux, per os
Corticoïdes	Prednisolone, Prednisone, Méthylprednisone

Les vraies anémies arégénératives normochromes, parfois sévères, sont très rares. Le principal responsable en est le cisplatine. Le plus souvent, viennent se surajouter d'autres étiologies d'anémie (mécanisme inflammatoire, métastases médullaires). La transfusion de globules rouges en est le meilleur traitement. L'érythropoïétine est maintenant utilisée chez certains patients traités par sels de platine : elle réduirait le nombre de transfusions nécessaires.

**Nausées et vomissements**

C'est réellement la toxicité la plus mal vécue par le patient, largement responsable de la mauvaise réputation allouée à la chimiothérapie. L'avènement récent des anti-5 HT<sub>3</sub> a permis une révolution en ce domaine.

L'origine des nausées et vomissements est mixte : toxicité centrale médiée par différents neurorécepteurs (essentiellement sérotoninergiques) et atteinte de la muqueuse digestive.

Les nausées et vomissements concernent presque tous les cytostatiques, avec des différences d'intensité très importantes d'un produit à l'autre. Le cisplatine, la dacarbazine et les anthracyclines sont les produits les plus émétiants. En revanche, la bléomycine et les vinca-alcaloïdes sont peu émétiants (tableau II).

Il existe trois types de nausées et vomissements :

– anticipateurs : observés avant la cure de chimiothérapie, ils sont essentiellement anxigènes (apparentés par exemple à l'hypertension artérielle réactive à la blouse blanche). Ils sont activés par une odeur ou l'entrée dans l'hôpital par exemple. L'administration de benzodiazépines à demi-vie courte ou de neuroleptiques sérotoninergiques à faibles doses constitue le traitement ;

– précoces : apparaissant pendant la chimiothérapie et dans les 24 heures qui suivent. Ils sont contrôlés dans 95 % des cas par l'administration d'antiémétiques dopaminergiques, de corticoïdes intraveineux et d'anti-HT<sub>3</sub> injectable (ondansétron ou granisétron) ;

– retardés : ils apparaissent quelques jours et jusqu'à 2 semaines après la cure. Ils s'observent essentiellement avec les sels de platine. Le traitement fait appel à l'association d'antiémétique dopaminergique, de corticoïdes per os en cure courte et éventuellement d'ondansétron per os.

**Muqueuse**

La mucite peut se présenter comme un simple érythème muqueux ou une aphtose plus ou moins confluente selon la gravité.



La stomatite est la localisation première et préférentielle, mais l'atteinte peut concerner aussi l'ensemble du tube digestif, de la cavité buccale à l'anus.

L'atteinte muqueuse est souvent pérennisée par une infection fongique ou à Herpèsvirus.

Le traitement de base est le bain de bouche itératif avec mélange de bicarbonate à 14 ‰, d'antiseptique buccal et d'amphotéricine B orale. Les antiherpétiques intraveineux sont parfois associés en cas de persistance des lésions.

Le pronostic vital est parfois engagé si les mesures adéquates ne sont pas prises. Pour les mucites de grade IV (impossibilité de se nourrir en raison de la douleur), une réhydratation intraveineuse avec apport calorique doit être associée à une nutrition par sonde nasogastrique.

La morphine est le meilleur antalgique de la mucite sévère.

Le 5-FU, le méthotrexate et l'acétate d'elliptinium (par le biais d'un syndrome sec buccal) sont les principaux pourvoyeurs de l'atteinte muqueuse.

Tout patient sous chimiothérapie (quels que soient le ou les produits) doit réaliser à titre préventif des bains de bouche quotidiens.

**Toxicité digestive**

Les poisons du fuseau (taxanes et dérivées de la pervenche) favorisent le ralentissement du transit intestinal et parfois produisent des iléus réflexes transitoires par mécanisme de sidération neurovégétative.

Le CPT 11 est souvent responsable de terribles diarrhées retardées, de mécanisme typiquement exsudatif, nécessitant l'hospitalisation pour réhydratation intensive et administration d'antisécrotoires à fortes doses.

La plupart des cytostatiques sont capables de modifier la motricité digestive.

**Toxicité cardiaque**

Le 5-FU peut induire en cours d'administration un syndrome angoreux d'allure spastique, mais dont le mécanisme reste non démontré. On observe cet incident plus souvent chez le sujet déjà angoreux. La symptomatologie cède le plus souvent à l'arrêt de la perfusion de 5-FU. Le 5-FU sera contre-indiqué pour l'avenir.

Quelques chocs cardiogéniques mortels d'origine anaphylactique ont été décrits, essentiellement avec le VP16 et les taxanes.

Le 5-FU et le méthotrexate sont capables d'induire une péricardite exsudative, alors que le cyclophosphamide à fortes doses peut être responsable de myocardite fugace d'expression essentiellement électrophysiologique.

**Manifestation anaphylactique**

Elles peuvent apparaître avec tous les cytostatiques, mais sont plus fréquentes après administration de bléomycine, de VP16 ou de taxanes. Une prémédication basée sur de fortes doses de corticostéroïdes et des antihistaminiques H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> est préconisée avant l'administration de taxanes.

**Toxicité vésicale : cystite hémorragique**

Apparaissant autrefois dans les 5 jours suivant l'administration de cyclophosphamide ou d'ifosfamide (à des doses supérieures à 1 g/m<sup>2</sup>), elle

ne se voit plus aujourd'hui en raison de l'administration concomitante d'un antidote : le mesna.

**Toxicité de contact**

La plupart des molécules de chimiothérapie ont un potentiel irritant ou vésicant au contact des tissus. Les anthracyclines, certains dérivés de la pervenche, les sels de platine et la mitomycine sont parmi les agents les plus dangereux en ce domaine. Le risque est de deux ordres :

– extravasation lors de l'administration en raison de la déficience de la voie d'abord veineuse (périphérique ou centrale). Le risque de nécrose est important avec les produits les plus vésicants. L'une des meilleures préventions consiste à réaliser les perfusions à l'aide d'une voie sûre : la voie centrale (cathéter ou site implantable) est donc préconisée. Lorsque l'extravasation est avérée, il n'existe pas d'antidote réellement fiable. Il faut arrêter la perfusion et aspirer le contenu restant. Certaines équipes réalisent des injections de corticoïdes aux quatre coins de la zone supposée d'extravasation, ou de chlorure de sodium pour diluer le cytostatique extravasé. La surveillance ultérieure permettra d'indiquer le cas échéant des gestes chirurgicaux de réparation plastique ;

– lésions cutanées lors d'un contact accidentel (patient ou personnel soignant). Pour juger de la gravité de l'incident, il faut connaître le potentiel vésicant du produit incriminé. Le nettoyage à grande eau est préconisé.

**Toxicité neurologique centrale**

Une encéphalopathie réversible peut s'observer dans les 3 jours suivant l'administration d'ifosfamide à fortes doses ou de méthotrexate à fortes doses.

**Toxicité rénale**

Le cisplatine, produit à élimination rénale, administré sans précaution d'hydratation, entraîne dans les 8 jours une insuffisance rénale aiguë dont l'étiologie est une nécrose tubulaire aiguë. La meilleure prévention de ce type de toxicité est d'administrer le cisplatine en l'encadrant d'une préhydratation d'au moins 1,5 L de sérum en au moins 6 heures, et d'une posthydratation sur au moins 12 heures de 2 L de sérum. Le patient doit, dans les jours qui suivent, boire correctement.

L'ifosfamide induit également une tubulopathie d'intensité modérée et d'expression le plus souvent biologique (protéinurie, glycosurie, aminoacidurie, chlorurie).

La mitomycine C est capable d'induire des syndromes de type hémolytique et urémique, de pronostic en général réservé.

**Toxicité hépatique**

De nombreux cytostatiques induisent des modifications biologiques hépatiques.

Le méthotrexate à fortes doses (plus de 5 g/m<sup>2</sup>) peut entraîner en revanche des hépatites symptomatiques.

● **Toxicités retardées**

**Alopécie**

L'alopécie est toujours réversible à l'arrêt du traitement, sauf en cas d'irradiation céphalique concomitante à la chimiothérapie. Son intensité dépend du cytostatique en cause.

Tableau III. – Seuil de dose cumulée à ne pas dépasser.		
Agents	Seuil	Risque
Adriamycine	550 mg/m <sup>2</sup>	Cardiotoxicité
Épirubicine	900 mg/m <sup>2</sup>	Cardiotoxicité
Cisplatine	1 000 mg/m <sup>2</sup>	Insuffisance rénale chronique
Bléomycine	150 mg/m <sup>2</sup>	Fibrose pulmonaire

Les anthracyclines et les dérivés de la pervenche sont des alopéciantes forts, alors que la fôtémustine ou le thiotépa ne font pas tomber les cheveux.

L'utilisation du casque réfrigéré en cours d'administration des produits alopéciantes permettrait au moins de retarder la chute des cheveux. Son utilisation est mal tolérée dans un cas sur deux.

**Toxicité cardiaque chronique**

Les anthracyclines dans leur ensemble (avec la nuance de la mitoxantrone, beaucoup moins cardiotoxique) peuvent induire de façon très retardée une insuffisance cardiaque congestive grave. Son apparition est progressive et son développement lent.

Le meilleur traitement préventif consiste à ne pas dépasser les doses cumulées suivantes (tableau III) :

- adriamycine : 550 mg/m<sup>2</sup> (et 300 mg/m<sup>2</sup> si antécédent d'irradiation thoracique) ;
- épirubicine : 900 mg/m<sup>2</sup>.

Le **dexrazoxane**, nouvel agent protecteur, peut être administré en même temps que l'anthracycline. Il serait capable de doubler les seuils de la dose cumulée à ne pas dépasser.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque constituée est symptomatique : cardiotonique, diurétiques.

**Toxicité pulmonaire**

La bléomycine peut provoquer, de façon très retardée, une fibrose pulmonaire de physiopathologie controversée. Cette affection est sournoise dans son évolution et complètement irréversible une fois constituée. Le pronostic vital est menacé dans un cas sur deux. Le seul signe annonciateur est la baisse de la diffusion libre du monoxyde de carbone en exploration fonctionnelle respiratoire. Le seuil de la dose cumulée à ne pas dépasser est 300 mg/m<sup>2</sup>, sous peine de voir apparaître la symptomatologie pulmonaire. Le traitement est symptomatique : oxygénothérapie et corticoïdes.

La mitomycine C, le méthotrexate et certaines nitroso-urées induisent parfois de façon retardée des pneumopathies immunoallergiques de pronostic moins sombre.

**Toxicité neurologique**

Les taxanes, le cisplatine, l'oxaliplatine et les poisons du fuseau induisent des neuropathies sensitivomotrices des extrémités, et parfois une neuropathie végétative. L'administration de ces produits est en général arrêtée ou modulée lors de l'apparition de la symptomatologie neurologique. Ces neuropathies sont très partiellement réversibles sous vitaminothérapie B<sub>1</sub> B<sub>6</sub>.

Le cisplatine présente également un tropisme pour le nerf auditif. Tout patient sous cisplatine doit avoir un audiogramme de référence puis un suivi par audiogramme.

#### **Toxicité rénale**

Au-dessus d'une dose cumulée de 1 000 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine, une insuffisance rénale chronique progressive apparaît. Son mécanisme est glomérulaire. Elle est irréversible. En revanche, son degré de gravité ne nécessite que très rarement une dialyse de routine.

#### **Mutagenèse, stérilité**

La quasi-totalité des antimétabolites est potentiellement mutagène ou tératogène. La grossesse ou la procréation sont formellement déconseillées en période de chimiothérapie.

En revanche, chez la femme enceinte, certaines drogues à gros poids moléculaire ne passent pas la barrière placentaire. Les anthracyclines et les poisons du fuseau sont utilisés dans ce contexte. Il ne faut pas en revanche administrer les cytostatiques en période périnatale en raison du risque de passage à l'enfant lors de la délivrance.

La plupart des agents induisent également une stérilité en général réversible, se traduisant par une oligospermie. **Tout sujet masculin jeune doit actuellement pouvoir bénéficier, avant sa première cure de chimiothérapie, d'un prélèvement et d'une conservation de sperme.**

#### **Leucémogénèse**

L'utilisation de certains alkylants et du VP16 augmente le risque relatif de second cancer, essentiellement les leucémies et les syndromes myéloprolifératifs.

#### **Immunodépression, infection opportuniste**

La fludarabine, agent antimétabolite indiqué essentiellement dans les syndromes myéloprolifératifs chroniques, fait baisser le taux des lymphocytes CD4 de façon itérative, induisant ainsi un syndrome d'immunodéficience acquise réversible, cependant rarement symptomatique.

Par ailleurs, l'ensemble des drogues à caractère myélotoxique administrées à doses habituelles induisent également des lymphopénies itératives. Il n'est donc pas rare de constater certaines infections

opportunistes classiques (aspergillose, pneumocystose, toxoplasmose cérébrale, candidose systémique) chez le sujet grandement prétraité.

Dans les situations d'intensification thérapeutique avec ou sans support hématologique, ainsi que dans les traitements d'induction des leucémies aiguës, les aplasies sont très prolongées et peuvent donner lieu aux infections opportunistes ou virales (Herpèsvirus, Cytomégalovirus).

#### **CONCLUSION**

La durée d'administration des protocoles de chimiothérapie a tendance à se réduire car les modalités d'administration des drogues les plus récemment apparues se simplifient. Par conséquent, les périodes d'intercure à domicile sont plus longues. Le médecin généraliste a donc un rôle privilégié dans le suivi du patient et des effets secondaires des traitements. Il peut alerter en cas de toxicité. Il est le relais indispensable de proximité pour des patients dont le maintien à domicile, lorsqu'il est possible, constitue un élément essentiel de préservation de la qualité de vie.

*David Coeffic : Praticien hospitalier.*

*Eric-Charles Antoine : Chef de clinique-assistant.*

*David Khayat : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.*

*Service de cancérologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : D Coeffic, EC Antoine et D Khayat. Chimiothérapie antitumorale.*

*Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0140, 1998, 7 p*

#### **R É F É R E N C E S**

[1] Khayat D, Waxman J, Antoine EC. Cancer chemotherapy treatment protocols. Blackwell and Science, 1998

[2] De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and practice of oncology. Philadelphia : JB Lippincott, 1996

[3] Khayat D, Rixe O. Chimiothérapie anticancéreuse, protocoles et traitements des effets secondaires. Arnette, 1994

# DÉPISTAGES ET PRÉVENTIONS UTILES EN CANCÉROLOGIE

M GOZY, EC ANTOINE, G AUCLERC, D NIZRI, D KHAYAT

**L**e cancer représente dans nos pays industrialisés la première cause de mortalité. Il faut bien se rendre à l'évidence que les efforts thérapeutiques déployés jusqu'à présent n'ont pas enrayer cette progression. Les causes sont multiples mais on peut incriminer l'augmentation de la durée de vie, l'exposition au tabac et certaines habitudes alimentaires. Beaucoup d'espoirs reposent donc sur le dépistage et la prévention. Nous verrons dans cet article que tous les cancers ne s'y prêtent pas et que pour être conduites avec succès ces démarches requièrent l'engagement des pouvoirs publics, des personnels médicaux et surtout de la population. Enfin nous envisagerons la possibilité que la chimioprévention devienne l'une des armes thérapeutiques de l'avenir.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Les principaux moyens thérapeutiques mis en œuvre dans la lutte contre le cancer n'ont pas réussi, hormis pour certaines localisations rares, à faire reculer ce fléau. Les cancers sont devenus la première cause de mortalité aux États-Unis devançant ces dernières années les maladies cardiovasculaires. En France, nous retrouvons cette situation chez les hommes. Cinq pays d'Europe du Nord : la Suède, le Danemark, la Finlande, la Norvège et l'Islande ont estimé, qu'en 2005, la mortalité par cancer augmenterait de 23 % en l'absence d'intervention. En revanche le dépistage et la prévention pourraient réduire de près de 40 % l'incidence pour certaines localisations. Le programme « l'Europe contre le cancer » qui a été initié en 1985 préconise des mesures de prévention primaire : suppression du tabagisme, réduction de la consommation d'alcool, consommation de fruits, de légumes et céréales, modification de l'exposition au soleil. On le voit, beaucoup d'espoirs sont suscités par la prévention secondaire ou dépistage mais ces programmes doivent être conduits de façon rigoureuse pour pouvoir induire une diminution d'incidence et de mortalité.

Après avoir exposé la méthodologie et les outils nécessaires à de telles actions, nous envisagerons les types de cancers pouvant se prêter au dépistage et à la prévention. Enfin nous approfondirons la notion d'utilité en terme de dépistage et nous poserons la question de savoir si la prévention peut devenir un traitement des cancers.

## COÛT DES CANCERS

Les maladies chroniques comme le cancer occupent dans nos sociétés une place prépondérante. La disparition des maladies infectieuses, le vieillissement des populations et les changements des habitudes de vie en sont les principales causes.

Les études sur les coûts médicaux montrent qu'un tiers des ressources affectées par habitant est dépensé dans les derniers mois de sa vie. Tous ces facteurs associés montrent que la part des dépenses de santé ne cessera de croître dans les années 2000. Aux États-Unis, le coût direct du cancer a été estimé en 1990 à 104 milliards de dollars (35 milliards de dépenses médicales, 12 milliards par diminution de productivité des patients, 57 milliards par décès).

La communauté médicale et les pouvoirs publics sont interpellés par une équation de plus en plus difficile à élaborer, entre un coût de la maladie en augmentation constante et des ressources qui ne suivent pas le même rythme. Traiter le cancer dans sa phase débutante et recourir au dépistage et à la prévention représentent l'alternative des années à venir.

## CRITÈRES NÉCESSAIRES POUR LE DÉPISTAGE DES CANCERS

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le dépistage constitue l'un des domaines de l'épidémiologie d'intervention et s'intègre dans les actions de prévention secondaire (tableau I).

Il s'agit d'une intervention consistant à séparer dans une population apparemment en bonne santé et au moyen d'un test simple, les personnes probablement atteintes d'un cancer (ou d'une lésion précancéreuse) des personnes probablement exemptes. Comme on le définit, le dépistage n'a donc pas pour objectif de poser un diagnostic mais de proposer aux personnes positives, une série d'examens complémentaires diagnostiques et thérapeutiques. Les résultats se jugent sur la diminution de la mortalité ou de l'incidence. Nous le verrons, le dépistage est une expérience difficile qui nécessite une méthodologie rigoureuse ainsi que le respect de contraintes techniques, sociologiques, éthiques et économiques. Plusieurs critères doivent être examinés avant de se lancer dans une campagne de dépistage.

Tableau I. – Prévention primaire, secondaire et tertiaire.

### Prévention primaire

Tous les actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population en réduisant le risque d'apparition des nouveaux cas

### Prévention secondaire

Tous les actes destinés à diminuer la prévalence d'une maladie dans une population en réduisant l'évolution et la durée

### Prévention tertiaire

Tous les actes destinés à diminuer la prévalence des incapacités chroniques dans une population en réduisant au minimum les invalidités fonctionnelles consécutives à la maladie

### ● Critères liés au cancer

L'OMS a défini pour le cancer à dépister des principes à respecter : le cancer doit représenter une menace grave pour la santé publique par sa fréquence et/ou sa gravité. Il est de plus nécessaire de disposer de moyens diagnostiques et thérapeutiques efficaces et acceptables au stade précoce de la maladie. Enfin, il faut qu'il soit décelable pendant sa phase de latence ou au début de sa phase clinique. Cela signifie que les chances de guérison sont meilleures au stade précoce de la maladie. Nous pourrions ajouter qu'il est nécessaire que la population soit sensibilisée à la gravité du cancer dépisté.

### ● Critères liés au test de dépistage

Le test de dépistage proposé doit posséder de nombreuses qualités. Il doit être simple d'utilisation, non dangereux, reproductible chez la même personne et entre les observateurs. L'utilisation du test repose sur le volontariat, seule garantie d'un taux de participation élevé. Enfin, il faut que son coût soit modéré et que sa validité soit reconnue. On caractérise un test de dépistage par sa sensibilité, sa spécificité et sa valeur prédictive (tableau II).



Tableau II. – Indicateurs d'un test de dépistage.

Test positif	Malades VP (vrais positifs)	Non malades FP (faux positifs)	Total ligne VP + FP
Test négatif	FN (faux négatifs)	VN (vrais négatifs)	FN + VN
Total colonne	VP + FN	FP + VN	VP + FP + FN + VN (total de la population)

$$\frac{VP}{VP + FN} \times 100 = \textbf{sensibilité} \text{ ( en \% )}$$

C'est la proportion de tests positifs chez les personnes malades

$$\frac{VN}{VN + FP} \times 100 = \textbf{spécificité} \text{ ( en \% )}$$

C'est la proportion de tests négatifs chez les sujets sains

$$\frac{VP}{VN + FP} \times 100 = \textbf{valeur prédictive positive (VPP)} \text{ ( en \% )}$$

C'est la proportion de sujets vraiment atteints parmi les positifs du test

$$\frac{VN}{VN + FN} \times 100 = \textbf{valeur prédictive négative (VPN)} \text{ ( en \% )}$$

C'est la proportion de sujets vraiment indemnes parmi les négatifs au test

Avant de lancer une campagne de dépistage, on doit s'interroger sur le nombre potentiel de tests positifs et parmi ceux-ci sur le nombre de faux positifs. La proportion de malades parmi les sujets positifs est la valeur prédictive positive (VPP) et inversement la proportion de sujets sains parmi les sujets négatifs est la valeur prédictive négative (VPN). On conçoit aisément que les valeurs prédictives dépendent du nombre de cancers dans la population, c'est-à-dire de la prévalence dans la population dépistée. Plus la prévalence est élevée, plus la VPP est forte. L'effet de la prévalence sur les performances d'un test justifie la nécessité de cibler le dépistage sur des populations à risque élevé (souvent repéré par des limites d'âge) comme par exemple le dépistage du cancer du sein chez les femmes de plus de 50 ans.

● **Efficacité et efficience du dépistage**

Contrairement aux actions thérapeutiques, le dépistage a une obligation de résultats. On ne peut pas mener des actions de grandes envergures, coûteuses pour la société, sans espoir de diminuer la mortalité ou l'incidence du cancer considéré. L'évidence de l'efficacité doit être démontrée au mieux par des essais cliniques contrôlés ou à défaut, par un faisceau d'arguments convaincants (études de cas-témoins, tendances temporelles, comparaisons géographiques).

**Actuellement, seuls les dépistages de masse du cancer du sein et du col de l'utérus ont montré une diminution de la mortalité.** Pour le sein, l'efficacité de la mammographie de dépistage a été démontrée par des essais contrôlés. Dans le groupe « dépistage », on a assisté à une diminution de 30 % de la mortalité chez les femmes de 50 à 69 ans <sup>[1], [9]</sup>.

Pour le cancer du col de l'utérus, il existe des faisceaux d'arguments concordants (existence d'une dysplasie préalable au cancer, autres facteurs de risques) qui ont permis de lancer les campagnes de dépistage obtenant des réductions d'incidence et de mortalité de l'ordre de 90 % <sup>[2]</sup>.

Depuis la publication des travaux de Kind et al, on a introduit aussi bien dans les actions thérapeutiques que pour les situations de dépistage, la notion du

prolongement de la vie ainsi que celle de la qualité de vie <sup>[3]</sup>. Le concept de cette analyse est le QALY (*quality adjusted life year*), défini comme le nombre d'années de vie en parfaite santé. Ce qui revient à associer le nombre d'années de vie gagnées à un coefficient de qualité (≤ 1). En cancérologie, les paramètres les plus souvent pris en compte sont l'état physique, la capacité à se livrer à une activité professionnelle, la permanence d'un traitement, les séquelles psychologiques, etc. Les résultats des évaluations économiques sont quelques fois exprimés en coût par année de vie sauvée ou coût par QALY ou encore coût par cancer évité.

● **Rapport coût/bénéfice**

En pratique, on compare le plus souvent les résultats d'un dépistage organisé à une situation sans dépistage. Mais à l'échelle d'une campagne de dépistage il faut tenir compte du décalage temporel entre les coûts immédiats (coûts médicaux directs, les coûts indirects, les coûts intangibles) et les coûts médicaux évités.

● **Coûts médicaux directs**

Il s'agit des charges liées à la mise en place et au fonctionnement du programme de dépistage.

● **Coûts indirects**

Ce sont les conséquences induites par le programme de dépistage comme l'absence au travail, le transport et le temps passé par chaque personne pour effectuer son dépistage. Il est souvent difficile de les quantifier.

● **Coûts intangibles**

Ils représentent les conséquences sociales ou psychologiques induites par le dépistage. Il s'agit de l'anxiété générée par l'attente des résultats, du danger ou de la douleur provoqués par les examens complémentaires chez les faux positifs.

Les coûts intangibles peuvent être appréciés par des questionnaires de qualité de vie, mais leur nature subjective rend leur monétarisation aléatoire si bien qu'ils ne sont pas pris en compte le plus souvent dans l'évaluation économique du dépistage.

● **Coûts médicaux évités**

C'est la résultante espérée du dépistage des lésions précancéreuses ou des cancers débutants. L'effet se mesure par la diminution du nombre de cancers incidents ou du nombre de cancers précoces dépistés. Les études pilotes permettent d'estimer ce gain avant de se lancer dans un dépistage à grande échelle. Par exemple, en France, ce type d'analyse a estimé que le dépistage du cancer du col tous les 3 ans coûterait 773 millions de francs et permettrait de réduire la mortalité de 910 décès par an, soit 850 000 francs par décès évité ou année de vie gagnée.

● **Organisation et suivi du dépistage**

Ces deux critères sont fondamentaux pour bien conduire une campagne de dépistage. Une perte d'efficacité peut survenir en cas d'insuffisance de couverture de la population cible, un défaut des pratiques médicales ou par un suivi insuffisant. Il est important d'assurer une formation des acteurs de santé en ce qui concerne les modalités pratiques du dépistage et sur les suites à donner en cas de test positif (orientation des patients vers des centres de diagnostics et de traitements). Cette assurance de qualité est gérée par une structure de coordination et de suivi. Il lui faut assurer un contrôle de qualité de la performance médicale (exemple : double lecture des mammographies), des techniques (exemple : contrôle du taux d'irradiation des mammographes et qualité des films) et de l'organisation de la campagne elle-même ; le but étant de diminuer le nombre de faux positifs, source d'examens inutiles et donc de surcoût. En plus des actions définies plus haut, elle se charge du recueil des données et de la circulation des informations entre les partenaires.

● **Causes d'échecs possibles**

Les causes sont nombreuses. Il peut s'agir d'une insuffisance de participation des populations cibles qui doit être d'au moins 60 %. Par exemple, alors que le frottis constitue un excellent test de dépistage et que son nombre par année est élevé, on note une augmentation globale de l'incidence du cancer du col en Angleterre. L'explication tient en partie au manque de fréquentation des jeunes femmes aux campagnes de dépistage. Il peut s'agir aussi d'un manque de sensibilité du test lui-même ou en cas de bonne sensibilité d'un manque de régularité dans sa réalisation. Enfin il peut s'agir d'un défaut de prise en charge des anomalies découvertes.

● **Dépistage de masse ou dépistage individuel**

La comparaison dans les pays nordiques (Finlande, Suède, Norvège, Danemark, Islande) entre un dépistage individuel à la demande et un dépistage de masse organisé a montré une plus grande réduction de la mortalité due au cancer du col utérin chez les femmes de plus de 50 ans avec le dépistage organisé. On met souvent en opposition le dépistage de masse et le dépistage individuel prescrit à la demande où tout est fait pour parvenir au diagnostic. Grâce au dépistage de masse, il est possible de connaître constamment les résultats et suivre les progrès accomplis. Mais il n'est pas certain qu'il puisse toucher les personnes qui échappaient déjà au dépistage comme par exemple les femmes de bas niveau socioéconomique pour les campagnes contre le cancer du sein. D'un autre côté il faut tenir compte de la situation actuelle du

dépistage individuel effectué par les médecins traitants ou les spécialistes d'organes, qui a produit suffisamment de bons résultats, même s'ils sont difficilement évaluables. N'avons-nous pas en tête la polémique sur l'âge des femmes qui pourraient bénéficier d'une mammographie ou celui de la fréquence des frottis ? **Il faut donc concevoir qu'une campagne de masse n'a d'intérêt que si elle ne stérilise pas la surveillance individuelle.**

CANCER DU SEIN

Situation épidémiologique et politiques de prévention

Le cancer du sein est à l'échelle mondiale le cancer le plus fréquent chez la femme, avec environ 700 000 nouveaux cas par an et plus de 300 000 décès annuels. Son incidence augmente dans tous les pays. En Europe, il existe un gradient nord-sud, avec des incidences beaucoup plus élevées dans le nord (pays scandinaves et Royaume-Uni). En France, le cancer du sein est responsable d'environ 11 000 décès annuels pour 30 000 cas incidents. Nous l'avons vu, **la mammographie tous les 2 ou 3 ans permet de réduire la mortalité de 30 % chez les femmes de 50 à 69 ans** [1, 9].

Apports des expériences de dépistage

L'essai randomisé suédois ayant enrôlé 282 777 femmes de 40 à 77 ans avec un suivi entre 5 et 13 ans montre que la mammographie tous les 2 ans induit une diminution de la mortalité uniquement dans les tranches d'âge 50-59 ans et 60-69 ans [9].

En revanche, l'étude randomisée américaine ayant recours à une mammographie annuelle chez 31 000 femmes âgées de 40 à 60 ans montre une diminution de la mortalité de 25 % dans la tranche d'âge 40-49 ans à 10 ans du dépistage. Ce bénéfice reste significatif à 20 ans. Elle confirme par ailleurs le bien-fondé du dépistage pour les femmes de 50 à 69 ans [8].

Option française en matière de dépistage

En France, le cancer du sein est découvert dans 85 % des cas par autopalpation, à un stade considéré comme avancé, c'est-à-dire au-delà de 2 cm. C'est ainsi que dès 1988, quelques opérations pilotes départementales ont débuté. En 1993, le ministre de la Santé a décidé d'étendre progressivement le dépistage à l'ensemble du pays et un Comité national de pilotage de dépistage (CNP) a été créé au sein du ministère de la Santé (Journal officiel du 15 Juin 1994).

Les modalités du programme de dépistage sont inscrites dans un cahier des charges : l'unité géographique est le département. Le dépistage s'adresse à toutes les femmes de 50 à 69 ans. La méthode de dépistage utilise la mammographie selon une seule incidence oblique externe. L'intervalle entre deux mammographies est de 3 ans. En 1997, 20 départements développent un programme de dépistage systématique. Ce programme s'adresse à une population de 1 700 000 femmes soit à peu près un tiers de la population féminine de 50 à 69 ans. Les indicateurs d'évaluation du programme sont ceux reconnus par le programme « Europe contre le cancer » (tableau III).

Tableau III. – Dépistage du cancer du sein. Indicateurs et valeurs de référence.

Indicateurs de qualité (première mammographie)	Référence
Taux de participation	> 60 %
Taux de tests positifs	7 %
Valeur prédictive positive du test	10 %
Taux des biopsies	< 1,5 %
Valeur prédictive positive des biopsies	> 50 %
Taux de détection des cancers	> 0,5 %
Taux de détection invasifs ≤ 10 mm	> 25 %
Taux des cancers d'intervalle (à 12 mois)	< 0,6 %

Tableau IV. – Bénéfice du dépistage de masse des cancers du sein.

	1 000 femmes
7,8 % feront un cancer du sein au cours de leur vie	78
45 % des cancers sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans	35
40 % des femmes atteintes mourront de leur cancer	14
60 % de participation au dépistage	8,4
30 % de réduction de la mortalité grâce au dépistage	2,5

Les taux de participation pour la première mammographie atteignent en France pour les meilleurs programmes 53 %. À 3 ans, c'est-à-dire après la première campagne, ces taux tombent à 26 % en moyenne (11 à 42 %). Cependant, en comptant les femmes ayant recours au dépistage individuel, on estime que le taux dépasserait 60 % dans beaucoup de départements.

Système français et autres

Après 9 ans d'application, les résultats du programme de masse sont à la hauteur des normes européennes, si bien que le dépistage organisé devrait s'étendre à tout le territoire en l'an 2000. La polémique cependant reste vive sur l'âge du début du dépistage depuis les dernières publications faisant état du bénéfice de la mammographie annuelle pour les femmes de 40 à 49 ans. De même, la fréquence triennale semble insuffisante par rapport aux études suédoises où le dépistage biennal est appliqué à l'ensemble de la population (tableau IV). Les négociations avec les caisses sont toujours en cours sur le nombre de clichés nécessaires. Doit-il y avoir deux incidences comme le préconisent beaucoup de radiologues ou une seule incidence oblique externe comme le pensent les caisses d'assurance maladie ?

Prévention et chimioprévention du cancer du sein

L'incidence du cancer du sein augmente de 1 % par an dans le monde occidental. Malheureusement, 40 % des patientes présentant un cancer du sein vont mourir de leur maladie. Si on estime que 25 000 cancers du sein sont diagnostiqués tous les ans en France et que chaque cancer évolue pendant environ 8 ans avant d'être radiologiquement perceptible, on peut estimer qu'il existe constamment 200 000 cancers du sein infraradiologiques. Les facteurs de risques sont connus.

- Facteurs de risques du cancer du sein
- ✓ Âge.
  - ✓ Antécédents familiaux de cancer du sein.
  - ✓ Antécédent personnel de cancer du sein (risque multiplié par 3 à 5).
  - ✓ Ménarchies longues (règles précoces, ménopauses tardives).
  - ✓ Première grossesse après 30 ans.
  - ✓ Certaines mastopathies hyperplasiques.

De nombreux essais randomisés ont montré dans ces cas une diminution de 40 % du risque grâce à la prescription du tamoxifène.

Trois essais (américain, britannique, italien) thérapeutiques de prévention basés sur la prise de tamoxifène ont donc débuté. Les résultats seront publiés dans les années à venir. En France, pour de nombreuses raisons, un tel essai ne sera pas conduit (absence de réflexion de fond sur l'éthique de la prévention primaire en cancérologie, problèmes de responsabilités médico-légales non résolus, choix du tamoxifène et critères de définition de la population cible).

DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

De nombreuses études réalisées dans le monde ont montré que le dépistage du cancer du col de l'utérus par le frottis était remarquablement efficace. Un dépistage qui commencerait à 25 ans, à condition d'une participation de 100 % des femmes, selon un rythme annuel, s'accompagnerait d'une diminution de l'incidence cumulative de 93,5 %. Si ce dépistage était triennal, la diminution de l'incidence serait de 90,8 %. Il est vrai que le frottis annuel dès les premiers rapports sexuels est certainement le plus efficace des tests, mais il a comme inconvénient d'une part d'avoir des coûts très élevés, et d'autre part d'augmenter les effets délétères par augmentation du nombre de faux positifs. En France, le fait de recourir au dépistage annuel, à condition d'une participation de 100 %, provoquerait un surcoût de 1 439 millions de francs pour éviter 20 décès de plus. Le coût moyen par décès serait de 2,38 millions de francs, alors qu'il ne serait que de 0,85 million pour un frottis triennal. L'efficacité du dépistage annuel par rapport au triennal serait à peine améliorée de 2 %. En poursuivant les calculs et en considérant d'une part l'épidémiologie française (rareté des cancers du col avant 25 ans) et d'autre part les coûts (coût de la consultation, coûts du suivi des frottis pathologiques, faux positifs, coût des traitements des lésions qui régressent spontanément...), 500 millions de francs seraient nécessaires pour éviter deux décès supplémentaires avec un dépistage annuel plutôt que triennal [7].

En France, l'effort du dépistage doit porter sur la couverture de la population cible plutôt que sur la fréquence du dépistage. Un tiers des femmes de 25 à 65 ans n'ont pas ou trop irrégulièrement de frottis alors que la majorité d'entre elles ont des frottis trop rapprochés. La mise en place d'un dépistage organisé dans le cadre des structures existantes



comme il a été instauré pour le cancer du sein entraînerait un coût de 150 millions de francs par an. Parallèlement cette structure permettrait de diminuer de plus de 500 millions de francs le taux de remboursement actuel. Ce qui donne une économie de l'ordre de 350 millions de francs par an avec une meilleure efficacité du dépistage.

DÉPISTAGE ET PRÉVENTION  
DU CANCER DU COLON

Le cancer colorectal est, par ordre de fréquence dans le monde, le quatrième cancer pour les deux sexes confondus. Il se situe après le cancer du poumon et de l'estomac chez l'homme et après le cancer du sein et du col utérin chez la femme. Son pronostic reste mauvais, avec un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 40 % en Europe malgré les progrès thérapeutiques récents.

**Les polypes adénomateux de plus de 1 cm de diamètre constituent les vraies lésions précancéreuses :** un quart à un tiers deviennent des cancers. En revanche, le risque est faible pour les adénomes inférieurs à 1 cm de diamètre (2 à 3 % de risque). La recherche de saignement occulte fécal constitue le moyen le plus simple pour effectuer un dépistage des cancers colorectaux. La coloscopie et le lavement baryté qui sont au demeurant de bons examens diagnostiques ne peuvent être proposés directement pour un dépistage parce qu'ils sont trop contraignants et que leur coût à cette échelle serait prohibitif. La rectoscopie ou la sigmoïdoscopie pourraient constituer une bonne alternative puisqu'il n'y a pas besoin d'une préparation digestive importante et que plus de la moitié des cancers colorectaux touchent le rectosigmoïde. Malheureusement, l'adhésion de la population à ce genre d'examen est encore loin d'être acquise. La recherche d'un saignement occulte a donc été proposée comme test de sélection. En moyenne, la recherche est positive chez 2 % des sujets de plus de 45 ans, ce qui est le reflet de l'incidence de la pathologie. D'autres tests de recherche de saignements occultes existent. Certains ont proposé l'association d'un test plus sensible mais moins spécifique (Hémocult® Sensa) confirmé par un autre test immunologique (Hémoselect®). Mais cette méthode paraît inadaptée au dépistage de masse en raison des conditions difficiles de prélèvement et de son coût.

● **Participation et acceptation du test**

La participation dans les pays nordiques après une sollicitation par envoi postal du test est de 65 % alors qu'il est de 20 % en France. En France, l'intervention du médecin généraliste qui propose le test montre que 85 % des tests remis sont effectués, et le score de participation s'améliore au fil des années, à l'inverse des pays nordiques où les reconvoctions sont postées.

● **Résultats du dépistage chez les volontaires (tableau V)**

Les études randomisées de Mandel et al, ainsi que celle de Winawer et al, confirment les résultats des études de cas témoins. Il est possible, grâce au dépistage, de réduire de 30 % environ la mortalité. Cependant, il faut examiner plus attentivement ces résultats. Dans l'étude de Mandel et al, le test était

Tableau V. – Études d'évaluation de l'efficacité du dépistage par endoscopie ou Hémocult® sur la mortalité par cancer colorectal.

Auteurs	Type d'études	Moyens de dépistage	Acceptabilité	Diminution de la mortalité
Mandel <sup>[5]</sup>	randomisée	H réhydraté annuel	volontaires	33 %
Winawer <sup>[10]</sup>	randomisée	H + S	volontaires	43 %
Kronborg <sup>[4]</sup>	randomisée	H tous les 2 ans	67 %	21 %

S : sigmoïdoscopie ; H : Hémocult®.

**Test Hémocult®**

*Le test est constitué d'un papier réactif imprégné de guaiac, situé dans une plaquette en carton. Au moyen d'une spatule, le sujet étale sur le disque de papier un petit fragment de selles fraîchement émises. On propose de faire deux prélèvements en deux endroits différents de la selle et de faire le test sur trois selles consécutives (il existe un cadre pour chaque prélèvement). Les plaquettes sont conservées à la température ambiante et envoyées le plus rapidement possible au centre de lecture. En France, aucun régime n'est prescrit avant le test. Il est possible de se laver les dents sans risque de faux positifs mais on recommande de pas absorber de vitamine C ou d'aspirine. Le test est lu sans réhydratation (risque de faux positifs). La révélation se fait par adjonction de quelques gouttes d'une solution alcoolique d'eau oxygénée. Une réaction positive se traduit par une coloration bleue apparaissant en moins de 60 secondes. La lecture est instantanée car la coloration disparaît rapidement, ce qui rend impossible les contrôles de qualité a posteriori.*

réhydraté, ce qui donnait un test positif dans 10 % des cas au lieu des environ 2 % attendus. Le nombre de coloscopies de contrôle a été important, ce qui a fait dire que le véritable dépistage se faisait par cet examen. De façon générale, de nombreux biais limitent la portée de ces études s'adressant à des volontaires car il s'agit souvent d'une population à bas risque, soucieuse de sa santé. L'étude danoise de Kronborg, avec un suivi de 10 ans pour une population de 61 933 personnes, montre une réduction de la mortalité dans le groupe dépisté. La différence en survie s'explique par le pourcentage plus important de cancer Dukes A dans le bras dépisté. Les résultats de l'étude française seront disponibles dans 2 ans. Par ailleurs, des études sont en cours pour tester l'association de l'Hémocult® avec la rectosigmoïdoscopie.

● **Peut-on pour autant parler de dépistage dans le cancer colorectal ?**

Pour les Américains notamment, il n'est pas prouvé que le dépistage tel qu'il est présenté dans ces études engendre réellement une baisse de mortalité. Les échantillonnages restent imparfaits : volontaires dans certaines études, personnes d'univers géographiques différents pour d'autres. On le sait, le cancer colorectal reste longtemps asymptomatique, ce qui, tout en constituant un bon critère pour être dépisté, peut faire pencher faussement la balance en faveur d'un bénéfice d'une campagne de dépistage. La survie comptabilisée dès le diagnostic peut être artificiellement allongée. Le dépistage idéal serait celui des polypes, ce que ne fait pas l'Hémocult®. La coloscopie, seul examen efficace, ne peut pas pour autant être proposée systématiquement car elle est trop onéreuse (coût direct de l'examen, par la préparation et la journée d'arrêt de travail) et comporte un risque de perforation de 1/1 000 ainsi qu'un risque lié à l'anesthésie. En Europe, seule l'Allemagne propose

annuellement à la population de plus de 40 ans, depuis 1977, un Hémocult® et un toucher rectal (TR). Les autres pays ne recommandent pas encore de politique nationale, en attendant les résultats d'autres études randomisées.

● **En attendant le dépistage de masse, il faut proposer un dépistage aux personnes considérées à risque**

**Pathologies ou prédispositions héréditaires engendrant un cancer colorectal**

- ✓ Polypose rectocolique familiale.
- ✓ Familles atteintes sans polypose (syndromes de Lynch I et Lynch II).
- ✓ Antécédent de cancer colique familial sporadique.
- ✓ Femmes ayant un cancer de l'ovaire, du corps de l'utérus, du sein avant 45 ans.
- ✓ Antécédent personnel d'adénome.
- ✓ Antécédent personnel de cancer colique (cancer métachrone).
- ✓ Rectocolique hémorragique et maladie de Crohn (risque controversé).

● **Prévention primaire du cancer colorectal**

D'après les données de l'épidémiologie descriptive et analytique, un groupe d'experts américains a défini certaines règles alimentaires préventives. La consommation de graisses doit être basse, n'excédant pas 20 % de la ration calorique. Il faut diminuer le plus possible les graisses animales au profit des graisses végétales. Les repas doivent être équilibrés et comporter des fruits, des légumes, des graines céréalières et du pain. La ration



quotidienne de fibres doit être d'au moins 25 g/j. Bien sûr, il faut combattre l'excès pondéral et ne pas fumer tout en préservant une activité physique.

## DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

Son incidence dans la population est élevée et il reste longtemps localisé à la prostate permettant un traitement locorégional. Nous avons de plus les moyens d'un diagnostic précoce par le recours au TR, l'échographie prostatique et le dosage du PSA (antigène prostatique spécifique). Cependant, nous allons le voir, alors que les campagnes de dépistage de masse n'ont jusqu'à présent pas montré de bénéfice, le cancer de la prostate fait l'objet d'un dépistage individuel massif. Cette situation peut être comparée à celle du cancer du sein avant l'instauration des grandes campagnes de dépistage de masse par la mammographie.

Les chiffres d'incidence sont éloquentes : la probabilité de développer un cancer de prostate chez les hommes américains est d'un sur six (15,4 %). Il s'agit de la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme après le cancer du poumon (7 200 décès annuels en France et plus de 40 000 aux États-Unis). Son incidence augmente considérablement par tranches d'âge : elle est pratiquement nulle avant 40 ans, puis elle s'accroît rapidement pour atteindre 50/100 000 à 60 ans, 200/100 000 à 70 ans en France. Dans notre pays, l'incidence moyenne reste intermédiaire entre les chiffres de 100/100 000 chez les Noirs-Américains et 3/100 000 dans les pays asiatiques (Japon). L'incidence est exponentielle à partir de 50 ans (jusqu'à 90 % des hommes âgés de plus de 80 ans). Mais pour cette pathologie il faut compter sur le fait que la majorité des cancers de la prostate restent cliniquement muets.

Outre son importance épidémiologique, le cancer de la prostate est un des sujets d'actualité exposés aux controverses depuis la découverte, dans les années 1970, du PSA dans le liquide séminal. En 1979, on montrait sa spécificité prostatique et l'année suivante on a pu l'identifier dans le sérum. **À la fois test de dépistage, facteur pronostique, critère d'évaluation des résultats thérapeutiques, le dosage du PSA a complètement bouleversé la prise en charge du cancer prostatique.** Les techniques de dosage de première génération ne faisaient pas la part des deux fractions libre et liée, ce qui pouvait conduire à un taux élevé de faux positifs. La plupart des laboratoires utilisent maintenant des techniques immunoenzymatiques de dosage. Cependant, compte tenu des différentes méthodes de dosage et du nombre de trousse disponibles sur le marché, une conférence de consensus a été organisée à Stanford en 1995 pour définir un point PSA-étalon et permettre le calibrage des tests.

Face au TR, le dosage du PSA détecte plus de cancers prostatiques (4,6 % versus 3,2 %). L'association des deux permet de dépister 5,8 % de cancers. Ces résultats sont le fruit d'une campagne menée chez 6 630 volontaires sains de 50 ans et plus. Le TR associé au PSA détecte plus de formes

intracapsulaires que le TR seul. Le problème des faux positifs représentés par les adénomes n'est toutefois pas résolu. C'est pourquoi certaines équipes considèrent la densité de PSA, c'est-à-dire le rapport entre le taux de PSA et le volume de la prostate. Cette densité serait en moyenne de 0,04 en cas d'adénome (maximum 0,12) et de 0,6 en cas de cancer. Mais ces résultats ne sont pas retrouvés par toutes les équipes, certainement en raison du manque de fiabilité et de reproductibilité de la mesure échographique. Plus récente et plus prometteuse semble être la mesure de la cinétique du PSA : l'élévation est plus lente en cas d'adénome (temps de doublement variant de 2 à 17 ans) qu'en cas de cancer (temps de doublement de 2 ans en moyenne).

En définitive, il est maintenant indéniable que le dépistage par le PSA permet de diagnostiquer plus de cancer intraprostatique, mais il n'est pas acquis que cela permette une diminution de la mortalité étant donné la fréquence des formes infracliniques dans les séries autopsiques. Pourtant dans une de ses récentes publications, le NCI (Institut national du cancer américain) a annoncé que la mortalité par cancer de la prostate avait diminué de 6 % entre 1993 et 1994.

Deux explications ont été avancées : la première est la conséquence du dépistage par le PSA dans les années 1980 et son résultat favorable 10 ans plus tard, la seconde est l'effet de l'augmentation des prostatectomies radicales. La plupart de ces patients avaient moins de 65 ans et on peut penser que c'est dans ce groupe que 10 ans plus tard se seraient développées les formes avancées et métastatiques. Ces arguments sont indirects et restent contrebalancés par la meilleure gestion des traitements hormonaux dans les phases métastatiques. De même, le principal facteur de risque reconnu qui est la consommation de graisses par personne est en diminution aux États-Unis avec qui plus est une augmentation de la consommation d'acides rétinoïques auxquels on prête des vertus protectrices.

Plusieurs études randomisées sont en cours afin de tester l'efficacité globale du dépistage et pour démontrer l'efficacité d'un traitement local pour les stades précoces. Réponse dans 10 ans !

En attendant des recommandations sur le dépistage de masse, le dépistage individuel est largement utilisé et dans beaucoup de registres du cancer, on assiste à une augmentation de l'incidence des formes localisées dans les tranches 50-70 ans.

## DÉPISTAGE ET PRÉVENTION DU CANCER BRONCHIQUE

Le cancer pulmonaire est la première cause de mortalité aux États-Unis dans les deux sexes et chez l'homme en France. Les thérapeutiques actuelles n'ont pas permis d'améliorer significativement le pronostic (5 à 7 % de survie à 5 ans tous stades confondus). On conçoit qu'il est absolument nécessaire d'envisager des moyens de dépistage et de prévention. Sur ce sujet, on fait habituellement référence à l'étude coopérative du NCI (NCI

*cooperative early lung cancer group*) qui a été effectuée il y a plus de 20 ans. Il s'agissait de suivre 30 000 volontaires masculins, âgés d'au moins 45 ans considérés à risque en raison de leur tabagisme. La moitié d'entre eux avaient une analyse cytologique des crachats quatre fois par mois ainsi qu'une radiographie de thorax annuelle. L'autre moitié constituait le groupe témoin. Cette vaste étude regroupait en fait trois centres dont chacun avait le choix de suivre le groupe témoin à condition que chaque patient ait eu une radiographie de thorax au début de l'étude. Les résultats ont montré qu'il y avait plus de cancers débutants dépistés (40 % versus 15 %) et que ces patients avaient une survie à 5 ans de 35 % alors qu'elle était de 15 % dans la population générale. Cependant, il n'y avait pas de différence significative en survie globale entre les deux groupes de l'étude. En dépit de ces résultats décevants, la plupart des investigateurs restaient persuadés de l'intérêt de ce dépistage, mais il est difficile de le justifier à grande échelle.

La première grande étude prospective sur les conséquences du tabagisme en terme de mortalité globale a démarré en Grande-Bretagne en 1951, et a été poursuivie pendant 40 ans<sup>[6]</sup>.

La mortalité des sujets fumeurs est, entre 60 et 70 ans, environ trois fois plus importante que celle des non-fumeurs. Ces données vont dans le même sens que beaucoup d'autres études sur l'imputabilité du tabac vis-à-vis du cancer du poumon. Aussi, la meilleure prévention consiste à diminuer la consommation du tabac. Les moyens sont différents d'un pays à l'autre. Ils doivent faire coexister les mesures dissuasives avec celles d'éducation, dans les écoles. Nous ne pouvons les détailler dans ce chapitre.

Des données expérimentales ont montré que certaines substances pouvaient prévenir ou inhiber dans sa croissance le cancer bronchique. Il s'agit d'antioxydants (vitamine E, sélénium, bêta-carotène, N-acétyl-cystéine) et de rétinoïdes (vitamine A et ses dérivés). Les études de chimioprévention sont fondées sur les hypothèses qu'il existe une carcinogenèse par étape, répartie sur la surface de l'épithélium exposé au tabac. Cette cancérisation multifocale est démontrée par la présence de modifications histologiques des épithéliums apparemment normaux chez les fumeurs. Des lésions d'hyperplasie, d'hyperkératose ou de carcinomes in situ sont souvent rencontrées à distance des tumeurs opérées. Ces anomalies augmentent proportionnellement avec le tabac reproduisant les courbes d'incidence du cancer bronchique avec la quantité de tabac fumée. Malheureusement, trois études (une finlandaise, une anglaise et une américaine) randomisées de grande envergure n'ont pas montré d'intérêt pour la supplémentation en bêta-carotène et en vitamine A chez les patients fumeurs. Il n'y a pas eu de diminution du risque de décès par cancer pulmonaire par rapport aux groupes prenant un placebo.

Les conclusions de ce chapitre sont décevantes : on ne connaît pas de moyen de dépister le cancer bronchique et les études de chimioprévention n'ont pas apporté de bénéfices. La seule prévention efficace reste pour le moment la diminution du tabagisme.

DÉPISTAGE ET PRÉVENTION D'AUTRES LOCALISATIONS CANCÉREUSES

On regroupera dans ce chapitre les lésions cancéreuses pour lesquelles l'examen clinique effectué par le médecin généraliste constitue le dépistage efficace. Il s'agit de la surveillance des grains de beauté à la recherche d'une modification de la taille, de la couleur, de la forme. L'exérèse doit être indiquée au moindre doute de peur de méconnaître un mélanome. Il en est de même pour les carcinomes basocellulaires et spinocellulaires survenant sur des zones de dysplasies cutanées. La prévention utile consiste à diffuser l'information sur les facteurs de risque : tabagisme, alcoolisme, exposition solaire bien que l'on accuse les crèmes

solaires protectrices de modifier les UVB incidents et d'augmenter leur pouvoir carcinogène.

CONCLUSION

Il semble évident après l'exposé que nous venons de faire que la prévention primaire serait une arme très efficace si elle parvenait à diminuer la consommation de tabac et d'alcool. Les décisions sont d'ordre politique et économique, et on peut citer en exemple la disproportion d'argent dépensé en faveur de la publicité par rapport à la prévention du tabagisme (44 millions de francs contre 1 million de francs). Il est toujours possible de promulguer des lois antitabac très

coercitives comme aux États-Unis, dont les effets apparaîtront dans une dizaine d'années. Mais on ne doit pas négliger l'éducation préventive à l'école avant que les habitudes s'instaurent. Nous l'avons vu, le dépistage de masse est une entreprise difficile qui a une obligation de résultat. Il nécessite un engagement total des pouvoirs publics ainsi qu'une sensibilisation de la population. Dans beaucoup de situations encore le dépistage individuel reste de mise (mélanome, cancers cutanés, cancers des voies aérodigestives supérieures...). Sa place vis-à-vis du dépistage de masse, si l'on possède un bon test de dépistage, devrait s'effacer au profit du dépistage de masse.

Remerciements : Jocelyne Renaud et Brigitte Cédreau

Michel Gozy : Chef de clinique-assistant.  
Eric-Charles Antoine : Chef de clinique-assistant.  
Gérard Auclerc : Attaché.  
Daniel Nizri : Attaché.

David Khayat : Médecin des Hôpitaux, professeur des Universités.  
Service d'oncologie médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : M Gozy, EC Antoine, G Auclerc, D Nizri et D Khayat. Dépistages et préventions utiles en cancérologie. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0110, 1998, 6 p

RÉFÉRENCES

[1] Chamberlain J. For the UK trial of early detection of Breast Cancer Group. First results on mortality reduction in the UK of early detection of breast cancer. *Lancet* 1988 ; 2 : 411-416

[2] IARC Working Group On Evaluation Of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implications for screening policies. *BMJ* 293 : 1986 ; 659-664

[3] Kind P, Rosser RM, Williams A. Valuation of quality of life: some psychometric evidence. In : Jones-Lee MV ed. The Value of Life and Safety. North Holland, 1982

[4] Konborg O, Fenger C, Olsen J, Bech K, Sondergaard O. Repeated screening for colorectal cancer with fecal blood test. Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal-occult-blood test. *Lancet* 1996 ; 348 : 1467-1471 et 1472-1778

[5] Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1365-1371

[6] Peto R, Lopez AD, Boreham Y, Thum M, Heath C. Mortality from smoking in developed countries. Oxford : University Press, 1994 : 1950-2000

[7] Schaffer P. Le dépistage du col de l'utérus. *Bull Cancer* 1996 ; 83 : 736-741

[8] Shapiro S, Venet W, Srax P et al. A randomized Trial with Breast Cancer Screening. *NCI Monography* 1985 ; 67 : 65-74

[9] Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grøntoft O et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet* 1985 ; 1 : 829-832

[10] Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85 : 1311-1318

# ÉPIDÉMIOLOGIE ET CANCER

M GOZY, EC ANTOINE, G AUCLERC, D NIZRI, D KHAYAT

**L'**épidémiologie se définit comme l'étude des différents facteurs intervenant dans l'apparition et l'évolution des maladies. En cancérologie, il s'agit d'une discipline essentielle dont les buts sont multiples : aider la recherche clinique et fondamentale, faire bénéficier la population de mesures de dépistage et de prévention et permettre aux États d'établir une planification sanitaire. Les mécanismes de la cancérogenèse ne sont pas connus mais comme le montrent les études épidémiologiques, il existerait une lente cascade d'événements aboutissant à la déclaration de la maladie. Des relations de causes à effets peuvent être mise en évidence. Dans cet article, nous nous proposons de présenter les méthodologies des enquêtes cas-témoins, des enquêtes de cohortes avant d'établir la liste des principales causes des cancers.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

L'épidémiologie se définit comme l'étude des différents facteurs intervenant dans l'apparition et l'évolution des maladies. Durant ce siècle, les premiers succès épidémiologiques ont été enregistrés dans le domaine des maladies infectieuses. Les enquêtes réalisées ont permis de mettre en évidence, le plus souvent, l'agent causal et de pouvoir ainsi mesurer à l'échelle de groupes humains l'efficacité thérapeutique. Avec ces succès, cette méthodologie s'est naturellement transposée aux maladies chroniques dont le cancer représente un modèle d'importance : en 1992 on enregistrait 520 000 décès par cancers aux États-Unis et en 1994 environ 144 000 en France. Comme le montrent les données actuelles, le cancer est un problème majeur de santé publique et constitue un des enjeux futurs pour nos sociétés.

On conçoit que l'épidémiologie est en cancérologie une discipline essentielle dont les buts sont multiples : aider la recherche clinique et fondamentale, faire bénéficier la population de mesures de dépistage et de prévention et permettre aux États d'établir une planification sanitaire.

Nous allons dans cet article exposer les différentes approches épidémiologiques dans le domaine du cancer. Nous pourrions insister alors sur leurs conditions de mise en place ainsi que sur leurs limites d'interprétation. À l'aide de quelques exemples, nous pourrions alors percevoir leur intérêt et entrevoir la possibilité d'une prévention du cancer.

L'épidémiologie nous a permis de concevoir qu'en matière de cancer il existe une lente cascade

d'événements aboutissant à la déclaration de la maladie. Certains facteurs interviendraient très tôt dans cette séquence comme initiateurs de la maladie, tandis que d'autres agiraient à un stade plus tardif. D'autres encore agiraient à plusieurs niveaux de la chaîne. Enfin il est possible que l'association de deux carcinogènes potentialise le processus carcinologique comme, par exemple, l'association du tabac et l'asbestose, pour le cas du cancer bronchique ou l'association du tabac et l'alcool pour les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS). Certaines autres associations peuvent avoir un effet inverse et retarder l'émergence du cancer (antioxydants pour les cancers des VADS). Ces relations de cause à effet peuvent être mise en évidence grâce aux enquêtes épidémiologiques que l'on sépare en deux grandes catégories : les enquêtes épidémiologiques descriptives qui s'intéressent aux fréquences et aux répartitions dans le temps et l'espace, et les enquêtes épidémiologiques analytiques qui étudient des hypothèses suggérées par les enquêtes descriptives. Ces dernières procèdent par des études de cohortes ou des études de cas-témoins. À cette deuxième approche, on rattache les essais thérapeutiques de phase III ainsi que l'épidémiologie biochimique et moléculaire.

## HISTORIQUE

Les premières publications d'ordre épidémiologique remontent au XVIII<sup>e</sup> siècle avec Bernardino

Ramazzini qui avait observé que le cancer du sein était plus fréquent chez les nonnes et qui suggérait l'influence néfaste du célibat. En 1775, le chirurgien anglais, Percival Pott, publiait la première observation du cancer de la peau du scrotum chez les ramoneurs avant que d'autres observations confirment que la suie en était la cause. C'est également au XVIII<sup>e</sup> siècle qu'il a été rapporté qu'il existait un risque de cancer chez les fumeurs (Hill, 1761). Et en 1795, von Soemering établissait un lien entre les fumeurs de pipe et les cancers des lèvres. Mais les premières démarches épidémiologiques modernes remontent en 1840 avec les travaux de Faucon sur la fréquence du cancer dans la région parisienne, puis en 1842, par Rigoni-Stern, sur les risques de cancer de l'utérus dans la ville de Vérone. Plus tard, en 1879, Harting et Hesse soulignaient le lien entre le cancer du poumon et les mineurs du métal. Rehn, en 1895, étayait la relation entre le cancer de la vessie et les teinturiers utilisant l'aniline. Enfin, en 1888, Hutchinson imputait aux lotions contenant de l'arsenic le développement de cancers cutanés.

Ainsi, au fil des ces publications, plusieurs notions se sont dégagées : l'élévation de l'incidence de cancer avec l'âge, une tendance à une augmentation de cette incidence dans les villes, l'influence possible de l'alimentation et des comportements hygiénodététiques sur l'éclosion des cancers et, enfin, la mise en évidence d'agents cancérogènes.

Dans les années 1930 les bases méthodologiques de l'épidémiologie moderne étaient jetées, avec l'élaboration des registres des cancers et des études de cas-témoins.



## ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Contrairement aux autres maladies, il y a dans l'épidémiologie du cancer peu d'études longitudinales (qui consistent à suivre un seul sujet) au profit des enquêtes transversales uniques ou répétées (qui concernent un groupe d'individus pendant un temps donné). Le but de ces enquêtes est d'avoir une idée sur les variations et les tendances des cancers. On étudie l'influence de facteurs (l'âge, le sexe, les origines ethniques, le temps, les niveaux socioéconomiques, etc) sur le développement du cancer et on élabore les outils dont nous allons parler.

### ● Outils

#### Définition de la maladie cancéreuse

Habituellement, il s'agit d'une définition histologique qui considère le caractère primitif ou secondaire ainsi que le siège. Il s'y associe souvent d'autres précisions : clinique, radiologique, biologique, cytologique...

#### Taux de mortalité et de létalité

Le taux brut de mortalité est le rapport entre le nombre total de décès durant une période donnée sur la moyenne de cette population durant cette période. Ce taux, qui est le reflet d'une tendance globale, est en fait la résultante d'une mortalité par âge.

On attribue habituellement à ce taux quantitatif un taux qualitatif, comme le taux de létalité qui est intéressant pour suivre l'histoire naturelle des cancers. Il permet également d'apprécier les effets thérapeutiques et de déterminer le caractère meurtrier du cancer.

#### Taux de morbidité

##### ■ Incidence

Le taux d'incidence nécessite de connaître le nombre de personnes atteintes par la maladie (numérateur), la période d'étude (temps) et la population observée (dénominateur).

Le plus souvent, l'unité de temps est l'année, avec comme chiffre de population totale le nombre de personnes vivantes au milieu de l'année. Ces taux sont le plus souvent exprimés pour 100 000 personnes, ou quelquefois pour un million de personnes. On perçoit l'imprécision de ce chiffre quand il s'agit de cancer. En effet, pour ces maladies évolutives, ce taux ne fait pas la différence entre les maladies débutantes et celles qui sont évoluées. De plus, il dépend des capacités diagnostiques qui peuvent varier d'un pays à l'autre. Ces taux ne peuvent pas être comparés directement. Par exemple si on veut comparer l'incidence du cancer du sein dans deux pays différents alors que leur population est différente, on conçoit aisément qu'il y aura moins de cancer du sein dans une population jeune, que dans une population plus âgée. Pour pouvoir s'exercer à une comparaison, on effectue une standardisation directe, ou méthode de la population type, qui consiste à appliquer les taux par

$$\text{Taux de mortalité} = \frac{\text{nombre de personnes décédant de cancer par unité de temps}}{\text{population totale vivante pendant ce temps}}$$

$$\text{Taux de létalité} = \frac{\text{nombre de décès pour un cancer par période de temps}}{\text{nombre de cas nouveaux de ce cancer pendant la période de temps considéré}}$$

$$\text{Taux d'incidence de cancer} = \frac{\text{nombre de personnes atteintes du cancer par unité de temps}}{\text{population totale vivant à ce moment}}$$

tranche d'âge des deux populations à une seule et même composition par âge, pour bloquer l'effet de cet âge (il en est de même pour les autres indices de l'épidémiologie descriptive). Les taux d'incidence sont alors rapportés à une population de référence, ce qui rend possible la comparaison.

##### ■ Prévalence

On parle le plus souvent du taux de prévalence instantané qui est défini par le nombre de personnes atteintes de cancer à un moment précis sur une population étudiée.

Ce taux porte souvent sur une période d'étude de 1 an et traduit en fait le lien existant entre l'efficacité diagnostique et thérapeutique. Ainsi l'augmentation de la survie d'un cancer, sans que l'incidence soit modifiée, se traduit par une augmentation de la prévalence.

### ● Origine des données sur le cancer

#### Certificat de décès

Dans beaucoup de pays, ce document est rempli par un médecin lors du décès. Ce certificat légal précise la cause immédiate du décès et l'état pathologique antérieur. S'il est correctement rempli, on peut faire la part des pathologies ayant concouru au décès, comme par exemple un état de cachexie en phase terminale d'un cancer ou une complication infectieuse ou une thromboembolique d'un cancer.

#### Registres régionaux ou nationaux des cancers

Leur rôle principal est d'établir les taux d'incidence, ce qui permet d'apprécier le poids de la maladie dans la population. On établit ces données en fonction des localisations, du sexe, par tranche d'âge de 5 ans. Le plus ancien registre américain a été créé en 1935 dans le Connecticut, tandis qu'en France, le plus ancien est celui du Bas-Rhin créé en 1975. Ils relèvent d'une organisation lourde et coûteuse. Il existe souvent des difficultés d'accès aux dates des décès, une dissociation entre les données nominatives et médicales des certificats de décès<sup>[1, 8]</sup>. Il faut procéder par recoupement des informations et faire des démarches auprès des cliniciens, des communes de naissance et de résidence pour collecter les données de survies. Le nombre de données à recueillir impose également une gestion informatique de qualité (matériels et personnels), des contrôles de cohérence, d'homogénéité de la saisie et d'expression des données. Par ailleurs, la participation aux études européennes impose un langage commun, ce qui peut nécessiter des changements de programmes informatiques.

#### Registres hospitaliers

Ils constituent une source d'information pour les registres des populations. Ils sont en général riches d'informations et l'accès au dossier médical est possible. Cependant ils concernent une population sélectionnée aussi bien en type qu'en stade de cancer. En contrepartie, ils sont très utiles pour connaître l'histoire naturelle du cancer et les risques sur l'émergence des seconds cancers. Ils peuvent également permettre de dépister des facteurs de risque d'exposition, ou des facteurs génétiques.

#### Registres d'autopsies

Comme les registres hospitaliers, ils sont consultés pour établir les registres des populations. Ils sont moins représentatifs de la population puisque les autopsies ne sont pas systématiques. Ils apportent cependant des renseignements précieux sur la latence de certains cancers et leur extension anatomique, de même qu'ils renseignent sur la fréquence des cancers occultes.

### ● Épidémiologie descriptive des cancers

#### Quelques chiffres

En 1990, en France (tableau I)<sup>[6]</sup>, les cancers sont devenus la première cause de décès chez l'homme avec 31 %, devant les maladies cardiovasculaires (29 %). Chez les femmes, le cancer reste la 2<sup>e</sup> cause de décès (21 %) après les maladies cardiovasculaires. Pour l'ensemble des deux sexes, la mortalité par cancer représente 26 % des décès contre 33 % par les maladies cardiovasculaires. Cependant, entre 35 et 64 ans, les cancers sont de très loin devant avec 42 % des décès en 1990 ; (41 % des décès masculins, 46 % des décès féminins). La mortalité dans cette tranche d'âge y est deux fois plus importante que la mortalité cardiovasculaire.

Le poids de la mortalité par cancer est différent selon le sexe. Chez l'homme, le cancer du poumon est responsable de 23 % de la mortalité des cancers, le cancer de la prostate de 11 %, le cancer colorectal de 10 % et les cancers des VADS de 9 %. Chez la femme, le cancer du sein représente 19 % de la mortalité des cancers, le cancer colorectal 15 % et le cancer pulmonaire 5 %. Pour le cancer du pancréas, un diagnostic porté sur un certificat de décès sans qu'il y ait eu de preuve histologique n'est pas inclus dans les statistiques d'incidence. Dans le tableau II, il faut garder à l'esprit un décalage de dix entre la période d'estimation de l'incidence et celle de la mortalité. C'est ainsi que la mortalité par cancer pulmonaire apparaît supérieure à l'incidence. Enfin ces données d'incidence sont estimées mathématiquement pour la France à partir des données de cinq départements.

Tableau I. – Nombre annuel estimé de cas incidents (1978-1982) et nombre observé de décès en 1990 en France <sup>[6]</sup>.

Localisations tous sites	Nombre de cas 163 700	Nombre de décès 138 000
Poumon	17 200	21 500
Côlon et rectum	23 500	16 200
Sein	21 500	10 200
Prostate	9 400	9 200
Urologique	11 000	7 400
Utérus	8 800	3 100
VADS	17 200	8 600
Mélanomes	2 400	1 000
Pancréas	3 100	5 700
Leucémies	4 500	4 700
Ovaires	3 100	3 100
Autres sites	42 000	47 300

Variations Internationales

On estime que 75 % à 80 % de tous les cancers aux États-Unis sont dus à des facteurs environnementaux <sup>[1]</sup>. C'est une des conclusions de l'étude des variations internationales. Pour un cancer donné, on considère que l'incidence la plus basse représente le taux des «tumeurs spontanées» pour lesquelles la prévention est inefficace. Des incidences plus importantes dans d'autres régions résultent donc d'une influence extérieure. Toutefois les facteurs génétiques peuvent expliquer certains chiffres comme, par exemple, pour le mélanome chez les populations à peau claire

Étude des populations migrantes

C'est aussi une méthode de recherche des causes possibles. Par exemple, le changement de mode de vie des Japonais immigrés en Californie a fait augmenter le taux d'incidence des cancers coliques chez les descendants.

Évolution dans le temps (fig 1) <sup>[7]</sup>

En France (fig 1), on observe, chez les hommes, une nette diminution de la mortalité par cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS), depuis les années 1970, sans doute depuis la diminution régulière de la consommation d'alcool (observée depuis les années 1950) ainsi que la stabilisation plus récente de la consommation du tabac. Chez les femmes, comme aux États-Unis, on commence à voir une augmentation de la mortalité par cancer pulmonaire allant de pair avec une accentuation de la consommation du tabac.

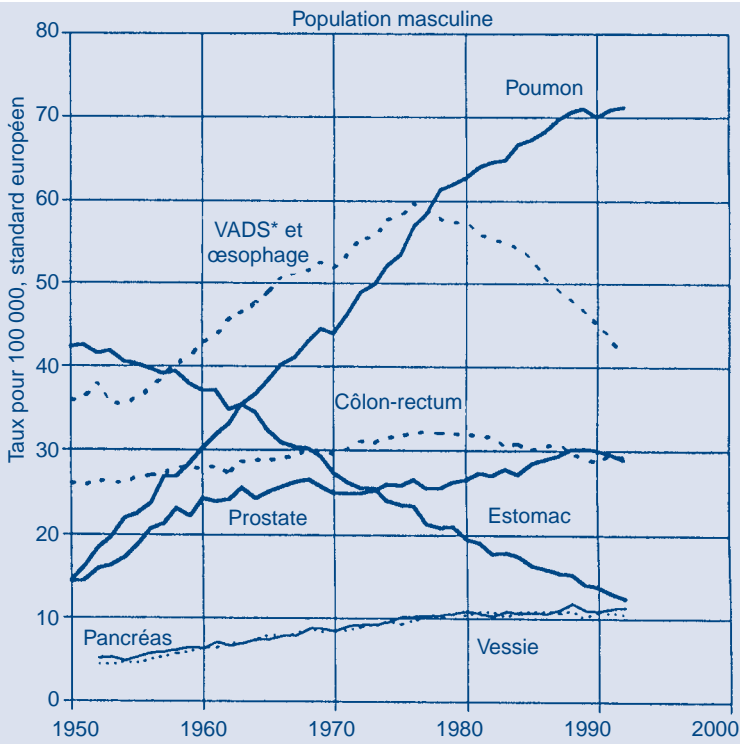
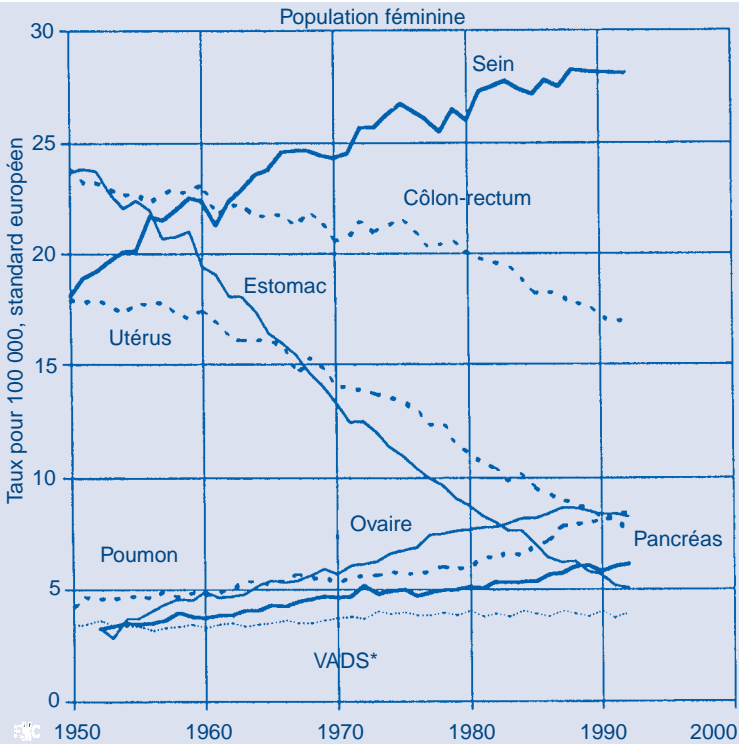
La mortalité du cancer de la prostate augmente régulièrement et concerne essentiellement la population âgée où il occupe la 2<sup>e</sup> place après le cancer du poumon. Celle du cancer colorectal continue elle aussi à diminuer dans la population féminine et commence à diminuer chez les hommes. Cependant, ce type de cancer reste très fréquent (3<sup>e</sup> rang chez l'homme, et 2<sup>e</sup> rang chez la femme).

En France, comme aux États-Unis, la mortalité par cancer de l'estomac continue à diminuer (de façon plus importante chez les femmes que chez les hommes toutefois). Pour le sein et l'ovaire, la mortalité reste stable, ces dernières années. La mortalité par cancer de l'utérus, col et corps, diminue dans toutes les tranches d'âge.

Sur notre territoire, la mortalité globale par cancer reste stable ces dernières années aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Chez l'homme, elle est essentiellement due à la baisse de la mortalité par cancer des VADS et de l'estomac compensée par l'augmentation de celle du poumon. Chez la femme, on l'explique par la baisse de la mortalité par cancer de l'utérus, de l'estomac et de l'intestin, compensée par l'augmentation du cancer du poumon.

Profil d'évolution des incidences en fonction du temps

Aux États-Unis, on observe (fig 2) <sup>[5]</sup> que l'incidence des cancers pulmonaires augmente chez les hommes de 3 % par an pour devenir actuellement, avec le cancer de la prostate, le cancer le plus fréquent. Le dépistage du cancer de la prostate en est l'explication essentielle. L'augmentation des cancers de vessie chez l'homme est le reflet non seulement d'une nouvelle dénomination des papillomes, mais également celui du tabagisme. On est en droit de suspecter des causes diététiques avec la baisse d'un côté de 68 % des cancers gastriques et l'élévation, d'un autre côté, de 33 % des cancers colorectaux dans les années 1970 à 1990. Le bronzage plus intensif se traduit par une augmentation de près de quatre fois l'incidence des mélanomes ces 30 dernières années. Chez les femmes, l'incidence des cancers du sein atteint 56 % de l'ensemble des incidences avec une accélération

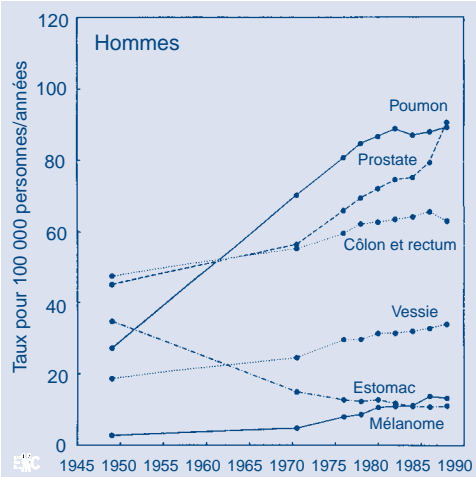


1 Évolution de la mortalité par cancer en France.

Tableau II. – Variations géographiques des incidences des cancers.

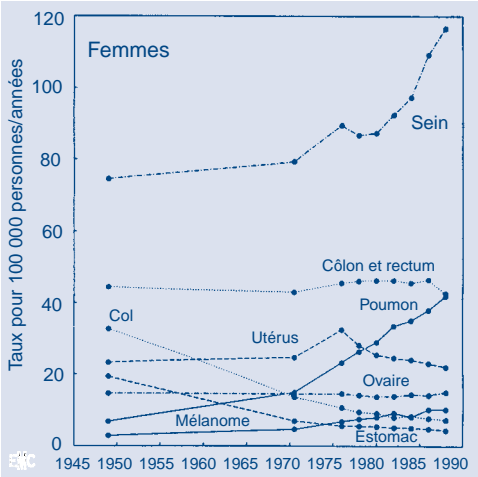
Type de cancer (1)	Population à incidence élevée	Rapport entre les extrêmes (2)	Population à incidence faible
Œsophage	Iran NE	300	Nigeria
Pénis	Ouganda	300	Israël, Juifs
Peau	Australie (Queensland)	> 200	Inde (Bombay)
Foie	Mozambique	100	Angleterre
Prostate	USA, Noirs	40	Japon
Rhinopharynx	Singapour, Chinois	40	Angleterre
Poumon	Angleterre	35	Nigeria
Corps utérin	USA (Californie)	30	Japon
Estomac	Japon	25	Ouganda
Bouche	Inde (Bombay)	25	Danemark
Pharynx	Inde (Bombay)	20	Danemark
Côlon	USA (Connecticut)	20	Nigeria
Rectum	Danemark	20	Nigeria
Col utérin	Colombie	15	Israël, Juives
Larynx	Brésil (Sao-Paulo)	10	Japon
	N Zélande (Maoris)		
Pancréas	Canada (Colombie Br)	8	Inde (Bombay)
	USA (Connecticut)		
Sein	Danemark	7	Israël, non Juives
Vessie		6	Japon
Ovaire		6	Japon

(1) : Population masculine sauf pour col et corps de l’utérus, sein et ovaires  
(2) : Rapport des taux standardisés entre 35 et 64 ans.  
D’après [3 ; 6].

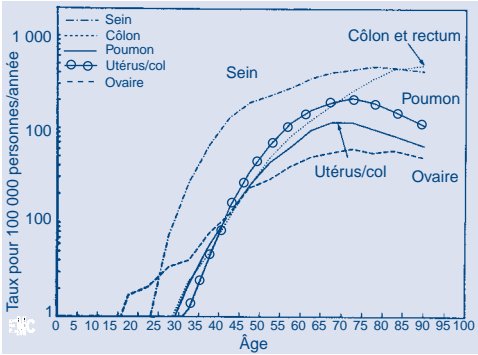
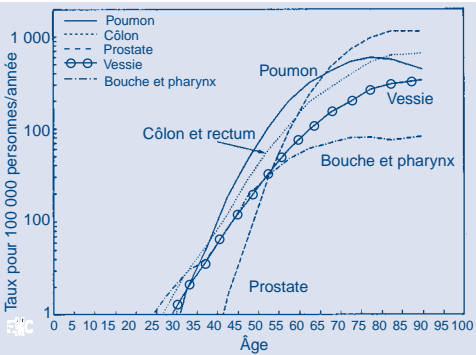


2 Évolution des incidences des cancers selon l’âge de la population blanche dans cinq états des États-Unis.

de la courbe entre 1980 et 1990. Ce pic s’explique par les dépistages des années 1970. En revanche, dans la même période, l’hormonothérapie substitutive a induit un pic d’incidence des cancers de l’utérus qui a disparu quand on n’a plus prescrit d’œstrogènes seuls.



L’incidence du cancer du col de l’utérus a diminué de 75 % en 40 ans, soit à peu près 4 % par an, ce qui constitue la plus forte diminution enregistrée. On l’explique par la pratique des frottis de dépistage mais aussi par l’augmentation du nombre de colpohystérectomies.



3 Incidence des cancers en fonction de l’âge dans la population blanche américaine.

Survies

Aux États-Unis, les taux de survie à 5 ans de tous les cancers étaient dans les années 1960 de 39 %, de 50 % dans les années 1980 et de 64 % dans les années 1990 (statistiques SEER 1973-1993). Ces chiffres traduisent non seulement l’amélioration des traitements (maladie de Hodgkin, des lymphomes, des cancers du testicule, de la prostate, de la vessie, du mélanome et des cancers pédiatriques), mais aussi l’amélioration des dépistages (cancer du col l’utérus) et la forte diminution de l’incidence des autres localisations (cf supra).

Variation de la répartition en fonction de l’âge (fig 3) [5]

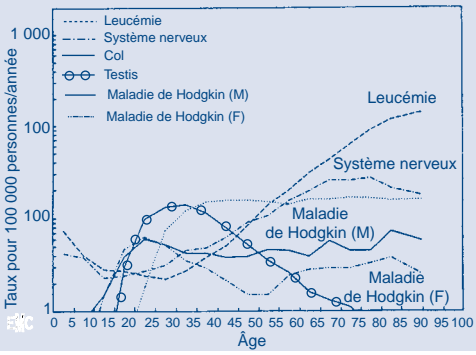
La plupart des cancers épithéliaux sont rares avant 30 ans, puis leur incidence augmente progressivement avec l’âge (cancer du côlon, rectum, prostate, vessie). Chez les femmes, l’incidence des cancers gynécologiques et du sein croît rapidement dès la quarantaine pour atteindre un plateau puis a tendance à diminuer après la ménopause soulignant ainsi l’influence hormonale sur ces cancers. Seuls quelques cancers non épithéliaux augmentent avec l’âge (myélome, leucémie lymphoïde chronique).

La répartition bimodale des maladies de Hodgkin et des leucémies, avec un pic de fréquence dans l’enfance, suggère une influence prénatale. Ces formes restent cependant rares dans les pays développés, ce qui n’est pas le cas en Afrique ou au Moyen-Orient où l’incidence peut atteindre 20 à 25 % ; il s’agit d’un argument supplémentaire en faveur d’une infection dans le jeune âge, notamment par l’agent de la mononucléose infectieuse (EBV).

Différences selon les groupes ethniques

Le consortium SEER (surveillance, epidemiology and end results program) est la principale source épidémiologique du cancer aux États-Unis depuis 1973. Il a mené plusieurs études comparatives entre Américains blancs et certains groupes ethniques, dont l’importance numérique était suffisante pour pouvoir conduire à une interprétation

Ainsi, par rapport aux autres groupes ethniques, les Américains blancs présentent des taux plus élevés de mélanomes, de maladie de Hodgkin, de lymphomes non Hodgkinien, de leucémies et de cancers des lèvres, du sein, du corps de l’utérus et de la prostate.





## Cancers professionnels

Grâce aux enquêtes épidémiologiques on a pu en supprimer quelques-uns et permettre à d'autres le classement en maladies professionnelles. On peut citer les cancers cutanés et les leucémies observés chez les radiologues, les adénocarcinomes pulmonaires des travailleurs du bois et des personnes manipulant du chrome, les mésothéliomes des travailleurs de l'amiante, les leucémies dues à l'exposition au benzène, les angiosarcomes hépatiques avec exposition au chlorure de vinyle... Ces études sont difficiles à mener en raison de la latence de la maladie, des imprécisions sur la pratique professionnelle, des changements de postes, des restructurations des entreprises, de la multiplicité possible des expositions...

## Études de corrélation

Les enquêtes descriptives peuvent faire apparaître un lien entre deux variables quand on observe une élévation des taux de cancer dans une région où on suspectait déjà l'existence d'un facteur de risque. L'association est alors exprimée en termes de corrélation ou de coefficient de régression. Toutefois, il faut se méfier des conclusions trop hâtives. En effet, ces enquêtes descriptives concernent l'exposition d'une population, et non pas d'un individu, à un risque. De plus, si cette association existe, elle ne précise pas l'agent causal comme dans l'exemple des cancers du col de l'utérus où on avait observé une augmentation du risque en fonction du nombre de partenaires sexuels. On sait maintenant que l'agent causal est d'ordre viral plutôt que le nombre de partenaires.

Ces études de corrélation peuvent orienter sur des pistes qui nécessitent, pour être confirmées, des études analytiques qui donneront alors : la puissance de l'association, la reproductibilité d'une étude à l'autre, la pertinence sur le plan physiologique, le fait que le facteur incriminé précède au développement du cancer et qu'il existe enfin une relation dose/réponse qui rend probable cette association.

## ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

Il s'agit d'une méthode comparative à l'échelle d'une population où on compare un groupe exposé à un groupe témoin. Les groupes étudiés doivent être suffisamment importants et homogènes pour refléter l'ensemble de la population. Souvent, ces études sont étalées dans le temps pour respecter la latence du cancer. On peut imaginer facilement les deux grandes difficultés de ces approches : les biais de recrutement et les difficultés de suivi des populations considérées. L'épidémiologie analytique fait appel à deux grands types d'enquêtes : l'étude de cohorte et les études cas-témoins.

### ● Études de cohorte

Elles sont également dénommées par les Anglo-saxons études de suivi (*follow-up studies*) ou études prospectives (*prospective studies*). Une

cohorte est un groupe de sujets ayant vécu un événement semblable pendant la même période de temps (exemple : tous les sujets nés une même année), qui entre à un moment donné sous une observation à long terme. Un groupe est exposé au risque suspecté et pas l'autre.

Les enquêtes de cohorte peuvent se faire à partir d'un échantillon représentatif de la population à étudier, c'est-à-dire un groupe de sujets obtenus par tirage au sort afin d'éviter les biais de sélection. Il s'agit dans ce cas d'une enquête de type I. La séparation entre sujets exposés et sujets non exposés se fait après leur sélection. Dans les autres cas, on considère d'emblée deux groupes en choisissant les sujets exposés pour le premier, non exposés pour le second. Il s'agit d'enquête de type II. On mesure le facteur d'exposition avant l'apparition de la maladie. Si cette condition est remplie, l'enquête peut être menée sur des cohortes historiques et, dans ce cas, l'investigateur définit des groupes étudiés sur la base de l'exposition et compare leur devenir depuis ce moment. Ce type d'étude est fréquemment employé en milieu professionnel.

### ● Enquêtes cas-témoins ou cas-contrôle

Elles sont dénommées par les Anglo-Saxons *case-referent studies* ou *retrospective studies*. On constitue un groupe de sujets atteints du cancer, et un groupe indemne. On enregistre pour tous ces sujets l'exposition dans le passé aux facteurs de risque étudiés. Ces enquêtes toujours rétrospectives sont appelées de type III.

### ● Avantages et inconvénients de ces deux principaux types d'études

Les études de cohorte permettent une estimation directe du risque relatif avec un meilleur contrôle des biais puisque les facteurs à étudier sont déterminés avant l'apparition de la maladie. Les expositions peuvent certes varier dans le temps mais ces variations peuvent être enregistrées dans ce type d'enquêtes contrairement aux études rétrospectives. Habituellement, on envisage qu'un seul facteur à la fois mais plusieurs maladies peuvent être étudiées. Malheureusement ces études sont coûteuses et peuvent comporter un nombre important de perdus de vue. Ces enquêtes de cohortes sont peu rentables en cas de maladie rare surtout si la durée d'incubation est très longue ou si la population étudiée est très peu stable. On choisira dans ces cas les enquêtes cas-témoins qui sont rapides et peu coûteuses (par exemple, l'interrogatoire peut se faire par téléphone). À l'inverse des études de cohortes, dans les enquêtes cas-témoin, on ne peut envisager qu'une seule maladie, à condition qu'elle soit bien définie, mais on peut étudier plusieurs facteurs de risques. En fait, cela dépend souvent de la qualité du document du suivi. Il faut savoir que le risque relatif y est estimé de façon indirecte et peut être biaisé dans sa mesure ou par la sélection des témoins.

### ● Résultats d'une enquête de cohorte

La mesure principale est le risque relatif.

	Exposés	Non exposés
Cancer	a	b
Non cancer	c	d

Le risque relatif (RR) est le rapport des incidences entre les sujets exposés et les témoins ( $I_e$  = incidence des sujets exposés,  $I_{ne}$  = incidence des sujets non exposés).

$$RR = \frac{I_e = a/a + c}{I_{ne} = b/b + d}$$

Un risque relatif égal à 2 signifie que la maladie est deux fois plus fréquente chez les sujets exposés que non exposés.

Le risque relatif (RR) ne peut être obtenu que par des enquêtes de cohorte. Si la différence entre les deux groupes est significative au sens statistique du terme (CHI<sup>2</sup>) et que  $I_e$  est supérieure à  $I_{ne}$ , on peut dire que le facteur considéré est un facteur de risque.

Il est possible que les groupes soient soumis à d'autres facteurs inconnus lors de la constitution des groupes, mais si l'appariement est correct, les sujets des deux populations sont soumis de façon identique à ces facteurs. Il est donc logique de penser que l'incidence chez les sujets non exposés se retrouve chez les sujets exposés, c'est-à-dire qu'il y a une partie des cancers chez les sujets exposés qui n'est pas due alors aux facteurs étudiés mais à un ou à ces facteurs inconnus. On définit alors le risque attribuable  $RA = I_e - I_{ne}$  comme la différence des incidences entre les sujets exposés et les non exposés. On peut ainsi savoir si la relation observée est d'ordre causal entre les facteurs étudiés et les cancers développés.

Pour les enquêtes de cas-témoins où les échantillons de populations sont moins bien définis, il n'est pas possible de savoir de quelle cohorte proviennent les cas et les témoins. On ne peut pas calculer le risque relatif. Les sujets ont été sélectionnés selon qu'ils présentaient ou non la maladie et cela exclut déjà d'emblée les sujets décédés qui auraient pu faire partie de la même cohorte de départ. On définit alors OR (*odds ratio*) :

$$OR = a \times d / b \times c$$

On le considère comme une appréciation du RR. Plus l'OR est élevé, plus la liaison entre l'exposition et la maladie est importante. Quant la maladie est rare, on montre que l'OR est une bonne appréciation approximation du RR.

### ● Épidémiologie expérimentale

Ces enquêtes constituent le 3<sup>e</sup> volet de l'approche analytique épidémiologique. Elles permettent d'éviter les biais et les autres facteurs qui peuvent influencer les résultats. On procède par un tirage au sort des sujets pour qu'ils appartiennent soit au groupe contrôle, soit au groupe étudié. Cette opération assure l'équivalence entre les groupes au départ de l'essai ce qui est nécessaire pour porter un jugement de causalité. Les techniques utilisées (permutation aléatoire) permettent d'équilibrer les groupes en effectifs grâce à la stratification. Pour les recherches des causes et de leur prévention, ce type d'enquête n'est pas toujours approprié en raison de

la longue période d'étude nécessaire avant que ne se développe le cancer. On réserve souvent ce type d'étude pour évaluer l'apport nutritionnel sur le cancer, comme par exemple, le  $\beta$ -carotène qui est susceptible d'inhiber la cancérogenèse ou évaluer le bénéfice d'un traitement par rapport à un autre (études randomisées).

## INTERPRÉTATION DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

### ● Taille des échantillons et puissance statistique

Le nombre de sujets nécessaires pour une étude épidémiologique peut être déterminé à l'avance selon une méthode statistique qui prend en considération la hauteur des résultats espérés. Schématiquement, on a toujours intérêt à considérer un groupe important de sujets. On doit donc être réservé quant à la conclusion d'un risque faible ou nul, si les échantillons sont trop petits.

### ● Association non causale

On doit toujours se demander quand on analyse les résultats si l'association observée est le fruit d'un biais ou d'une relation cause/effet. Le biais et les erreurs systématiques sont le plus souvent rencontrés et ne peuvent pas être corrigés par l'analyse statistique. Beaucoup de biais ont été décrits, mais la plupart résident dans la sélection ou le recueil des données. Il faut également faire la part des choses entre plusieurs facteurs confondus, comme par exemple la cigarette qui peut augmenter de façon plus nette l'incidence du cancer du poumon chez les personnes soumises à une pollution intense, que chez les fumeurs moyens.

### ● Déterminer le lien causal

Le lien de causalité résulte d'une évaluation scientifique qui surpasse les probabilités. Par exemple, pour le lien causal entre la cigarette et le cancer du poumon, les épidémiologistes ont dû répondre à une série de critères, comme la force de la spécificité du lien causal, la présence d'un gradient dose/effet, la constance et la reproductibilité des études ainsi que l'association dans le temps ; c'est-à-dire que l'exposition au tabac précédait le cancer du poumon. Toutefois, il est possible que certains des critères ne soient pas remplis en cas de risque relatif faible, et a fortiori s'il existe plusieurs agents déclenchants.

## CAUSES DES CANCERS

Nous sommes encore loin d'avoir déterminé les causes des cancers, mais l'épidémiologie analytique, principalement, nous indique certaines pistes. Cette partie ne se voudra pas exhaustive mais orientera sur les principales causes identifiées à l'heure actuelle.

### ● Tabac

Le tabac est un des facteurs de risque pour les cancers du poumon, du larynx, de la bouche, du pharynx, de l'œsophage, de la vessie et du pancréas<sup>[8]</sup>.

Le tabac tue un fumeur sur deux, c'est ce qui ressort de l'étude de Doll et Peto, 1994,<sup>[2]</sup> réalisée sur une cohorte de 36 000 médecins anglais hommes après un suivi de 40 ans.

La fréquence du cancer bronchique a augmenté selon le rythme de la consommation de cigarettes avec un décalage d'une trentaine d'années, entre le début de l'intoxication et l'apparition du cancer. Ce qui explique l'âge de prédilection d'émergence entre 45 et 60 ans. Ce cancer est l'effet du fumeur de cigarettes qui inhale la fumée, et son risque augmente avec la quantité totale de fumée inhalée. Pour les fumeurs de plus de deux paquets de cigarettes par jour, le risque de cancer du poumon est vingt fois plus important que chez les non-fumeurs. L'effet bénéfique de l'arrêt du tabac existe avec un risque de cancer pulmonaire qui devient équivalent aux non-fumeurs après une période d'une dizaine d'années<sup>[1]</sup>.

La qualité du tabac fumé intervient également. C'est ainsi que la mise sur le marché des cigarettes à filtre et à teneur allégée en goudron a permis de diminuer le risque des cancers bronchiques. La température de combustion et la taille des particules inhalées font que les fumeurs de pipe ou de cigares ont une incidence de cancer bronchique plus faible que les fumeurs de cigarettes. Mais le risque est toutefois le même pour les cancers ORL et ceux de l'œsophage. Catherine Hill<sup>[6]</sup> estime qu'en 1990, 55 000 décès par an, chez les hommes, sont attribuables au tabac et qu'un fumeur homme sur deux décède d'un cancer. Chez les femmes, 2 500 décès par an sont dus au tabac et la proportion de la moitié reste similaire à celle des hommes en ce qui concerne la mortalité par cancer.

D'autres études impliquent le tabac dans la genèse des cancers du rein, du col de l'utérus, de l'estomac et des leucémies. La diversité des organes touchés reflète l'extraordinaire absorption du tabac et l'existence de nombreuses substances entrant en jeu dans l'émergence de ces cancers. Les fumeurs passifs semblent également avoir un risque majoré de 30 % par rapport aux non-fumeurs selon l'importance de leur intoxication.

### ● Alcool

Alors que l'éthanol induit rarement les cancers chez les animaux de laboratoire, les études épidémiologiques impliquent fortement l'alcool comme facteur de risque dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. La cancérogenèse pourrait être secondaire à d'autres substances contenues dans les boissons alcoolisées, ou être le fait des agressions répétées sur la muqueuse ou bien encore agir en potentialisant les effets du tabac.

### ● Cancers professionnels

Dans les années 1960, des excès de cancers ont été reconnus par les épidémiologistes dans les industries de l'amiante, du benzène, de la benzidine, des teintures. En 1981, Doll et Peto ont estimé que 4 % des décès par cancer aux États-Unis étaient dus à des cancers professionnels<sup>[1]</sup>. Depuis quelques années, on s'accorde à estimer ce chiffre entre 4 et 10 % chez l'homme, ce qui conduit en France à des chiffres annuels compris entre 5 000 et 10 000

cancers d'origine professionnelle. Et sur les 25 000 cancers pulmonaires actuels, 10 à 20 % seraient attribuables aux cancers professionnels.

### ● Radiations ionisantes

Les effets cancérogènes chez l'homme ont été connus avec le suivi des survivants des explosions atomiques, des personnes irradiées accidentellement ou des patients traités par radiothérapie. Les données ont été colligées par type de tumeur radio-induite, de latence d'émergence des cancers, des doses d'irradiation reçues et du sexe. Ces données souvent incomplètes, ne serait-ce que par la dose reçue réellement et le petit échantillon de personnes concernées, rendent les analyses difficiles. Néanmoins, on peut affirmer que l'irradiation provoque des leucémies, des cancers de la thyroïde, du sein, du système respiratoire, des tubes digestifs, de la peau, des os, des tissus mous. Il y a peu de données solides concernant les irradiations diagnostiques, excepté pour les irradiations in utero qui seraient responsables d'une augmentation de 50 % du risque de leucémie ou de cancer pédiatrique.

Pratiquement tous les organes sont sensibles aux irradiations avec une sensibilité accentuée pour la moelle osseuse, le sein, et la thyroïde. Pour les survivants des explosions atomiques, les leucémies apparaissent après un délai de 3 ans, avec un pic de fréquence de 5 à 8 ans après l'exposition. En revanche, les tumeurs solides surviennent après un délai de 5 à 10 ans après l'exposition. La pratique des mammographies de dépistage a fait l'objet de polémiques après ces publications. Dans le suivi des survivants de la bombe atomique, on a effectivement montré l'existence d'une relation dose/réponse pour le cancer du sein, mais l'effet est plus marqué chez les jeunes femmes que chez les femmes irradiées de plus de 40 ans. On peut donc en déduire que le dépistage par mammographie après 40 ans ne devrait pas augmenter l'incidence des cancers du sein.

### ● Médicaments

On estime qu'ils sont responsables de 2 % environ de tous les cancers. Dans les années 1970-1980, on a montré que la prescription d'œstrogènes synthétiques pendant la grossesse (diéthylstilboestrol) provoquait des adénocarcinomes du vagin et du col plusieurs années après chez les filles. La prise d'œstrogène seul a montré aussi une augmentation des cancers de l'endomètre et du sein, lorsque la prescription s'effectuait pendant de nombreuses années en période de préménopause<sup>[9]</sup>. En ce qui concerne la prise de la pilule, les données sont encore peu cohérentes pour la prise prolongée avec un début précoce, mais quelques études suggèrent une augmentation du risque s'il existe une prédisposition familiale de cancer du sein ou une maladie bénigne mammaire.

On considère actuellement que tous les alkylants ont un pouvoir leucémogène particulièrement le melphalan, le cyclophosphamide, le chlorambucil (leucémie aiguë myéloïde) et plus récemment



l'étoposide. Il en est de même pour le méthyl-CCNU qui avait été, entre autres, prescrit dans les traitements des cancers digestifs. Les agents immunosuppresseurs sont également incriminés, particulièrement l'azathioprine, utilisé pour les transplantations rénales.

### ● Exposition solaire

L'exposition solaire excessive augmente le risque de carcinomes basocellulaires et spinocellulaires par l'intermédiaire des lésions précancéreuses qu'elle favorise (télangiectasies, élastose, lentigine et kératose). L'expérimentation animale a montré que les UVB provoquent des carcinomes cutanés. Mais les arguments épidémiologiques sur le rôle des UV dans l'apparition de ces tumeurs dans les populations au teint clair est essentiellement de type descriptif : plus les pays sont proches de l'équateur, plus l'incidence des carcinomes cutanés est élevée dans les populations blanches. Le risque de carcinome basocellulaire est plus élevé chez les sujets nés en Australie ou ayant émigré dans ce pays avant l'âge de 10 ans que chez ceux qui y ont émigré après l'âge de 10 ans.

D'une façon générale, le risque est plus important chez les personnes de type caucasien vivant dans les régions tropicales par comparaison avec celles résidant sous des climats tempérés. Au sein de ce groupe, il existe des disparités avec un risque accru de mélanome pour les personnes à peau claire, celles souffrant de xeroderma pigmentosum ou présentant déjà des naevi dysplasiques (chez l'homme, la moitié des mélanomes se déclarent sur des naevi dysplasiques).

En France, comme dans les autres pays, la mortalité par mélanome est en augmentation. Cette augmentation va de pair avec l'augmentation générale à l'exposition solaire : bronzage estival, bancs solaires ou des activités sportives de plein air.

### ● Pollution

On suspecte depuis longtemps la pollution d'induire des cancers mais les données épidémiologiques montrent que son rôle est modeste. Les agents incriminés sont, entre autres, les gaz d'échappements riches en hydrocarbures polycycliques. Doll et Peto<sup>[1]</sup> estimaient en 1981 que 2 % de la mortalité par cancer relevaient de cette cause. Dans quelques cas on a pu analyser l'influence directe détectable d'une pollution massive (comme en Europe de l'Est). Certains pensent toutefois qu'il s'agit d'une sous-évaluation, masquée par l'effet direct d'autres émanations comme le tabac. Cependant, si l'irruption dans notre milieu de milliers de nouveaux produits chimiques avaient eu un impact global notable, la fréquence des cancers aurait dû croître malgré une latence d'une vingtaine d'années. Les deux organes qui sont le plus exposés aux pollutions sont l'estomac pour l'eau et les aliments, les poumons pour l'air. Or, la fréquence des cancers de l'estomac a diminué tandis que, chez les non-fumeurs, celle du cancer du poumon est restée constante.

### ● Virus et autres agents infectieux

L'étude de la cancérologie virale a débuté avec le siècle avec, entre autres, les observations de Peyton Rous en 1911 montrant qu'un sarcome de poulet peut être transmis par injections d'extraits cellulaires. Doll et Peto<sup>[1]</sup> estimaient en 1981 à 5 % la part des virus sur la mortalité par cancer. Bien que leur rôle pathogène reste encore à démontrer, l'implication des virus est vraisemblablement sous-estimée. Depuis l'avènement des techniques d'amplification génique on a pu retrouver la présence de différents fragments de virus dans beaucoup de tumeurs cancéreuses. De plus, d'autres agents infectieux joueraient un rôle, comme *Helicobacter pylori* pour le lymphome dit de Malt de l'estomac (*muco associated lymphoid tissue*).

Le virus de la mononucléose infectieuse, virus d'Epstein-Barr (ou EBV) est considéré comme étant la cause des lymphomes de Burkitt et probablement des cancers du cavum. En Afrique Noire, le paludisme pourrait stimuler l'action de l'EBV pour déclencher le lymphome de Burkitt comme peut le faire penser la superposition des zones géographiques d'endémie de ces deux pathologies. Sur la base également des techniques d'amplification génique, l'association entre l'infection par l'EBV et le développement de la maladie de Hodgkin est maintenant établi. Le lien de causalité entre l'EBV et le cancer du cavum tient au fait de la présence d'un titre plus élevé d'anticorps anti-EBV chez les patients atteints que chez les personnes saines ainsi que de la présence de parties du génome viral dans les cellules cancéreuses. En Chine, où le taux d'incidence est particulièrement élevé, on pense que d'autres facteurs interviendraient comme la consommation de poissons fumés ou un certain profil HLA.

En ce que concerne le virus de l'hépatite B, l'épidémiologie descriptive montre une concordance géographique entre les zones d'endémie et celles de l'hépatocarcinome en Asie et en Afrique. Une étude menée à Taïwan sur une cohorte de 22 707 hommes a montré que le risque de développer un hépatocarcinome était 200 fois plus important en cas de portage du virus de l'hépatite B.

Il est possible qu'il existe d'autres cofacteurs tels que l'exposition à l'aflatoxine (toxine produite par des moisissures contaminant certains aliments ou l'alcool). Le virus de l'hépatite C exercerait également un pouvoir carcinogène pour l'hépatocarcinome et peut-être plus particulièrement chez les patients cirrhotiques.

Les enquêtes d'incidence du cancer du col de l'utérus ont montré qu'il était plus fréquent chez les prostituées et les femmes qui ont de multiples partenaires, des premiers rapports précoces ainsi qu'un passé chargé de maladies sexuellement transmissibles. On a également remarqué une plus grande fréquence chez les femmes dont les partenaires étaient porteurs d'un cancer de la verge ou qui avaient eu eux-mêmes plusieurs partenaires<sup>[9]</sup>. L'agent viral identifié est le papillomavirus et plus précisément les souches HPV

16, 18, 31 et 33. L'HPV est également considéré comme promoteur pour les cancers vulvaires, de la verge, de l'anus.

Le premier rétrovirus humain a été isolé en 1980 sur des lignées cellulaires obtenues à partir de patients atteints de leucémie de type T. L'HTVL-1 (*Human T-leukemia virus type-1*) touche la population mature CD4 et est associé à une leucémie aiguë de type T très agressive (localisations cutanées et viscérales dont la première description a été faite en 1977). La transmission du virus s'effectue par voie sanguine et sexuelle. Il existe une zone d'endémie aux Caraïbes, dans le sud du Japon et dans certaines zones d'Afrique. Un second virus appelé HTVL-2 est également associé à certaines leucémies à tricholeucocytes.

Depuis 1986, le sarcome de Kaposi, les lymphomes de haut grade de malignité et les lymphomes cérébraux font partie des critères de définition du sida. On accuse le virus HIV de perturber directement l'immunosurveillance des clones de cellules aberrantes ou de jouer le rôle de covirus comme dans le sarcome de Kaposi avec le virus de l'Herpès<sup>[4]</sup>.

La bilharziose, due à l'infection par un parasite, le *Schistosoma haematobium*, est un facteur de risque pour le cancer épidermoïde de la vessie, notamment en Afrique de l'Est (Égypte, Zambie, Mozambique...). Les infections par la douve du foie, *Clonorchis sinensis* ou *Opisthorchis viverrini*, augmentent probablement le risque de cholangiocarcinome du foie.

### ● Alimentation

L'étude des populations migrantes a permis de préciser le rôle de l'environnement social et culturel. On estime aujourd'hui qu'environ 80 % des cancers sont dus à cet environnement dont 75 % liés au mode de vie individuel et 5 % au milieu. Le débat sur l'influence de l'alimentation est ouvert depuis qu'on a pu montrer un rôle cancérigène direct chez des animaux de laboratoire. Plusieurs hypothèses ont été avancées sans que l'on connaisse véritablement le (ou les) agent(s) responsable(s). Des études, dont une menée chez une cohorte de 88 000 infirmières anglaises, montrent que la surconsommation de viande et de graisses animales augmente le risque de cancer du côlon.

Il est encore impossible de dire s'il s'agit d'une action directe des graisses ou des produits associés (protéines, autres carcinogènes de cuisson) d'autant qu'aucune corrélation positive n'a été montrée entre le taux de cholestérol sanguin, qui dépend en grande partie des graisses absorbées, et un risque conséquent de cancer du côlon ou du sein. Ce serait l'obésité secondaire à l'excès calorique qui serait responsable par le biais d'une hyperœstrogénie (conversion périphérique des androgènes surrénaliens en œstrogènes). Cette hypothèse et celle de la diminution du taux sanguin de la protéine *sex hormone binding globulin* sont actuellement retenues pour expliquer le développement du cancer de l'utérus.



Les conclusions des études de cohortes menées sur la consommation de fibres alimentaires sont plus floues. Il existe en effet une grande diversité de fibres et ce type d'études très longues nécessitent des effectifs importants et compliants.

● **Facteurs génétiques**

Les facteurs génétiques représenteraient 5 % environ des causes des cancers. On sait depuis longtemps que l'existence d'antécédents familiaux multiplie par deux à quatre les risques de cancer du côlon ou du sein. Mais récemment, un certain nombre de gènes ont été identifiés qui sont pour le sein BRCA1 ; BRCA2 (*Breast*

*Cancer* 1 et 2). Ils sont situés sur les chromosomes 17 et 13 respectivement et pour le côlon HSMH2 et HMLH1 situés sur les chromosomes 2 et 3. Dans certaines familles on observe des associations pathologiques incluant des cancers ; ainsi le syndrome des néoplasies endocriniennes multiples qui associe cancer de la médullaire de la thyroïde à d'autres tumeurs endocriniennes ou encore le syndrome de Li-Fraumeni qui associe sarcome (rhabdomyosarcome), cancer du sein, tumeur cérébrale, corticosurrénalome et leucémie. Dans ce cas, on a pu montrer l'existence d'une mutation du gène codant pour la protéine P53, suppresseur de tumeur.

CONCLUSION

Nous l'avons vu, le poids du cancer dans nos sociétés occidentales est devenu un problème majeur de santé publique. Il s'agit de la première cause de mortalité aux États-Unis et en France, la première chez les hommes et la seconde chez les femmes. L'épidémiologie moderne a besoin pour progresser du soutien des fonds publics ainsi que d'une coopération efficace internationale. C'est dans ces conditions que nous pourrions identifier des facteurs de risques pour les éradiquer ou établir des programmes de dépistage et de prévention.

Michel Gozy : Chef de clinique-assistant.  
Eric-Charles Antoine : Chef de clinique-assistant.  
Gérard Auclerc : Attaché des Hôpitaux.  
Daniel Nizri : Attaché des Hôpitaux.

David Khayat : Praticien hospitalier, professeur des Universités.  
Service d'oncologie médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : M Gozy, EC Antoine, G Auclerc, D Nizri et D Khayat. *Épidémiologie et cancer*. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0100, 1998, 8 p

R É F É R E N C E S

[1] Doll R, Peto R. The causes of cancer : Quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981 ; 66 :

[2] Doll R, Peto R. Epidemiology of cancer. In : Weatherall DJ, Ledingham JG, Warrell DA eds. *Oxford textbook of Medicine*. Oxford University Press, 1988 ; (vol 1) : 95-123

[3] Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking : 40 years observations on male British doctors. *BMJ* 1994 ; 309 : 901-911

[4] Dupin N, Grandadam M, Calvez V, Gorin I, Aubin JT, Havard S et al. Herpesvirus-like DNA sequences in patients with Mediterranean Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995 ; 345 : 761-762

[5] Fraumeni JF Jr, Devesa SS, Hoover RN, Kinlen LJ. Epidemiology of Cancer (4<sup>th</sup> ed). In : DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer : principles and practice of oncology* (4<sup>th</sup> ed). JB Lippincott Compagny, 1993 : 150-181

[6] Hill C. Tabagisme et santé : aspects épidémiologiques. *Presse Med* 1996 ; 25 : 959-962

[7] Hill C, Doyon F, Sancho-Garnier H. *Epidémiologie des cancers*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1997

[8] International Agency for research on cancer. Tobacco smoking. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Humans. Lyon : International Agency for research on cancer, 1986 : (vol 38)

[9] Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991 ; 265 : 1985-1990

# AIDES TECHNIQUES. APPAREILLAGE

M PERRIGOT, V VEAUX-RENAULT, M CHEVIGNARD, P PRADAT-DIEHL

**L**es déficits de l'appareil locomoteur peuvent être corrigés, compensés ou suppléés. C'est le rôle de l'appareillage, qui comprend l'aide technique, les aménagements de l'environnement et les aides à la communication. Les prescriptions nécessitent une collaboration entre médecin traitant et centre médicotechnique spécialisée.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** appareillage, aide technique, cannes, orthèses, atelles, fauteuil roulant, domotique.

## INTRODUCTION

Parmi les moyens thérapeutiques dont dispose le médecin de médecine physique et de réadaptation, l'appareillage constitue un élément important. Un déficit permanent de l'appareil locomoteur peut être corrigé, compensé ou suppléé.

Les aides techniques peuvent être temporaires ou définitives. Les aides temporaires s'inscrivent dans un programme de récupération physiologique. Les aides définitives, associées ou non à une prothèse, s'inscrivent dans un programme de rééducation progressif ayant pour but de redonner au patient une autonomie efficace et sûre.

De tout temps, l'utilisation empirique des aides techniques et de l'appareillage a permis de compenser ou de suppléer des déficiences motrices sources de handicap fonctionnel : une prothèse probable pour les amputés survivants du néolithique (36 000 ans) ; une prothèse de bras de plus de 2 000 ans sur les bas-reliefs égyptiens ; des béquilles ou des cannes rapportées dès l'Égypte ancienne ; un catalogue plus complet par Hippocrate ; le crochet du pirate ; après la deuxième guerre mondiale les fauteuils roulants lors de la création des centres de soins des blessés médullaires, la création des centres d'appareillage pour anciens combattants ; après 1950 les grands appareillages, en particulier les orthèses de tronc lors des épidémies de poliomyélite ; la création des spécialités d'orthésistes-prothésistes et d'ergothérapeutes ; actuellement des centres intégrés d'appareillage (hôpitaux publics, centres de rééducation, équipes à domicile). La révision depuis quelques années du tarif interministériel des prescriptions sanitaires (TIPS), qui permet la prise en charge des aides techniques et appareillages, s'est orientée vers la médicalisation de la prescription de l'appareillage, c'est-à-dire l'adaptation la plus précise possible à la déficience présentée par le malade.

Les aides à la marche remontent sans doute à l'Antiquité. La plus ancienne représentation d'une béquille (bout de bois à bec coudé, d'où son nom de bec-quille) a été trouvée sur un bas-relief d'une tombe égyptienne datant de 2 830 av. J.-C. Les

artistes, souvent attirés par la représentation de la misère humaine, nous font découvrir au cours des siècles la variété de ces aides (Jérôme Bosch, Dürer, du Greco pour ne citer qu'eux). Au XVIII<sup>e</sup> siècle apparaît la béquille telle que nous la connaissons encore aujourd'hui. Les premières béquilles réglables ont été introduites en France par des prisonniers revenant d'Allemagne après la première guerre mondiale. La béquille axillaire standard reste l'aide la plus utilisée dans les pays anglo-saxons, car elle est la plus efficace pour les handicaps sévères.

## MÉDECIN GÉNÉRALISTE : RÔLE DE CONSEIL

La loi d'orientation du 30 juin 1975 garantit, pour les handicapés en particulier, un minimum de ressources, l'intégration sociale, l'accès aux sports et aux loisirs<sup>[2]</sup>. L'Organisation mondiale de la santé a évalué six dimensions du handicap, en particulier les fonctions et la capacité de l'individu à maintenir une existence effectivement indépendante quant aux besoins physiques de son corps (hygiène corporelle, se nourrir), à se déplacer effectivement dans son environnement, à occuper son temps de façon coutumière à son sexe, son âge et sa culture... Ces abords nouveaux, conceptuels et pragmatiques, des dimensions du handicap ont permis de mieux saisir ses différents aspects, médicaux, fonctionnels, sociaux et économiques, de même qu'ils ont été à l'origine d'évaluations plus précises et de meilleures planifications des soins et interventions diverses<sup>[3]</sup>.

Le médecin de famille, au centre du dispositif de soins et de prise en charge du malade handicapé, en collaboration avec les services sociaux proches du domicile, est le référent pour un certain nombre de conseils et d'aides : pour l'aspect fonctionnel du handicap conséquence de la déficience, le contrôle de l'environnement à domicile, l'accessibilité du logement, les différents dispositifs d'aide à la communication, l'utilisation des aides techniques, la prescription de l'appareillage, chaussures orthopédiques, orthèses, fauteuils roulants.

## MATÉRIELS DISPONIBLES<sup>[6]</sup>

### ● Aides techniques

Les aides techniques sont les divers moyens matériels utilisables pour se mouvoir, agir sur son environnement, pour communiquer, pour accomplir des tâches de la vie quotidienne, domestique, sociale et professionnelle. Elles permettent d'assurer l'indépendance fonctionnelle, le confort et la sécurité. Elles s'adressent à tous les types de déficits : moteurs (neurologiques, conséquence de lésions de l'appareil locomoteur traumatiques, rhumatismales...), sensoriels, également troubles des fonctions cognitives. Cependant, des troubles importants du comportement sont difficilement contournables et une assistance humaine est en règle nécessaire.

Les aides techniques sont souvent classées selon les besoins : aides à la marche et à la locomotion, aides pour les soins personnels, pour les activités domestiques, pour l'adaptation du logement, pour la communication et les systèmes de contrôle d'environnement.

L'aide technique doit être efficace (aide réelle dans la vie courante). La prescription doit donc être individuelle, fondée sur l'évaluation des besoins réels et souvent sur un essai en situation. Elle doit être fiable, évolutive, en particulier dans certaines maladies rapidement progressives.

### Aides à la marche

Parmi ces aides techniques, les moyens de déplacement sont les plus importants. Ils conditionnent l'indépendance du patient. Ces moyens de déplacement comprennent les fauteuils roulants et les aides à la marche : barres parallèles ; déambulateurs ou cadres de marche ; béquilles et cannes-béquilles ; cannes.

### ■ Cannes

Il en existe de hauteur réglable ou de longueur ajustée à la morphologie du patient. La poignée doit permettre une prise efficace, notamment en cas de polyarthrite ou de spasticité.

Les cannes à appui antibrachial (cannes anglaises ou canadiennes, cannes Schlick) comprennent un bracelet d'avant-bras.

La canne-accoudoir permet l'appui sur les avant-bras grâce à une gouttière d'appui horizontale. Elle permet de ne pas solliciter les mains et les poignets en cas d'affection rhumatismale ou de lésions traumatiques distales du membre supérieur, en cas d'ankylose du coude à angle droit.

Les cannes tripodes offrent une bonne stabilité au prix d'un poids et d'un encombrement accrus. Elles peuvent être utiles chez certains patients présentant des troubles de coordination ou un contrôle postural médiocre.

#### ■ Appareillage de transfert

C'est une aide directe à la personne handicapée (potences, poignées et barres de lit, barres d'appui murales, dispositifs de levage et transfert, rehausseurs) ou une assistance à la tierce personne, lève-malade en particulier. Le lève-malade hydraulique et mécanique est plus coûteux et plus lourd. L'encombrement général et la manipulation du dispositif, la possibilité d'accéder facilement au patient sont des éléments de choix.

#### ■ Orthèses <sup>[10]</sup>

Les orthèses sont destinées à compenser ou à suppléer la fonction déficitaire d'un ou plusieurs segments corporels, et à corriger, le cas échéant, les aggravations sur l'appareil locomoteur secondaires à ce déficit. Ce sont des appareils de prévention, de correction ou de substitution d'une déficience.

Le caractère modulaire d'un grand nombre de composants et l'adaptation individuelle de la majorité des orthèses permettent de nombreuses possibilités d'appareillage qui répondent à la plupart des situations cliniques et à leur évolution. L'efficacité, l'adaptabilité et l'esthétique de ces appareils retentissent sur la qualité de vie des patients.

#### Orthèses de membre inférieur

Les orthèses d'immobilisation sont des appareils destinés à l'immobilisation d'un segment de membre, d'un membre ou d'une partie plus importante du corps du patient, pour le placer en décubitus, pour l'asseoir ou le mettre debout.

L'importance de l'orthèse de marche est proportionnelle au déficit moteur. Tout ce qui en améliore les performances (qualité de l'adaptation, rapport poids/solidité, fonctions biomécaniques) est important.

Les releveurs de pied permettent de stabiliser les pieds ayant un déficit des fléchisseurs dorsaux de la cheville, qu'il soit transitoire ou définitif : releveurs en plastique au contact de la peau ou dispositifs appliqués sur des chaussures.

Les orthèses de genou sont de types divers : attelles d'immobilisation ; genouillères élastiques ; orthèses pour instabilité de genou post-traumatique.

Les attelles d'immobilisation sont utilisées dans un contexte traumatique d'urgence (hémarthrose, contusion, entorse), en postopératoire ou au cours d'affections médicales (atteintes inflammatoires ou infectieuses du genou). Elles peuvent être réalisées à titre provisoire en plâtre, en résine hydrodurcissable (Scotchcast®, Dynacast®, etc) ou en polyuréthane.

Les orthèses de stabilisation du genou, ou orthèses fonctionnelles, sont fabriquées en série ou sur mesure. Leur rôle est de réduire les instabilités séquentielles des traumatismes ligamentaires quand elles sont insuffisamment compensées par la rééducation ou la chirurgie.

Les genouillères élastiques, réalisées en série, ont un but antalgique mais un rôle modeste de contention. L'indication essentielle concerne la pathologie rotulienne.

Les orthèses stabilisatrices de cheville, préfabriquées, paraissent être un excellent compromis entre le traitement fonctionnel et l'immobilisation stricte. Les modèles les plus courants sont : l'attelle Aircast®, pneumatique amovible, avec une version *training* autorisant une flexion plantaire complète ; l'orthèse Malléoloc®, composée d'une lame de matériau thermoformable, se situe entre le *strapping* qui stabilise la cheville et la botte plâtrée ou en résine qui l'immobilise.

#### Orthèses rachidiennes de maintien et/ou d'aide à la marche

Les orthèses cervicales sont utiles dans de nombreuses situations cliniques, le plus souvent de façon transitoire. Les plus fréquentes sont les colliers cervicaux, les minerves, les orthèses cervicales avec appui occipitomandibulaire (miniminerves). Le port prolongé d'une minerve est susceptible de provoquer une sorte d'habitude-dépendance et l'ablation de l'orthèse doit être progressive.

Les orthèses thoracopelviennes pour cyphoses dorsales ou scolioses, particulièrement chez les personnes âgées, sont souvent mal tolérées, ce qui réduit beaucoup leur utilisation, d'autant que l'efficacité au plan de la correction de la déformation n'est que partielle.

Les orthèses d'immobilisation lombaire (ceintures et corsets), de prescription courante, existent en une gamme d'offres très diversifiée permettant une bonne adéquation de l'orthèse au malade et à la maladie.

Le lombostat provisoire est réalisé en plâtre, en résine hydrodurcissable, en résine de polyuréthane, en thermoplastique basse température.

Les ceintures et corsets du petit appareillage, pour un port au long cours, réalisent une contention souple ou renforcée.

Les corsets de grand appareillage (instabilité rachidienne marquée, déformations évolutives) sont rapidement confectionnés en matériaux thermoplastiques. Au long cours, la réalisation en cuir et métal offre plus de confort.

#### Orthèse pneumatique

Schématiquement, l'orthèse se présente sous la forme d'un vêtement en fibres synthétiques. Elle recouvre soit les membres inférieurs et le tronc, soit uniquement les membres inférieurs.

#### ■ Prothèses

Les prothèses ont pour objet de remplacer artificiellement l'absence d'un ou plusieurs segments corporels. Après la période de rééducation à la marche faite avec des appareils provisoires vient celle de l'appareillage dit définitif. La fabrication de ce matériel est confiée à un orthopédiste, qui procède à son montage et à son adaptation. Le rééducateur peut suivre encore l'amputé pour l'aider à utiliser sa prothèse dans les meilleures conditions.

#### ■ Chaussures orthétiques <sup>[10]</sup>

L'orthèse plantaire, au centre de la chaussure orthétique, joue un rôle majeur, celui de compenser toutes les anomalies d'appui du pied au sol.

Les chaussures orthétiques sont indiquées en cas :

- d'amputation du pied ;
- de déformations du pied ;

– de déformations partiellement réductibles ou irréductibles des orteils ;

– de troubles de la statique plantaire et du déroulé du pas (pied creux varus, pied de l'infirme moteur cérébral, pied bot) ;

– de troubles trophiques. Le contexte artéritique pose le problème de pieds au revêtement cutané fragile des diabétiques. Des chaussures thérapeutiques de série, adaptables par thermoformage (Podiabète®) apportent souvent des solutions ;

– de troubles paralytiques ; la paralysie des releveurs du pied, périphérique ou centrale, flasque ou spastique, associée ou non à celle d'autres muscles de la jambe, peut relever du port de chaussures orthétiques ;

– de raccourcissements ; le raccourcissement d'un membre inférieur (quelle qu'en soit l'origine) est compensé par une chaussure orthétique à partir de 2 cm (en dessous, on compose éventuellement une talonnette, une orthèse plantaire ou une surépaisseur du talon d'une chaussure du commerce).

La chaussure de compensation est une chaussure pour pied du membre inférieur sain controlatéral.

#### ■ Fauteuils roulants <sup>[4, 6]</sup>

Le fauteuil roulant est une aide technique qui compense l'incapacité de marcher. Il peut aussi redonner une mobilité dans le plan vertical (fauteuils verticalisateurs). Pour le malade, l'idéal est l'indépendance complète en fauteuil roulant pour les transferts (du fauteuil roulant au lit, à la baignoire, au siège des toilettes, au siège de voiture...) et pour les déplacements (montée et descente des trottoirs en « deux roues », descente de quelques marches avec un fauteuil roulant manuel, évolution sur tout terrain, rangement du fauteuil roulant dans la voiture). Souvent, l'indépendance est beaucoup plus limitée, voire quasi nulle : les transferts sont impossibles sans aide et le fauteuil roulant est poussé par le conjoint ou la tierce personne.

Les indications du fauteuil roulant sont les amputations des membres inférieurs, les atteintes neurologiques par hémiplegie, paraplégie, maladie de Parkinson, sclérose en plaques..., les atteintes articulaires douloureuses et destructrices, les atteintes musculaires, les troubles de l'équilibre, les chutes fréquentes...

Le fauteuil roulant à propulsion manuelle est indiqué chaque fois que la marche est difficile ou impossible malgré l'utilisation éventuelle d'orthèses ou de prothèses, et chaque fois que la marche est contre-indiquée pendant un temps donné (location). Il est indiqué lorsqu'il y a atteinte d'un ou des deux membres inférieurs mais utilisation possible d'au moins un des deux membres supérieurs.

Le fauteuil roulant à propulsion par moteur électrique est indiqué lorsque la personne ne peut elle-même se propulser en fauteuil manuel. L'existence de troubles cognitifs (altération des fonctions supérieures, troubles du comportement) et de troubles sensoriels (vision, audition) peut rendre difficile, voire dangereuse, la conduite d'un véhicule électrique et doit être prise en compte.

#### Aides des membres supérieurs <sup>[6]</sup>

Les aides des membres supérieurs sont des adaptations et des aides techniques pour l'alimentation, la toilette, l'habillement, les tâches ménagères et les loisirs. Les dispositifs les plus



répandus ont pour principe la facilitation de la préhension, la stabilité de l'objet manipulé (dispositifs de fixation, supports antidérapants), l'augmentation de la distance d'action, la réduction des contraintes (systèmes de démultiplication ou d'empaument).

#### ■ Aides à la préhension

Les aides à la préhension sont diverses :

- bracelet métacarpien (ou orthèse) fixé autour de la main et comportant une poche ou une pince destinée à bloquer le manche d'un outil : couvert, stylo, brosse à dents ou autre ;
- grossissement de l'objet : soit simple tube en mousse dans lequel son manche est glissé, soit mousse ou résine modulable permettant une réalisation individualisée ; des dispositifs spécifiques sont également commercialisés : adaptateur pour crayon, boules de préhension, poignées ; certains outils répondent aux difficultés de préhension fine, comme les enfile-boutons, les clips de laçage ; il ne faut pas négliger les possibilités d'adaptation du vêtement (déplacement du boutonnage en avant, velcro, fermeture à glissière ou à pression) ;
- pinces à long manche qui permettent de ramasser des objets au sol sans avoir à se baisser ou de saisir un objet en hauteur ;
- couteau-fourchette en cas d'hémiplégie ;
- objets pouvant être fixés à l'aide de ventouses ou de serre-joints : bols, brosses, épluche-légumes, râpes ; une autre possibilité de fixation est offerte par des planches ou des supports munis de pointes permettant le maintien du légume ou du pain pendant la découpe, ou encore percés de trous où est bloqué le bocal dont on veut dévisser le couvercle ;
- prolongation d'instruments avec long manche (chaussure-pied, brosse, enfile-bas par exemple) ;
- tiges à crochet ou d'enfilage des vêtements ;
- dispositifs pour actionner les clés, les poignées de fenêtre ou de porte, la robinetterie.

La commande myoélectrique des prothèses et orthèses du membre supérieur est d'un principe simple. Le signal myoélectrique, produit par la contraction d'un muscle indemne en totalité ou en partie, est capté au niveau de ce muscle, amplifié, et commande le fonctionnement d'un moteur ou d'un muscle pneumatique.

#### ■ Orthèses de la main <sup>[11]</sup>

Les orthèses de la main jouent un rôle important dans la rééducation fonctionnelle de la main handicapée. Elles doivent respecter les principes de physiologie de la main. Elles doivent être simples, faciles à confectionner rapidement, faciles à mettre en place et à enlever par le patient lui-même. Elles doivent également être « confortables », donc peu encombrantes, non traumatiques pour la peau et n'entraînant aucune douleur. Enfin, point capital, elles doivent être esthétiques. Ces impératifs sont souvent contradictoires et l'on doit se contenter d'un compromis. La surveillance, l'adaptation de l'orthèse à l'évolution, l'entraînement à la mise en place et à l'utilisation nécessitent une collaboration étroite entre le malade d'une part, le médecin de médecine physique et de réadaptation et son équipe (ergothérapeutes, appareilleurs, kinésithérapeutes) d'autre part.

Les orthèses de la main sont différentes selon l'objectif que l'on poursuit :

- *orthèses de repos* utilisées dans la main rhumatismale et dans certaines affections

neurologiques, et *orthèses d'immobilisation* mises en place par le chirurgien en cas de lésion osseuse, tendineuse ou ligamentaire ;

- *orthèses correctives*, exerçant une contrainte dans le but de réduire une raideur ou une déformation ; on trouve les contraintes rigides (plâtres) et les contraintes élastiques (ressorts, lames métalliques souples, tracteurs de caoutchouc) ;

– *orthèses statiques de fonction*, par exemple les orthèses maintenant le poignet et le pouce dans une paralysie radiale pour améliorer la préhension, les orthèses utiles dans les mains rhumatismales en bloquant un poignet douloureux pour permettre une meilleure utilisation des doigts ;

- *orthèses dynamiques de fonction*, transposant aux doigts le travail effectué par le poignet (orthèse de ténodèse) ou des systèmes de commande plus ou moins complexes (mécaniques, myoélectriques).

Beaucoup de ces orthèses jouent un rôle dans la rééducation des éléments anatomiques de la main : une orthèse de fonction permet le réentraînement des articulations non immobilisées et contribue à redonner un sens kinesthésique correct. Bon nombre d'orthèses poursuivent plusieurs objectifs. Une orthèse de fonction prévient également les raideurs et permet même, par son utilisation, de récupérer certaines amplitudes articulaires.

#### Literie et lits <sup>[6]</sup>

La literie doit être ferme, épousant le poids du corps, facile à désinfecter et à nettoyer. À côté des risques de lésions cutanées liés à une surpression focale, la macération, le poids du matelas ou sa fragilité peuvent être autant d'inconvénients. Il n'y a pas de matelas idéal convenant à toutes les situations. Il faut souligner que si un support bien choisi peut devenir un appoint précieux pour l'équipe soignante, il ne doit jamais se substituer aux mesures de *nursing*, particulièrement de prévention d'escarres.

Les lits médicaux simples ne peuvent convenir que pour des personnes ayant un bon niveau d'autonomie ou comme solution temporaire. Dans les autres cas, un sommier articulé est préférable, permettant au moins de redresser le buste, et le plus souvent de soulever le pied du lit. La motorisation et la commande électrique en simplifient considérablement le maniement et permettent au handicapé de modifier sa position sans l'intervention d'un tiers. Certains de ces lits sont réglables en hauteur, permettant de faciliter les transferts ou l'intervention d'une tierce personne. D'autres permettent une inclinaison longitudinale ou latérale pour rendre les soins plus aisés. Enfin, il existe même des lits de verticalisation, qui sont en fait plus des outils de rééducation que du mobilier à l'usage du handicapé à domicile.

Les lits de traitement des escarres peuvent être séparés en deux groupes : les lits à appui intermittent et les lits à appui permanent. Les lits à appui intermittent sont des lits motorisés permettant l'inclinaison variable et parfois le retournement du patient, et donc une décharge régulière des zones d'appui. Ils ont l'avantage de permettre un maintien orthopédique rigoureux (immobilisation, posture, mise en traction) mais sont coûteux et encombrants. Les lits à appui permanent (lits fluidisés par suspension de billes de silice et, plus récemment, lits à air) voient leur utilisation réduite par leur coût élevé, mais aussi par certaines contraintes : bruit de

fonctionnement, encombrement et poids élevés, déshydratation de l'altité, difficulté du *nursing* orthopédique.

Les matelas sont de différents types : en mousse (clinplots), à eau ou surmatelas à air.

#### ● Accessibilité et contrôle de l'environnement. Aides à la communication <sup>[6, 8]</sup>

##### Accessibilité du logement et des bâtiments

L'accessibilité du logement et des bâtiments est évaluée par la visite à domicile de l'équipe de rééducation, l'individu concerné, les partenaires du soutien à domicile (proches ou professionnels).

Elle nécessite :

- le dégagement des espaces de circulation (en fauteuil roulant, une largeur minimale de passage de 90 cm) ;
- le remplacement des portes à gonds ;
- la suppression des facteurs de chutes ou blessures ;
- l'adaptation à la manipulation des poignées, robinetterie, volets et rideaux ; la hauteur du lit et des fauteuils choisis pour permettre des transferts faciles ;
- l'accès au mobilier de rangement ;
- les aides techniques qui facilitent les transferts : barres d'appui et de traction ; potence ; système rehausseur d'assise, en particulier dans les toilettes ; pour la douche ou le bain, un système d'assise et des protections antidérapantes peuvent être proposés.

##### Contrôle d'environnement spécifiquement adapté aux personnes handicapées

- Téléthèses d'environnement (systèmes permettant d'agir à distance).
- Appels, systèmes de détection d'anomalies.
- Activités de la vie de relation (communication, jeux et loisirs).
- Maîtrise du confort (éclairage, contrôle thermique...).

##### Rôle d'environnement pour tous. Domotique

Il s'agit de fonctions simples de contrôle d'environnement et de téléalarme, programmation des appareils électrodomestiques, boîtier unique permettant leur commande par un sujet à mobilité réduite.

La téléalarme est très répandue. Elle permet de composer des numéros téléphoniques préétablis ou d'alerter un standardiste de veille. Elle est utile chez les personnes handicapées isolées, notamment les personnes âgées exposées au risque de chutes. Les troubles intellectuels importants ne permettent pas son utilisation.

Les moyens de télétransmission peuvent permettre parfois l'exercice d'une activité professionnelle. Les limites en sont le coût élevé, la difficulté d'aménagement dans un logement ancien, la maintenance et la fiabilité des systèmes.

##### Aides à la communication en cas de déficit moteur

La « sonnette » habituelle est remplacée par des contacteurs utilisant les possibilités résiduelles des membres, du tronc ou cervicoencéphaliques : interrupteur ultrasensible ou à effleurement, contacteur à surface élargie (en cas de mouvements anormaux), contacteur au souffle ou au bruit. Ces contacteurs sont placés sur un support ou un bras

souple pour être facilement accessibles à la personne handicapée, peut-être relayés par un dispositif de téléassistance.

La communication écrite peut être aidée par le grossissement du stylo, un bracelet carpien, une orthèse de maintien, la suspension ou un dispositif de support du membre supérieur en cas de déficit proximal. Les moyens informatiques (traitement de texte, dessin assisté par ordinateur) tendent à remplacer, malgré leur coût, les machines à écrire. Pour la lecture, des chevalets permettent un positionnement adéquat des documents. On trouve diverses aides pour tourner les pages : doigtier, embout buccal ou licorne, bracelet métacarpien, tourne-pages électrique.

En cas de difficultés d'expression orale, on peut utiliser des tableaux de communication, soit simple planche de lettres ou de pictogrammes simples, soit tableau plus sophistiqué de plusieurs pages utilisant un langage symbolique ou des segments de phrase et des éléments syntaxiques permettant une communication plus élaborée.

## RÈGLES DE PRESCRIPTION <sup>[9]</sup>

### ● Qui doit prescrire ? Quand ?

Le petit appareillage est prescrit par le médecin traitant.

Le grand appareillage est prescrit par des médecins compétents en médecine physique et de réadaptation, rhumatologie, chirurgie orthopédique. Il peut également être prescrit par le médecin traitant ou d'autres spécialistes, après consultation du patient dans un centre medicotechnique spécialisé.

La prescription doit se faire le plus précocement possible, dès que la mutilation ou l'invalidité peut être considérée comme définitive.

### ● Faut-il une demande d'entente préalable ?

La demande d'entente préalable est en général nécessaire en cas de prescription de petit appareillage. Elle est obligatoire en cas de prescription de grand appareillage.

Elle doit être adressée à la caisse primaire d'affiliation. C'est elle qui ouvre les droits au remboursement.

### ● Qui délivre l'accord de prise en charge ?

Dans tous les cas de prescription de petit appareillage, c'est la caisse primaire d'affiliation ou de subsistance qui délivre l'accord de prise en charge, après avis du médecin-conseil pour les articles soumis à entente préalable. L'accord doit être express. L'accord tacite, à défaut de réponse de la caisse dans un délai de 10 jours, ne joue pas en matière d'appareillage. L'assuré qui ne se serait soumis à cette disposition s'expose à un refus de remboursement.

En ce qui concerne le grand appareillage, c'est le centre d'appareillage qui délivre l'accord de prise en charge, après accord de la caisse primaire d'affiliation ou de subsistance, avis favorable de l'intéressé et répondant à la prescription médicale.

### ● Qui participe aux frais engagés à l'occasion de l'achat, du renouvellement, des réparations ?

Dans tous les cas, c'est la caisse primaire d'affiliation.

Il n'y a pas application du ticket modérateur en cas de fourniture de petit appareillage, sauf dans certains cas d'exonération. Le ticket modérateur est appliqué en cas de fourniture de grand appareillage, sauf pour la prothèse oculaire et les chaussures orthétiques.

### ● Qui fabrique ?

C'est le fournisseur agréé par la caisse régionale d'assurance maladie qui fabrique l'appareillage, après avis de la commission nationale consultative en cas de grand appareillage.

### ● Qui facture ?

C'est le fabricant lui-même s'il est agréé, ou les applicateurs agréés non fabricants, qu'il s'agisse de petit ou de grand appareillage.

### ● Qui contrôle ?

En cas de petit appareillage, c'est le médecin-conseil de la caisse primaire qui contrôle en attribution, pour les articles soumis à entente préalable. En réception, c'est le médecin-conseil attaché à la caisse primaire sur demande du service administratif.

En cas de grand appareillage, c'est la commission d'appareillage qui contrôle en attribution et en réception, après inscription du patient au centre d'appareillage.

Les renouvellements ne sont pas systématiques à l'expiration des délais de garantie opposables aux fournisseurs, que ce soit pour du petit ou du grand appareillage.

## PRESCRIPTION <sup>[9]</sup>

### ● Aides techniques

#### Critères de choix et prescription d'une aide technique

La prescription d'une aide technique ne peut se concevoir comme une prestation isolée. Elle doit s'intégrer dans un projet de rééducation ou de réadaptation. Il faut prendre en compte la dimension symbolique de certains matériels comme, par exemple, la proposition d'un fauteuil roulant ou d'un dispositif de contrôle d'environnement. L'ergothérapeute joue un rôle important dans l'information du patient sur les différents dispositifs existants, dans le conseil et l'adaptation du matériel.

#### Téléthèses et moyens robotiques. Animaux d'assistance

Deux difficultés sont particulièrement marquées dans le domaine du contrôle d'environnement : la multiplicité des fournisseurs alors que le marché est très étroit ; l'essor technologique rapide qui rend les matériels obsolètes. La maintenance et la compatibilité des matériels avec des développements technologiques futurs sont problématiques.

### ● Aides à la marche

Toute aide à la marche doit faire l'objet d'une prescription médicale. Il ne s'agit pas d'une simple formalité car chaque type de marche peut nécessiter une aide adaptée et inversement. La prescription d'une aide à la marche tient compte des caractéristiques d'utilisation des différentes aides, des

possibilités du sujet, du type de marche envisagé et également de l'utilisation d'une prothèse ou d'une orthèse.

### ● Orthèses et prothèses

Un appareillage parfaitement adapté est difficile à obtenir (brièveté des segments, encombrement de l'orthèse, efficacité, conservation de l'usage de la main, esthétique, etc). L'orthèse doit être stable et toutes les forces qui s'appliquent sur elle doivent s'équilibrer. Aucun glissement ne doit entraîner de modifications des appuis sous peine pour l'orthèse de perdre toute efficacité, voire d'être nocive. L'orthèse doit être confortable. La surveillance de la bonne adaptation des orthèses de main justifie un suivi systématique et une information des patients quand il existe des risques cutanés liés aux troubles sensitifs ou trophiques.

La partie passive des orthèses de main et d'avant-bras est le domaine privilégié des thermoplastiques basse température (Aquaplast®, Polysar®, San Split®, Hexcelite®, Orfit®). Ils ramollissent dans de l'eau chaude (ou une étuve) entre 50 à 70 °C. Ils se moulent directement sur le patient. Ils sont perforés pour limiter le confinement cutané responsable d'une exagération de la transpiration.

Les thermoplastiques haute température (polypropylène, polyéthylène) sont plus rarement utilisés et sont réservés aux segments de bras ou d'avant-bras. Ils ont une température de ramollissement comprise entre 140 et 170 °C et se moulent sur un dispositif plâtré.

Pour la prescription d'une orthèse de grand appareillage, le prescripteur doit préciser toutes les particularités de l'orthèse commandée : finalités, matériaux, hauteur sur la main ou l'avant-bras, points d'appui, détails des fonctions, etc. Les spécifications doivent être nombreuses et précises, surtout si l'appareilleur n'est pas habitué à la fabrication de cet appareillage.

Les orthèses sont prescrites dans un contexte médical (neurologique, rhumatologique, pédiatrique, gériatrique, etc) ou chirurgical (urgence traumatique, orthopédie), pour un traitement d'une durée limitée ou pour la compensation d'une déficience définitive.

Le petit appareillage est fabriqué en série, selon des tailles standardisées. Sa vente est assurée par des orthoprothésistes, des pharmaciens et des revendeurs de petit appareillage agréés. Le grand appareillage est fabriqué sur mesure ou sur moulage par des orthoprothésistes agréés. Environ 10 % de la production, le plus souvent à titre provisoire, sont réalisés dans les ateliers intégrés des centres ou des services de médecine physique et de réadaptation.

### ● Chaussures orthétiques

Des prescriptions détaillées, établies en fonction des spécificités de chaque patient et des moyens des orthoprothésistes, garantissent le succès de cet appareillage.

Un pied tombant simple pose peu de problèmes techniques. Les difficultés sont liées à l'extension de la paralysie au membre inférieur, au caractère central de l'atteinte, à l'importance de l'hypertonie spastique, à l'existence de troubles sensitifs associés et à celle de déformations orthopédiques au pied.



## ● Fauteuils roulants

### Critères de choix

Ils sont liés à l'utilisateur mais également aux conditions d'utilisation. Il faut évaluer le type de déficience, le degré d'indépendance, l'âge, la morphologie, les conditions d'utilisation, les goûts, ainsi que les ressources financières du patient. Une déficience temporaire entraîne une location du fauteuil, une déficience définitive son achat.

### Prescription

Elle doit mentionner les éléments suivants :

- propulsion manuelle ou par moteur électrique ;
- largeur de siège ;
- dans le cas d'un fauteuil roulant manuel : grandes roues arrière ou avant, fauteuil pliant ou non, allégé ou non (poids de 10 à 20 kg) ;
- dans le cas d'un fauteuil roulant électrique : type de commande (manuelle de série sur tablette ; actionnée par la tête, la nuque, l'épaule, le coude, le genou, le pied ; commande à la langue, au souffle, à la voix ; commande accompagnateur...).

Elle doit mentionner les adjonctions :

- coussin d'aide à la prévention des escarres ; il surélève l'assise et il faut en tenir compte pour le réglage des repose-pieds et pour la hauteur des accoudoirs, mais les accoudoirs réglables apportent un supplément de poids ;
- sangle de tronc, ceinture de sécurité, siège coquille, cale-tronc en cas de tronc ballant ou de mouvements involontaires ;
- appui-tête, dossier haut, coussin de dossier ;
- dossier inclinable : position de repos si transferts impossibles (tétraplégiques, personnes âgées), limitation de la flexion de la hanche (arthrodèse), manque d'équilibre du tronc ; pour que le fauteuil soit stable, penser au déport de l'axe des grandes roues vers l'arrière ;
- séparation de cuisse (cale antiadduction) ;
- garde-robe ;
- repose-jambes réglable : position de repos, surélévation d'une jambe plâtrée ou cedématisée, avec ou sans gouttière ;
- cale-pieds et sangles talonnières ;
- dispositif pour conduite unilatérale (hémiplégie) en précisant le côté : double main courante ; système à levier ;
- tablette ;
- aménagement des mains courantes (difficultés de préhension : tétraplégie, déformations rhumatismales des doigts) : ergots, revêtement caoutchouté antidérapant, mains courantes élargies ou moulées ;
- roues gonflables (tout terrain) ou à bandage (intérieur, plus maniable) ;
- commande des systèmes d'immobilisation allongée ou élargie (poignée moulée).

## PROBLÈMES FINANCIERS. PRISE EN CHARGE PAR LES ORGANISMES DE SÉCURITÉ SOCIALE <sup>[6]</sup>

### ● Aides techniques

Les couteaux-fourchettes, les verres-pipettes, les enfiler-bas, les potences de lits, des systèmes de verticalisation et lève-malade, les poussettes, les cannes et déambulateurs sont par exemple pris en charge sur la base du tarif de remboursement, qui peut néanmoins laisser une part importante du coût à la charge de l'utilisateur. Les autres aides techniques, non inscrites au TIPS, peuvent parfois être prises en charge partiellement ou en totalité dans le cadre des prestations extralégales, sur demande spéciale auprès de la caisse d'assurance maladie. Des mutuelles, des associations peuvent également participer au financement. Les caisses d'allocations familiales ou de retraite, les collectivités locales, le PACT (protection, amélioration, conservation, transformation de l'habitat ancien) peuvent fournir une aide pour des adaptations du logement. Le fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées (AGEFIPH) peut intervenir pour l'aménagement du poste de travail. Cette multiplicité des financeurs potentiels entraîne des démarches longues et complexes et fait obstacle au retour rapide au domicile.

### ● Orthèses

Pour donner lieu à prise en charge, les orthèses doivent correspondre à la description du TIPS. Les orthèses de grand appareillage sont prises en charge à 100 % sous réserve que les caractéristiques techniques et les références du TIPS soient respectées. Le tarif est dit opposable, c'est-à-dire qu'aucun supplément ne peut être demandé au patient. Les orthèses de petit appareillage appartiennent également au TIPS, mais leur prise en charge relève d'un tarif de responsabilité : les organismes de sécurité sociale limitent leur prise en charge à un forfait. Le complément est apporté par le patient, partiellement remboursé par la mutuelle. Le coût des appareils prescrits et réalisés au cours d'une hospitalisation entre dans le budget global de l'établissement. Il en est de même des appareils réalisés dans les ateliers intégrés.

### ● Chaussures orthétiques

La prise en charge des chaussures est délivrée par paire. Quand la pathologie est unilatérale, la chaussure controlatérale est de compensation ou de complément. La première mise comprend deux paires de chaussures orthétiques. Le renouvellement est fonction de l'utilisation (au maximum une paire par an). Des réparations du semelage, de la semelle interne ou de la tige sont prises en charge. Le ticket modérateur (à régler par le patient ou sa mutuelle)

est de 35 %. Dans les cas d'affection de longue durée la prise en charge est de 100 %.

### ● Fauteuils roulants

Tous les fauteuils ne sont pas agréés par l'assurance maladie et beaucoup ont un prix supérieur au tarif de remboursement. La fraction supplémentaire du prix du fauteuil et de ses compléments est à la charge de l'utilisateur. Pour obtenir le remboursement, une prescription médicale indiquant les principales caractéristiques et les adjonctions souhaitées doit être adressée à la caisse d'assurance, accompagnée d'une demande d'entente préalable et d'un devis correspondant aux indications techniques de l'ordonnance. Ce devis est établi par un fournisseur agréé, choisi par la personne handicapée. Certaines caisses assurent une fourniture directe par leur service appareillage. Rappelons que le fauteuil roulant reste la propriété de l'organisme de prise en charge et doit être restitué en fin d'utilisation. Si le fauteuil n'est nécessaire que pour une durée courte, on peut recourir à une location. Le premier mois de location est accordé sans entente préalable. Celle-ci devient nécessaire au-delà, avec une durée qui ne peut pas dépasser 12 mois.

## FILIÈRES

La distribution des aides techniques se heurte à la diversité des voies de distribution, à la rareté des distributeurs spécialisés, à la multiplicité des fabricants, à des fabrications de qualité irrégulière et en faible série, à des prix de vente parfois excessifs. Certains dispositifs simples peuvent être fabriqués par les services d'ergothérapie et les ateliers d'appareillage.

## ADRESSES UTILES

Le réseau européen Handynet ([http://wal.autonomie.org/guide/df\\_25.htm/](http://wal.autonomie.org/guide/df_25.htm/)) gère une banque de données sur les aides techniques.

Centres d'information et de conseils sur les aides techniques.

Secrétariat général pour l'administration (SGA).

Direction des statuts, des pensions et de la réinsertion sociale.

CERAH - Bellevue, BP 719, 57147 Woippy cedex.

Téléphone : 03 87 51 30 30. Télécopie 03 87 51 30 36



Michel Perrigot : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Mathilde Chevignard : Chef de clinique-assistant.  
Pascale Pradat-Diehl : Praticien hospitalier.  
Service de médecine physique et de réadaptation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.  
Viviane Veaux-Renault : Docteur en médecine,  
14, avenue Ledru-Rollin, 75012 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Perrigot M, Veaux-Renault V, Chevignard M et Pradat-Diehl P. Aides techniques. Appareillage. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-1500, 2002, 6 p

R É F É R E N C E S

[1] Arrêté du 24 août 2000 modifiant le titre IV du TIPS et relatif aux véhicules pour handicapés physiques. JO 20 septembre 2000 : 14698-14701	[7] Les véhicules pour handicapés physiques. Module médical, module technique. Paris : CERAH édition, 1999
[2] Charpentier P. Handicap et environnement. Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Kinésithérapie - Médecine physique et de réadaptation, 26-170-B-20, 1998 : 1-6	[8] Mazaux JM. Communication. In : Held JP, Dizien O éd. Traité de médecine physique et de réadaptation. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1998 : 256-260
[3] Charpentier P, Aboiron H. Classification internationale des handicaps. Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Kinésithérapie - Médecine physique et de réadaptation, 26-006-B-10, 2000 : 1-6	[9] Roques CF, Chatain M, Courtade D. La prescription en rééducation. In : Held JP, Dizien O éd. Traité de médecine physique et de réadaptation. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1998 : 320-323
[4] Fodé P, Defert H. Les assises de fauteuil roulant. Technimedia 1994 ; 56 : 15-18	[10] Sautreuil P, Darmon L. Chaussures orthétiques. In : Held JP, Dizien O éd. Traité de médecine physique et de réadaptation. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1998 : 311-319
[5] Held JP, Dizien O. Traité de médecine physique et de réadaptation. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1998	[11] Sautreuil P, Fodé P. Orthèses. In : Held JP, Dizien O éd. Traité de médecine physique et de réadaptation. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1998 : 279-306
[6] Joseph PA, Daverat P. Indépendance et activités de la vie quotidienne. In : Held JP, Dizien O éd. Traité de médecine physique et de réadaptation. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1998 : 262-275	[12] Véhicules pour handicapés physiques. TIPS Titre IV 1999 ; 3 : 22-27

# HANDICAP NEUROPSYCHOLOGIQUE APRÈS TRAUMATISME CRÂNIEN

P PRADAT-DIEHL, M CHEVIGNARD, D MAZEVET, K VASSILEV

**U**n scanner cérébral normal ou presque ne permet pas de mettre en cause les séquelles cognitives sévères du traumatisme craniocérébral.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** handicap, traumatisme crânien, neuropsychologie, orthophonie, réinsertion.

## INTRODUCTION

Cause bien connue d'urgence neurochirurgicale, les traumatismes crâniens sont aussi à l'origine de séquelles invalidantes mais souvent « invisibles » car touchant des fonctions neuropsychologiques élaborées.

## ÉPIDÉMIOLOGIE : UNE POPULATION D'HOMMES JEUNES, UN PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

On peut estimer en France l'incidence des traumatismes craniocérébraux (TCC) à 155 000/an, avec 12 000 décès et 3 000 à 4 000 cas de handicap persistant par an.

Les TCC sont dus aux accidents de la route dans 60 à 70 % des cas. Il s'agit d'automobilistes, conducteurs ou non, de piétons renversés, d'accidents de moto ou de vélo plus rarement. Les mesures de prévention routière ont amené une diminution du nombre de ces accidents, qui restent encore à un nombre dramatiquement élevé en France par rapport aux autres pays de la communauté européenne. Quinze pour cent de ces accidents de la voie publique sont des accidents lors du trajet pour se rendre au travail et sont pris en charge dans le cadre de la législation des accidents du travail. Les autres causes sont les accidents de loisir et du sport, ainsi que les chutes.

Les TCC touchent particulièrement les hommes jeunes entre 15 et 25 ans, avec une nette prédominance masculine (sex-ratio deux hommes/une femme). Deux autres groupes d'âge à risque sont retrouvés : les enfants de moins de 5 ans et les personnes âgées de plus de 75 ans. En outre, des caractéristiques sociologiques sont notées : les difficultés familiales, sociales, professionnelles ou scolaires avant la survenue du TCC semblent plus importantes que dans la population générale. Ainsi, 40 % des adolescents traumatisés crâniens présentaient déjà des difficultés scolaires avant le TCC.

La fréquence des TCC et des handicaps persistants, la jeunesse des patients en font un problème grave de société, qui a été mis en évidence par une circulaire ministérielle dont l'auteur est JF Bauduret, et des mesures spécifiques pour l'insertion de ces jeunes sont mises en application depuis quelques années.

## TRAUMATISME CRÂNIEN À LA PHASE AIGÜE

### ● Lésions cérébrales et extracérébrales du traumatisme craniocérébral

Les complications des TCC nécessitant un traitement neurochirurgical en urgence telles que l'hématome extradural (HED) ou l'hématome sous-dural (HSD) [31] sont particulièrement bien enseignées en faculté. Comme les fractures du crâne isolées, il s'agit de lésions extracérébrales. Mais les mécanismes des lésions cérébrales proprement dites, ainsi que les séquelles qui en résultent, sont plus mal connues. C'est à cette pathologie que se réfère le terme de TCC utilisé dans cet article. Les lésions cérébrales des TCC sont des contusions et des lésions axonales diffuses [2]. Les contusions sont des zones de nécrose du tissu cérébral, souvent hémorragiques, en regard du choc direct sur la boîte crânienne (lésion de coup), ou parfois à l'opposé du coup correspondant à l'impact du cerveau projeté sur la boîte crânienne (lésion de contre-coup). Ces contusions sont situées dans les régions corticales, et donc dans les zones relativement externes du cerveau. Elles sont souvent localisées dans le lobe frontal et fréquemment bilatérales et multiples. Les lésions axonales diffuses sont des lésions sous-corticales de la substance blanche, situées dans la profondeur du tissu cérébral. Elles correspondent à un étirement brutal des axones de communication intra- ou interhémisphériques. Ces lésions axonales seraient responsables d'un défaut d'activation du lobe frontal sans lésion frontale visible en imagerie cérébrale. Ainsi, les lésions cérébrales des traumatismes cérébraux sont multiples (contusions)

ou diffuses (lésions axonales) et prédominent dans la région frontale. Ce caractère diffus ou multiple différencie les TCC des accidents vasculaires cérébraux (AVC) où l'atteinte, même étendue, est souvent limitée à un hémisphère et à un territoire artériel.

### ● Prise en charge des patients traumatisés crâniens au décours du traumatisme

Les mesures de neuroréanimation et de neurochirurgie progressent et permettent de gérer la phase aiguë du coma, les complications secondaires du traumatisme et le risque vital immédiat [6]. À la sortie du service de neurochirurgie ou de réanimation, les patients présentent fréquemment encore des troubles neurologiques invalidants, empêchant le retour immédiat au domicile. Ils sont alors hospitalisés en centre de rééducation dans un service de médecine physique et de réadaptation, et sont pris en charge par une équipe multidisciplinaire pour l'évaluation des séquelles et leur rééducation. Ils bénéficient le plus souvent d'une évaluation neuropsychologique spécialisée et de rééducation kinésithérapique, ergothérapique, orthophonique et neuropsychologique, ayant pour objectif de permettre au patient de retrouver une autonomie maximale. L'assistante sociale, après une évaluation spécifique, tente d'éclaircir la situation sociale parfois perturbée avant le traumatisme et met en place avec le patient, sa famille et l'équipe de rééducation un projet social pour le retour au domicile. Mais les soucis des patients et de leur famille ne s'arrêtent pas à la sortie de l'hôpital, et c'est souvent lors du retour au domicile et de la tentative de réintégration sociale que se démasquent des incapacités et des handicaps qui avaient pu passer inaperçus aux yeux de la famille dans le milieu protecteur de l'hôpital.

Par ailleurs, certains patients qui n'ont pas eu de troubles évidents prolongés peuvent rentrer directement à leur domicile sans avoir été pris en charge par une équipe spécialisée dans les suites de leur TCC.

## ● **Sévérité du traumatisme craniocérébral et séquelles neurologiques**

Le pronostic fonctionnel est lié à la sévérité du TCC, mais ce qui est reconnu pour un groupe de patients n'a pas de valeur individuelle formelle. Le risque de décès et de handicap persistant est bien sûr plus important en cas de TCC sévère. Cependant, des TCC sévères peuvent avoir une évolution favorable avec peu de séquelles, et à l'inverse des TCC légers présenter des séquelles persistantes lourdes.

Le premier facteur de gravité du TCC est la profondeur du coma et plus particulièrement la mesure du score de Glasgow (GCS) initial, soit le score le plus bas au cours des 24 premières heures. Le score de Glasgow a été décrit spécifiquement pour les TCC et est utilisé plus largement en urgence ou en réanimation maintenant pour caractériser la profondeur des troubles de vigilance. Avec un score maximal à 15 et un minimum à 3, il permet de mesurer la qualité des réponses verbales, visuelles et motrices. Les TCC sévères sont caractérisés par un GCS compris entre 3 et 8, les TCC de gravité moyenne par un GCS entre 9 et 12 et les TC légers par un GCS entre 13 et 15.

La durée du coma, ainsi que celle de l'amnésie post-traumatique (APT), a aussi une valeur pronostique. L'APT est caractérisée par une confusion, une désorientation temporo-spatiale, un oubli à mesure. Elle peut durer de quelques heures à plusieurs jours ou mois. Sa durée peut être évaluée rétrospectivement en interrogeant le patient et son entourage sur la période après le traumatisme pendant laquelle le patient a oublié les visites ou ce que son entourage lui disait, ou pouvait répéter plusieurs fois de suite la même question, oubliant qu'il l'avait déjà posée ou quelle avait été la réponse...

La sévérité du TCC est une donnée importante à connaître pour évaluer de façon prospective le pronostic d'un patient en phase aiguë ou lors de la rééducation. C'est aussi une donnée importante à rechercher lorsque l'on voit un patient à distance, pour faire le lien entre les troubles observés et la gravité initiale du traumatisme, particulièrement dans des processus d'expertise ou devant des troubles du comportement de type psychiatrique. Par exemple, un tableau d'isolement, sans contact verbal, peut être expliqué par un TCC grave, ayant présenté un coma profond et prolongé, mais un TCC léger ne peut expliquer ce type de tableau psychotique.

## SÉQUELLES MOTRICES ET ÉPILEPSIE

Les déficits moteurs et les troubles du langage sont de meilleur pronostic qu'en cas d'AVC et sont souvent susceptibles d'amélioration. Les séquelles motrices, hémiplégie ou syndrome cérébelleux, concernent un peu moins de la moitié des TCC sévères. Elles sont réellement invalidantes chez 10%. Ces séquelles parfois majeures allant jusqu'à la persistance d'un état végétatif posent des problèmes majeurs de société et causent des situations familiales dramatiques.

L'épilepsie post-traumatique survient chez environ 20 % des traumatisés crâniens graves et se révèle le plus souvent au cours de la première année. Elle ne justifie pas un traitement préventif systématique des crises d'épilepsie, même si en pratique de nombreux services de neurochirurgie continuent à les prescrire. En revanche, la survenue d'une crise nécessite la mise en route d'un traitement adapté. Les crises sont parfois difficiles à contrôler médicalement et il peut être nécessaire de recourir à une consultation de neurologie spécialisée. En l'absence de crises sous traitement, peut se discuter l'arrêt progressif et contrôlé du traitement.

## SÉQUELLES COGNITIVES. HANDICAP SINGULIER, INVISIBLE

Les séquelles invalidantes après un TCC sont essentiellement d'ordre neuropsychologique <sup>[1]</sup>.

### *Que faire devant un patient porteur de séquelles cognitives vu en ville ?*

- ✓ **Faire le lien entre les troubles observés et le TCC.**
- ✓ **Rechercher quelle a été la sévérité du TCC : GCS initial, durée du coma, de l'APT. La durée d'hospitalisation en structure aiguë ou en rééducation peut aussi être un élément d'orientation.**
- ✓ **Écouter les plaintes du patient ou de sa famille, concernant les troubles cognitifs et les troubles du comportement.**
- ✓ **Rechercher s'il a déjà eu une évaluation neurologique, neuropsychologique, un suivi en rééducation.**
- ✓ **En l'absence d'évaluation récente, orienter le patient vers une évaluation cognitive et éventuellement une rééducation des troubles cognitifs.**
- ✓ **Faire le point de la prise en charge sociale :**
  - **sécurité sociale ;**
  - **arrêt maladie ;**
  - **invalidité.**
- **Cotorep :**
  - **carte d'invalidité ;**
  - **allocation adulte handicapé ;**
  - **reconnaissance travailleur handicapé.**
- **rechercher une prise en charge par une assurance et une procédure de réparation du dommage corporel.**

## ● **Syndrome dysexécutif par dysfonctionnement frontal**

Le tableau est dominé par le dysfonctionnement frontal qui peut être rattaché à deux mécanismes : des contusions bifrontales directes et/ou un

mécanisme sous-cortical secondaire à des lésions axonales diffuses qui entraînent un défaut d'activation du lobe frontal pourtant morphologiquement indemne.

Les lobes frontaux ont une fonction de contrôle, d'activation et d'inhibition des autres fonctions neurologiques, en particulier pour l'interaction avec le monde extérieur. Ils ont une fonction de contrôle social. Le grand syndrome frontal « neurologique » avec *grasping*, comportement d'utilisation ou d'imitation est le plus souvent transitoire. Mais il n'est pas besoin d'avoir un *grasping* pour être frontal. La notion de syndrome dysexécutif tend à remplacer celle de syndrome frontal dans la description des conséquences cognitives du dysfonctionnement frontal. Le syndrome dysexécutif se manifeste par un défaut de prise d'initiative et de formulation d'un but, par la réduction des capacités de planification et des difficultés de contrôle. Ces difficultés d'organisation se manifestent dans les actes, les paroles, la pensée. Il peut ainsi exister isolément, mais plus souvent associées, une impulsivité et une adynamie avec apragmatisme. Le ralentissement cognitif est aussi constamment retrouvé.

## ● **Troubles attentionnels**

Les patients présentent également fréquemment des troubles attentionnels. Ils peuvent faire l'objet de plaintes rapportées par le patient : distractibilité, difficulté de concentration, défaut de maintien de l'attention, difficultés en double tâche. Ces troubles de l'attention divisée sont très invalidants. Ils consistent en l'incapacité de faire deux choses à la fois. Le patient reste bloqué sur une action et ne peut s'en détacher, et s'il passe à la seconde, il ne peut revenir à la première. Ces situations de double tâche sont très fréquentes dans la vie quotidienne et surtout professionnelle (écrire, répondre au téléphone ou à un collègue sans oublier la réunion qui va suivre).

## ● **Troubles de la mémoire**

Les troubles de la mémoire à long terme sont une plainte fréquente après un TCC. Une lacune mnésique entoure le TCC, le patient ayant perdu non seulement le souvenir de l'accident même, mais aussi celui des heures ou jours qui ont précédé, ainsi que la période du coma et de l'APT. Le souvenir de l'accident ne revient pas, mais le patient peut reconstituer l'histoire du TCC grâce à ce qu'on lui raconte. Ces troubles de mémoire touchent parfois les connaissances didactiques et scolaires, acquises avant l'accident. Les souvenirs personnels antérieurs à l'accident (mémoire épisodique rétrograde) sont cependant le plus souvent respectés ou retrouvés. Ils touchent essentiellement la mémoire épisodique antérograde, c'est-à-dire la capacité à acquérir de nouvelles informations. Ces troubles peuvent entraîner les oublis au quotidien. Ils sont le plus efficacement compensés par l'utilisation d'agenda et de carnets mémoire.



## ● Anosognosie

L'anosognosie des difficultés est très fréquente. Le patient est dans l'incapacité de prendre conscience de l'existence de ses difficultés ou de leur nature. Cela peut entraîner une dangerosité liée à la mauvaise évaluation de ses capacités par rapport aux situations rencontrées. Cette anosognosie est un obstacle à la reconnaissance des séquelles en situation d'expertise. Le patient en situation d'expertise ou de réorientation professionnelle peut expliquer que tout va bien, qu'il peut tout faire comme avant, ce qui n'est pas remis en cause si le patient est vu rapidement, car il ne présente pas les stigmates visibles du handicap : il marche, il parle, il semble guéri. L'anosognosie peut aussi être source d'incompréhension entre une famille ou un entourage qui constate des difficultés et un patient qui ne les comprend pas.

## ● Troubles du comportement

Les troubles du comportement sont très fréquents et sont la première source d'incapacité et de handicap des TCC. Ils sont caractérisés par une apathie, une difficulté de prise d'initiative, qui peut paradoxalement être associée à une désinhibition, à une impulsivité. Les patients peuvent être incapables d'organiser leur journée, tel ce jeune garçon qui au décours d'un TCC grave suivait sa mère dans la maison en lui répétant « et maintenant qu'est ce qu'on fait ». L'irritabilité, l'intolérance aux frustrations peuvent entraîner une agressivité aboutissant à des conduites sociales inadéquates. Ces troubles comportementaux peuvent être multifactoriels. Ils dépendent bien sûr des facteurs lésionnels, c'est-à-dire les troubles cognitifs directement liés aux lésions cérébrales et particulièrement au dysfonctionnement frontal. Le syndrome dysexécutif, les troubles attentionnels ou mnésiques, ainsi que l'anosognosie entraînent bien sûr des difficultés pour organiser son activité. Mais des éléments psychopathologiques<sup>[5]</sup> tels que la personnalité prétraumatique et parfois l'histoire familiale, l'expérience traumatique, le traumatisme émotionnel, ainsi que des éléments sociaux et environnementaux, peuvent participer à un degré plus ou moins important aux troubles comportementaux. À ce stade, le syndrome dépressif est fréquent et justifie un traitement spécifique.

Ces troubles comportementaux, parfois violents, peuvent motiver des consultations, souvent en urgence. Ils peuvent conduire à la prescription de neuroleptiques, parfois nécessaire dans ce contexte. C'est la prise en charge des différents composants cognitifs, psychologiques et sociaux à l'origine du trouble du comportement qui permet d'améliorer la situation de façon plus durable. Dans certains cas, les patients TCC évoluent vers un tableau purement psychiatrique.

## POPULATIONS PARTICULIÈRES

### ● Traumatismes de l'enfant<sup>[4]</sup>

Il faut arrêter de croire que le pronostic d'un TCC grave de l'enfant est favorable parce qu'il s'agit d'un

### Troubles cognitifs des TCC

#### ✓ Syndrome frontal

« neurologique » : *grasping, comportement d'utilisation transitoire.*

#### ✓ Syndrome dysexécutif cognitif.

#### ✓ Troubles attentionnels : attention sélective/attention divisée.

#### ✓ Troubles mnésiques.

#### ✓ Ralentissement cognitif.

#### ✓ Anosognosie.

#### ✓ Troubles du comportement.

enfant dont le cerveau aurait plus de capacités de plasticité et d'adaptation après lésion cérébrale. Si le pronostic vital est certainement meilleur chez l'enfant, les séquelles après lésions cérébrales diffuses sont graves. L'enfant est un être en développement qui acquiert sans cesse de nouvelles aptitudes et de nouvelles connaissances. L'enfant possède des acquis d'autant plus limités qu'il est plus jeune au moment de l'accident, et ses possibilités de développement ultérieur dépendent de ses capacités d'apprentissage. Si celles-ci sont altérées du fait du traumatisme crânien, l'enfant récupère au mieux son niveau du moment de l'accident, mais ne peut faire de nouvelles acquisitions en fonction de son âge. L'exemple le plus cruel est celui des « enfants secoués » (*shaken babies*) chez qui on observe même la stagnation du périmètre crânien. L'évaluation des séquelles ne peut être faite que plusieurs années après le traumatisme crânien.

La famille doit être particulièrement entourée et elle peut se tourner vers son médecin traitant dès la phase aiguë de l'accident. La famille doit faire face, outre à un fréquent sentiment de culpabilité, au deuil des projets et espoirs qu'elle fondait sur l'enfant en cas de séquelles persistantes.

### ● Traumatismes craniocérébraux légers

Les traumatismes crâniens légers peuvent être responsables de dysfonctionnements neuropsychologiques qui doivent être connus et pris en charge. Il existe plusieurs définitions d'un traumatisme crânien léger et l'intérêt est de faire la part entre le simple coup sur la boîte crânienne sans conséquence sur son contenu et un réel TCC léger. Pour définition, on peut retenir qu'un traumatisme crânien léger peut être caractérisé par une perte de connaissance de moins de 20 minutes, une confusion ou une APT de moins de 1 heure, ou un GCS entre 13 et 15. Pour certains auteurs, la simple plainte concernant des troubles de la mémoire et de l'attention après un traumatisme crânien est en faveur d'un TCC léger. Comme dans les TCC graves, le mécanisme lésionnel serait celui de lésions axonales diffuses et le mécanisme de coup de fouet cervical lors d'un accident par impact postérieur sur le véhicule est fréquent.

L'incidence en France est certainement sous-estimée et, suivant les études, des symptômes persisteraient dans 10 à 40 % des cas au-delà de

3 mois à 1 an. Les plaintes neuropsychologiques les plus fréquemment rapportées sont un trouble de la mémoire, des troubles attentionnels et un ralentissement cognitif. Le système mnésique lui-même est intègre, mais les troubles de l'attention perturbent la sélection et le traitement des informations. Ces difficultés doivent être reconnues, leur organicité expliquée au patient, qui doit être rassuré et bénéficier éventuellement d'une prise en charge de rééducation par une orthophoniste permettant de compenser ces difficultés.

Cette notion de TCC léger tend à remplacer le classique syndrome subjectif des traumatisés crâniens, dont il a été montré qu'il n'avait rien de subjectif mais que l'on pouvait mettre en évidence de réelles lésions organiques.

## DEVENIR ET RÉADAPTATION DES TRAUMATISMES CRANIOCÉRÉBRAUX

La période de réadaptation familiale pose souvent des problèmes, la modification du comportement du patient n'étant pas toujours bien acceptée par la famille, qu'il s'agisse de la réduction des initiatives faisant qu'une personne auparavant volontaire, active, enthousiaste devient passive, ou qu'il s'agisse de désinhibition ou d'agressivité.

La poursuite de la rééducation après le retour au domicile est souvent nécessaire, rééducation motrice kinésithérapique et surtout rééducation cognitive. En libéral, ce sont les orthophonistes qui assurent la rééducation des troubles frontaux, attentionnels et mnésiques, après l'évaluation spécifique pratiquée par un(e) psychologue.

Facteur primordial d'intégration sociale, la reprise de la conduite automobile est un problème délicat. L'autorisation de reconduire a rarement été donnée dès la sortie de l'hôpital, et c'est lors de la réadaptation au domicile qu'est soulevée la question. Elle est bien sûr interdite en cas de crise d'épilepsie récente. D'autres séquelles telles que l'hémianopsie latérale homonyme empêchent cette reprise. Enfin, les troubles cognitifs attentionnels et dysexécutifs frontaux ne permettent pas au patient de reconduire. Dans tous les cas, après un accident neurologique grave, le patient doit obligatoirement passer devant la Commission départementale du permis de conduire, à la préfecture de police de son département. C'est le seul organisme habilité à donner cette autorisation. Le patient se rend à l'expertise avec un certificat médical de son médecin. Nous avons l'obligation légale d'informer les patients de l'interdiction de conduire en l'absence de cette autorisation officielle.

La réadaptation professionnelle pose fréquemment problème. Quand les patients exerçaient déjà une activité professionnelle, si les séquelles le permettent, une reprise progressive dans le cadre d'un mi-temps thérapeutique peut être organisée avec l'accord du médecin de la Sécurité sociale. Il est souhaitable d'organiser avec le médecin du travail une adaptation du poste de travail, tenant compte des difficultés séquellaires, comme par exemple éviter une activité impliquant

des situations de double tâche, nécessitant des ressources attentionnelles, éviter un entourage bruyant ou faire intégrer un nouveau poste de travail nécessitant une formation. Il est nécessaire de demander son accord au patient pour contacter le médecin du travail car nous sommes tenus au secret professionnel.

Les jeunes traumatisés crâniens n'avaient souvent pas d'intégration sociale ni de formation professionnelle, et d'autres gardent des séquelles incompatibles avec la reprise de leur activité antérieure. À la suite de la « circulaire Bauduret » qui montrait le déficit de prise en charge de ces jeunes handicapés, des Unités d'évaluation, de réentraînement, d'orientation socioprofessionnelle (UÉROS) ont été créées avec l'objectif de favoriser leur intégration sociale et si possible professionnelle. Ces structures sont développées dans la majorité des régions. Elles permettent à distance du traumatisme de faire une évaluation des séquelles et des capacités préservées, et de proposer un programme de réentraînement à la vie sociale et si possible professionnelle. La réinsertion professionnelle peut être faite en travail ordinaire

dans quelques cas, une orientation en milieu protégé (Centre d'aide par le travail) peut aussi être proposée. Dans de nombreux cas malheureusement, l'intégration professionnelle n'est pas possible.

**Attention aux faux amis**  
✓ **Imagerie cérébrale : les lésions cérébrales des TCC même sévères sont souvent discrètes, voire inapparentes au scanner et même en imagerie par résonance magnétique. Un scanner cérébral normal ou presque ne permet pas de mettre en cause des séquelles cognitives sévères du TCC.**  
✓ **Petit bilan cognitif inadapté : le MMS bien utilisé dans les démences dégénératives n'est pas suffisant pour les troubles cognitifs d'un TCC. Il n'est perturbé qu'en cas de trouble majeur.**

CONCLUSION

La survenue d'un TCC a des conséquences prolongées sur la vie du traumatisé lui-même et de sa famille. Les séquelles neuropsychologiques « invisibles » au premier abord doivent être prises en compte pour la réinsertion familiale et sociale. La place du médecin généraliste au cœur même de la famille lui permet d'aider le patient à retrouver sa place en comprenant ses difficultés, en lui expliquant et en les expliquant à sa famille. Un travail multidisciplinaire avec les acteurs de la rééducation et de la réinsertion permet de mieux faire face à ce handicap grave.

**Association**  
**Union nationale des associations de familles de traumatisés crâniens (UNAFTC).**  
**22 bis, rue de Tolbiac, 75013 Paris.**  
**Tél : 01 53 80 66 03 . Adresse électronique : [www.traumacraniien.org](http://www.traumacraniien.org)**

Pascale Pradat-Diehl : Praticien hospitalier.  
Mathilde Chevnard : Chef de clinique-assistant.  
Dominique Mazevet : Praticien hospitalier.  
K Vassilev : Interne.

Service de médecine physique et de réadaptation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Pradat-Diehl, M Chevnard, D Mazevet et K Vassilev. Handicap neuropsychologique après traumatisme crânien. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-1510, 2002, 4 p

RÉFÉRENCES

<p>[1] Bergego C, Azouvi P. Neuropsychologie des traumatismes crâniens graves de l'adulte. Paris : Frison-Roche, 1995</p> <p>[2] Cohadon F, Castel JP, Richer E, Mazaux JM, Loiseau H. Les traumatisés crâniens de l'accident à la réinsertion. Paris : Arnette, 1998</p> <p>[3] Faillot T. Suivi pratique et thérapeutique d'un traumatisé crânien. <i>Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine</i>, 5-1070, 1998 : 1-2</p>	<p>[4] Laurent-Vannier A, Meyer P, Brugel DG. Particularités du traumatisme crânien grave de l'enfant. <i>Glossa</i> 1997 ; 58 : 30-36</p> <p>[5] Oppenheim-Gluckman H. La pensée naufragée : clinique psychopathologique des patients cérébro-lésés. Paris : Anthropos, 2000</p> <p>[6] Ract C, Vigué B. Traitement médical des comas traumatiques. <i>Rev Neurol</i> 2001 ; 157 : 701-707</p>
--	---

# INCONTINENCE URINAIRE

M HERRY, H FERNANDEZ

**L**es femmes commencent à parler de leur incontinence d'urine responsable d'une vraie gêne à la vie sociale. Comment les examiner, quand et comment les explorer et quels traitements proposer ?

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

L'incontinence urinaire est définie par une fuite involontaire d'urine par le méat urétral, responsable d'une gêne à la vie sociale. Ce symptôme devient un motif de consultation chez les femmes jeunes. Il est assez facilement avoué lors de l'interrogatoire chez les femmes plus âgées. De quelques fuites transitoires après l'accouchement ou chez des jeunes filles pratiquant des sports de compétition, l'incontinence s'aggrave au fur et à mesure des traumatismes obstétricaux. Les mécanismes de la continence s'altèrent encore à la ménopause, imposant souvent le port de gamitures. L'impact psychosocial devient majeur chez les femmes âgées : 20 % des patients admis en gériatrie le sont pour incontinence. Une prise en charge précoce rééducative, médicale ou chirurgicale peut améliorer sensiblement la qualité de vie de cette population.

La fragilité du système sphinctérien urétral et la brièveté de l'urètre sont responsables de la précarité de la continence féminine. Le diagnostic, le retentissement et, dans une moindre mesure, les chances de succès de la chirurgie, reposent sur l'interrogatoire et l'examen clinique. Les examens complémentaires permettent d'affiner le diagnostic étiologique et le pronostic des incontinenances urinaires complexes.

## INTERROGATOIRE

### ● Type d'incontinence

Les fuites sont en jet, intermittentes : deux tableaux sont alors évocateurs.

#### **Incontinence urinaire d'effort (stress urinary incontinence)**

La fuite survient lors de conditions d'hyperpression abdominale : toux, rire, éternuement, course, marche rapide, lever, montée d'escalier. Le synchronisme entre les deux actions est total.

Deux mécanismes étiopathologiques sont évoqués :

- une altération des mécanismes extrinsèques de soutien du sphincter urétral : le col urétral devient hypermobile et bascule en arrière à la poussée. Il s'agit d'une insuffisance anatomique ;
- une incompétence intrinsèque du sphincter après dilacération, dévascularisation ou dénervation : on parle alors d'insuffisance sphinctérienne.

#### **Incontinence urinaire par impériosité mictionnelle (urge incontinence)**

La fuite urinaire est précédée d'un besoin non répressible d'uriner. La femme assiste alors, impuissante, à une miction le plus souvent complète. Il s'agit de mictions impérieuses. À un stade de moins, la patiente parvient à refréner cette envie : ce sont des impériosités mictionnelles sans fuite. Le besoin est parfois induit par des stimuli sensoriels variés (audition d'un robinet ouvert, contact avec l'eau froide) ou lors de paroxysmes émotionnels (peur, colère...). Cette incontinence d'origine vésicale est la conséquence de contractions du détrusor, non inhibées, qui submergent la puissance du sphincter urétral. Parfois, la contraction vésicale est associée à un relâchement sphinctérien. Le mécanisme invoqué est une instabilité vésicale ou un dysfonctionnement vésico-urétral.

#### **Cas complexes**

La symptomatologie est plus difficile à analyser : un besoin impérieux peut être déclenché par l'effort. Des besoins impérieux permanents peuvent masquer une composante d'effort. La fuite peut être goutte à goutte, permanente.

### ● Évaluation de la gêne fonctionnelle

Elle repose sur des critères subjectifs et semi-objectifs.

#### **Critères subjectifs**

L'interrogatoire indique la fréquence des symptômes et leur degré de sévérité.

Devant des impériosités mictionnelles, on précise la possibilité de différer la miction, le temps écoulé entre deux mictions impérieuses, la présence d'un comportement de prévention, à type de pollakiurie le plus souvent.

Les incontinenances urinaires d'effort sont classées en trois stades :

- stade 1 : les fuites surviennent à la toux, au rire, à l'éternuement ;
- stade 2 : les pertes se produisent lors du soulèvement de charges, à la marche, au changement de position ;
- stade 3 : les fuites existent dès le moindre effort.

Il peut s'agir de quelques gouttes ou de véritables mictions incontrôlables.

#### **Critères semi-objectifs**

Des questionnaires plus ou moins maniables ont été élaborés pour préciser au mieux le degré de gêne fonctionnelle : on s'enquiert d'une réduction des activités professionnelles, ménagères ou sportives.

Le calendrier mictionnel précise, sur 24 heures, les apports hydriques, le volume uriné à chaque miction, la fréquence de ces dernières.

Le degré de souillure des protections peut être précisé par pesage.

### ● Recherche des autres antécédents et des pathologies associées (tableau I)

#### **Antécédents chirurgicaux**

- Chirurgie proctologique ou colique.
- Cure de prolapsus par voie vaginale ou abdominale.

#### **Tableau I. – Interrogatoire.**

##### **Préciser le type d'incontinence :**

- incontinence urinaire d'effort
- incontinence par impériosité mictionnelle
- incontinence urinaire complexe

##### **Évaluer le degré de gêne fonctionnelle**

##### **Préciser les antécédents médicochirurgicaux**



- Cure chirurgicale d'incontinence urinaire.
  - Hystérectomie ou chirurgie pelvienne majeure pour cancer.
- On précise l'importance de la gêne fonctionnelle avant et après l'intervention.

Antécédents obstétricaux

- Nombre d'accouchements voie basse ou césarienne.
- Poids des nouveau-nés.
- Forceps.
- Épisiotomie ou déchirure.
- Incontinence urinaire du post-partum et rééducation périnéale éventuelle.

Antécédents médicaux et pathologies associées

- Diabète, affection neurologique, affection rachidienne, toux chronique, syndrome dépressif.
- On recherche systématiquement :
- une pollakiurie, une dysurie associée ;
  - une incontinence aux gaz, aux matières liquides ou solides, une constipation opiniâtre ;
  - une pesanteur, une douleur vaginale : on précise le type, la périodicité, les circonstances déclenchantes ;
  - une prescription de traitement hormonal de la ménopause, de traitement antidépresseur .

EXAMEN CLINIQUE

Il authentifie une incontinence urinaire d'effort : vessie à moitié remplie, on demande à la patiente, en position couchée, de tousser pour reproduire la fuite. Si le test est négatif, il est répété, patiente en position assise, puis debout, un pied surélevé.

Diagnostic différentiel

L'examen clinique permet d'éliminer ce qui n'est pas une incontinence urinaire (tableau II).

Pertes d'origine vaginale

- Hydorrhée intermittente.
- Fistule vésico-utérine ou vésicovaginale : l'examen doit être pratiqué vessie pleine pour authentifier la fistule.

Fuites postmictionnelles

L'examen retrouve une poche sous-urétrale. Il existe des antécédents de chirurgie urétrale.

Tableau II. – Examen clinique.

Éliminer :

- pertes vaginales
- fuites postmictionnelles

Mettre en évidence la fuite d'urine

Préciser les éléments du bilan urogynécologique :

- trophicité vaginale
- mobilité du col vésical
- prolapsus associé
- testing des releveurs de l'anوس
- manœuvre de Bonney
- examen neurologique

Tableau III. – Évaluation de la tonicité des releveurs de l'anوس.

- 0 - Pas de contraction palpable
- 1 - Frémissement sous le doigt
- 2 - Contraction faible mais certaine
- 3 - Contraction nette facilement contrariée
- 4 - Contraction forte mais encore aisément contrariée
- 5 - Contraction maximale résistant à une opposition forte

Bilan urogynécologique

L'examen clinique comprendra un bilan urogynécologique complet.

Appréciation de la trophicité vaginale

La carence hormonale de la femme ménopausée favoriserait l'incontinence urinaire.

Recherche d'une hypermobilité du col vésical

Le col bascule en arrière dans le vagin lorsque l'on demande à la patiente de pousser, authentifiant ainsi la cervicocystoptose dont la définition exacte est radiologique. Plus rarement, on introduit un coton tige dans l'urètre : à la poussée, l'axe du coton tige s'horizontalise.

Recherche d'une cystocèle

Elle correspond à une chute de la vessie en arrière, entraînant ainsi un déroulement de la partie haute du vagin antérieur (zone non striée du vagin).

La cystocèle peut être présente dès l'inspection ou n'apparaître qu'à la poussée. Il est nécessaire de déprimer le vagin postérieur avec une des deux valves du spéculum pour la mettre en évidence. Une cystocèle peut masquer une incontinence urinaire : la courbure de l'urètre est modifiée, un effet pelote est réalisé. La réduction manuelle ou par une valve de spéculum de cette cystocèle est indispensable pour démasquer l'incontinence urinaire.

Recherche d'autres éléments de prolapsus

- Hystéroptose : le col utérin atteint le tiers inférieur du vagin (type I), affleure la vulve (type II) ou s'extériorise (type III) à la poussée.
- Rectocèle : un déroulement de la paroi postérieure du vagin, accompagné d'une saillie du rectum est recherchée en déprimant la vagin antérieur avec une valve de spéculum.
- Élytrocèle : souvent présente en cas de prolapsus récidivé, elle est difficile à différencier cliniquement d'une rectocèle.

Testing des muscles releveurs de l'anوس

On note leur trophicité. Leur puissance est cotée de 1 à 5 (tableau III).

Manœuvre de Bonney

Il faut toujours évaluer les chances de succès d'une cure chirurgicale de l'incontinence par la manœuvre de Bonney.

Devant une incontinence urinaire d'effort, on repositionne manuellement le col vésical, en plaçant deux doigts écartés au niveau de chaque cul de sac vaginal latéral, sans comprimer l'urètre.

L'arrêt des fuites lors des efforts de toux est un élément de bon pronostic chirurgical.

Examen neurologique

Il comprend une étude de la sensibilité périnéale, un examen des réflexes achilléens, rotuliens et clitorido-anal (ce dernier peut être absent chez 30 % de la population féminine sans incidence pathologique). Une incontinence urinaire peut révéler une sclérose en plaques débutante.

Recherche d'une rétention chronique d'urine avec mictions par regorgement

Ce diagnostic doit être évoqué chez les femmes âgées ou les malades neurologiques. On peut pratiquer une étude clinique du résidu postmictionnel par simple sondage.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen urodynamique

Il confirme le type d'incontinence urinaire suspecté cliniquement et expertise un équilibre sphinctérien qui conditionne le pronostic.

Il comporte trois temps :

- une débitmétrie ;
- une cystomanométrie couplée à la mesure de la pression abdominale ;
- une mesure statique et dynamique de la pression urétrale.

Cystomanométrie

Une incontinence urinaire par impériosité est confirmée par la cystomanométrie.

Des contractions vésicales de plus de 15 cm d'eau d'amplitude apparaissent à bas volume de remplissage. On précise leur fréquence et leur amplitude. Cette contraction peut être associée à une relaxation urétrale réflexe, alors qu'une contraction vésicale devrait induire une réponse sphinctérienne. Cette réponse insuffisante ou trop tardive est donc responsable des fuites.

On distingue schématiquement :

- des contractions amples, avec un bon tonus sphinctérien, justiciables d'un traitement médical ;
- des contractions de faible amplitude, associées à une hypotonie sphinctérienne, dont le traitement est davantage rééducatif.

Urétromanométrie

Les chances de succès d'un traitement chirurgical de l'incontinence urinaire d'effort sont appréciées par l'urétromanométrie.

L'urétromanométrie statique détermine la « pression efficace » du sphincter urétral, encore dénommée pression de clôture... Sa valeur normale est de 100 cm d'eau moins l'âge. Un résultat inférieur à 30 cm d'eau traduit une atteinte intrinsèque sévère du sphincter urétral ou

insuffisance sphinctérienne. C'est un élément de mauvais pronostic : le taux d'échec chirurgical est de 6 %<sup>[2]</sup> quand la pression est à plus de 50 cm d'eau, contre 70 % quand la pression de clôture est inférieure à 30 cm d'eau.

L'urétromanométrie dynamique évalue le différentiel de pression entre la vessie et l'urètre lors des efforts de toux. L'existence d'un défaut de transmission des pressions devrait correspondre à la présence d'une cervicocystoptose. Ce test n'est plus réalisé par certaines équipes, en raison du manque de corrélation entre l'examen clinique et l'examen urodynamique, de la faible sensibilité et de la mauvaise reproductibilité de cet examen.

### Débitmétrie

Elle renseigne sur la pression mictionnelle. Une vessie hypocontractile compensera mal la dysurie induite par l'intervention : le tableau pourra évoluer vers une rétention ou des mictions par regorgement.

L'examen urodynamique précise enfin les mécanismes d'une incontinence urinaire complexe ou récidivée.

### ● Cystoscopie

Elle est indispensable au bilan étiologique d'une incontinence urinaire par impériosité.

Elle permet de mettre en évidence une lithiase, une tumeur vésicale, une sténose urétrale organique ou fonctionnelle. Les instabilités sensorielles au froid ou à l'eau, les causes psychogènes ne sont que des diagnostics d'élimination. Une instabilité vésicale peut être le témoin d'une affection grave, à explorer avant tout traitement médical.

### ● Colpocystogramme

C'est un examen spécifique de la statique pelvienne. Il permet le bilan d'un prolapsus complexe, chez des patientes déjà opérées.

Il est inutile devant une incontinence urinaire isolée.

### ● Examen cytot bactériologique des urines

Une infection urinaire peut être responsable d'impériosités mictionnelles.

## TRAITEMENT

Il est à la fois étiologique et symptomatique, en fonction des tableaux cliniques (tableau IV).

### ● Incontinence par mictions impérieuses

#### Suppression des épines irritatives

Le traitement est d'abord celui des éventuelles épines irritatives :

- infection urinaire ;
- lithiase ou tumeur vésicale ;
- fécalome.

#### Traitement médical de l'instabilité vésicale

– Anticholinergiques : oxybutynine (Ditropan®, Driptane®) à dose progressivement croissante de

**Tableau IV. – Traitement de l'incontinence urinaire par mictions impérieuses.**

#### Suppression des épines irritatives

- Infection urinaire
- Lithiase ou tumeur vésicale
- Fécalome

#### Traitement médical de l'instabilité vésicale

- Anticholinergiques : oxybutynine (Ditropan®, Driptane®) : 1 à 3 comprimés/j
- Myorelaxants (Urispas®) : 3 à 6 comprimés/j
- Inhibiteurs calciques (Adalate®) : 1 à 2 comprimés/j
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (Ponstyl®) : 2 comprimés 3 fois/j

#### Rééducation périnéale et comportementale

**Tableau V. – Traitement de l'incontinence urinaire d'effort.**

#### Rééducation périnéale

Estrogénothérapie locale et générale si patiente ménopausée  
Chirurgie

2,5 à 5 mg 3 fois/j permettent une relaxation du détrusor. Ils sont contre-indiqués en cas de glaucome ou de myasthénie. Les effets secondaires sont une sécheresse de la bouche, une constipation et très rarement des épisodes de confusion mentale.

– Inhibiteurs calciques : Adalate® 10 à 20 mg/j. Ils sont utilisés quand les anticholinergiques sont contre-indiqués ou inefficaces.

– Anti-inflammatoires non stéroïdiens : Ponstyl® 2 comprimés 3 fois/j.

– Myorelaxants : Urispas® 3 à 6 comprimés/j. Ils sont de moindre efficacité.

– Benzodiazépines (Valium®) : elles potentialisent l'action des anticholinergiques avec lesquels elles peuvent être associées.

#### Rééducation

Une rééducation peut être indiquée.

Grâce aux techniques de *biofeedback*, la patiente apprend à prévenir et à inhiber les contractions vésicales par une contraction périnéale. La rééducation comportementale agit sur les habitudes mictionnelles et le mode de vie, la relaxation permet une prise de conscience du schéma corporel. Ce sont des traitements d'appoint.

### ● Incontinence urinaire d'effort (tableau V)

#### Rééducation périnéale

C'est une prise de conscience de la musculature périnéale et de la façon de s'en servir. L'acquisition du verrouillage périnéal à l'effort permet de diminuer les fuites d'urine quand l'incontinence est peu sévère.

Elle fait appel à deux techniques :

– l'électrostimulation fonctionnelle : elle réactive les muscles périnéaux et augmente leur résistance à la fatigue musculaire ;

– la kinésithérapie active, contre résistance, associée au *biofeedback* : elle rend la patiente capable de contracter le périnée volontairement.

## Chirurgie

Le principe est de soutenir le col vésical par un point fixe sur lequel il vient se fixer et se fermer lors des efforts avec hyperpression abdominale.

Les techniques les plus usitées sont :

– les colposuspensions rapprochant le col vésical du ligament de Cooper (procédé de Burch) ou du périoste rétrosymphysaire (Marshall Marchetti) ;

– les frondes sous-cervicales utilisant une bandelette aponévrotique (opération de Goebell-Stœckel).

En l'absence d'insuffisance sphinctérienne, le taux de succès à 1 an est de 80 % à 90 %<sup>[3]</sup>. Les techniques de colposuspension par voie basse seule ou par injection sous-cervicale de biomatériaux sont moins efficaces.

La chirurgie, si elle corrige l'absence de soutien du col vésical, n'améliore pas la qualité intrinsèque du sphincter. Devant une insuffisance sphinctérienne sévère, se discutent une fronde sous-cervicale ou l'implantation d'un sphincter artificiel.

### ● Cas particuliers

– Incontinence urinaire du post-partum : elle associe le plus souvent une hypermobilité cervicale et, dans les cas les plus graves, une insuffisance sphinctérienne. Le traitement est rééducatif ; 1 % des femmes présentent une incontinence de grade 3, 1 an après le premier accouchement<sup>[4]</sup>, 10 à 15 % souffrent d'une gêne épisodique<sup>[1]</sup>.

– Chez la femme ménopausée, l'œstrogénothérapie locale et générale a une action trophique sur la muqueuse urétrorégionale. C'est un traitement d'appoint.

– Présence d'un prolapsus associé : il doit être corrigé dans le même temps chirurgical que l'incontinence, sous peine d'induire une instabilité vésicale postopératoire.

## CONCLUSION

Le bilan d'une incontinence urinaire est avant tout clinique. L'incontinence urinaire d'effort mérite d'être dépistée et traitée, même chez une femme jeune, alors que la symptomatologie est encore discrète. Le traitement de choix est la rééducation périnéale. En péri- ou postménopause, alors que l'incontinence devient plus invalidante, la chirurgie donne d'excellents résultats. Les incontinenances urinaires avec insuffisance sphinctérienne sévère demeurent de mauvais pronostic. La mise en place d'un sphincter artificiel est une voie de recherche. Les instabilités vésicales, en particulier chez la femme âgée, répondent bien aux anticholinergiques dont la tolérance est bonne.

Martine Herry : Ancien chef de clinique-assistant,  
département mère-enfant, institut mutualiste Montsouris, 42, boulevard Jourdan, 75014 Paris, France.  
Hervé Fernandez : Professeur des Universités, praticien hospitalier,  
service de gynécologie-obstétrique, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : M Herry et H Fernandez. Incontinence urinaire.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-1270, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Foldspang A, Mommsen S, Lang GW, Elving L. Parity as a correlate of adult urinary incontinence prevalence. <i>J Epidemiol Community Health</i> 1992 ; 46 : 595-600	[3] Jarvis JG. Surgery for guenuine stress incontinence. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> 1994 ; 101 : 31-37
[2] Haab F, Ciofu C, Pedron P, Lukacs B, Doublet JD, Gategno B et al. Faisabilité du Valsava leak point pressure. Étude prospective. <i>Prog Urol</i> 1997 ; 7 : 611-614	[4] Viktrup L, Lose G, Rolf M, Barfoed K. The symptom of stress incontinence caused by pregnancy or delivery in primiparas. <i>Obstet Gynecol</i> 1992 ; 79 : 945-949



# INTRODUCTION À LA NOTION DE HANDICAP

P PRADAT-DIEHL, H CHARDONNERAUX, D MAZEVET

**L**e handicap appartient au domaine social de la santé, et nécessite pour son appréciation une collaboration étroite entre médecins et services sociaux. Il résulte de l'interaction entre l'environnement et les déficiences et incapacités.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** handicap, Cotorep, classification internationale des handicaps, incapacité, déficience.

## INTRODUCTION

Le handicap n'appartient pas directement au domaine médical, mais au domaine social de la santé. L'interaction avec le milieu médical est cependant très forte, car le handicap est le plus souvent la conséquence sur la vie personnelle et sociale d'une maladie ou d'un accident. Ce concept de handicap fonctionnel tend à s'élargir progressivement, pour ne plus concerner uniquement les déficiences ou désavantages physiques (handicap moteur, visuel...) ou psychiques, mais également les difficultés uniquement sociales (le handicap du chômage).

En France, la loi d'orientation du 30 juin 1975 constitue le fondement juridique en matière de handicap. Au plan international, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est à l'origine de la classification internationale des handicaps (CIH).

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Les trois causes de handicap<sup>[3]</sup> sont les accidents, les maladies congénitales (cause la plus fréquente de handicap chez l'enfant), et les maladies (principalement après 50 ans). Les handicaps peuvent ne pas être stables, mais susceptibles d'évolution (soit d'amélioration soit d'aggravation). L'évolutivité du handicap dépend souvent de sa cause. Il peut être stable (par exemple une paraplégie après traumatisme médullaire), ou susceptible de s'aggraver du fait du caractère évolutif de la maladie (trouble de la marche d'une sclérose en plaques s'aggravant progressivement jusqu'à la nécessité de recours au fauteuil roulant). Enfin certains handicaps sont transitoires et régressent avec la guérison de la pathologie causale.

Différentes sources et différents outils permettent d'évaluer le nombre de personnes handicapées vivant en France<sup>[4]</sup>. On peut évaluer de façon globale que 6,5 % de la population française présenterait un handicap permanent, soit 4,5 % de la population avant 65 ans et 20 % après. Dans

l'enquête de l'Institut national des statistiques et des études économiques (Insee) de 1980, plus de cinq millions de personnes déclaraient une gêne dans la vie quotidienne, et environ 800 000 personnes vivaient au domicile avec un handicap lourd. En 1987, dans les ménages soumis à l'impôt, 1 200 000 personnes possédaient une carte d'invalidité.

## CLASSIFICATION DES HANDICAPS

### ● Classification internationale des handicaps

Les maladies sont répertoriées dans « la classification internationale des maladies (CIM 10) », qui ne prend pas en compte l'individu et les conséquences sur sa vie personnelle. La CIH<sup>[1]</sup>, ou modèle de Wood, permet une approche synthétique des conséquences des maladies et développe les concepts de déficience, d'incapacité, et de handicap proprement dit, aussi appelé désavantage social (tableau I).

**La déficience** est définie par une « perte de substance ou altération d'une structure ou fonction psychologique, physiologique, ou anatomique ». C'est l'extériorisation d'un état pathologique qui se manifeste le plus souvent au niveau d'un ou de plusieurs organes. On va ainsi retrouver des déficiences motrice, sensorielle, de communication...

**L'incapacité** est la « réduction partielle ou totale de la capacité à accomplir une activité d'une façon normale, ou dans les limites de la normale pour un être humain ». Elle concerne notamment la capacité à accomplir une activité de la vie quotidienne, telle que la toilette, l'habillage, l'alimentation, la préparation des repas. Elle peut s'inscrire dans des champs plus larges, et concerner la capacité à communiquer avec les autres, à s'organiser... Il découle de cette notion d'incapacité celle de dépendance, c'est-à-dire la nécessité de recourir à une aide pour accomplir une tâche. Ainsi, on peut distinguer différents degrés de sévérité de l'incapacité, allant de l'absence d'incapacité à un besoin d'aide plus ou moins important dans

**Tableau I. – Classification internationale des handicaps.**

#### Les déficiences

1. déficiences intellectuelles
2. autres déficiences du psychisme
3. déficiences du langage et de la parole
4. déficiences auditives
5. déficiences de l'appareil oculaire
6. déficiences des autres organes
7. déficiences du squelette et de l'appareil de soutien
8. déficiences esthétiques
9. déficiences des fonctions générales, sensibles, ou autres déficiences

#### Les incapacités

1. incapacités concernant le comportement
2. incapacités concernant la communication
3. incapacités concernant les soins corporels
4. incapacités concernant la locomotion
5. incapacités concernant l'utilisation du corps dans certaines tâches
6. maladreses
7. incapacités révélées par certaines situations
8. incapacités concernant des aptitudes particulières
9. autres restrictions d'activités

#### Les désavantages

1. désavantage d'orientation
2. désavantage d'indépendance physique
3. désavantage de mobilité
4. désavantage d'occupations
5. désavantage d'intégration sociale
6. désavantage d'indépendance économique
7. autres désavantages

l'exécution de la tâche. Il faut aussi tenir compte, dans l'évaluation de l'incapacité, des difficultés d'exécution de la tâche, de la lenteur et de la fatigue qui en découlent.

**Le handicap proprement dit**, appelé aussi **désavantage social**, correspond à la limitation ou à la réduction d'un **rôle social normal**, c'est-à-dire en rapport avec l'âge, le sexe, les facteurs sociaux et culturels. Il concerne la place de l'individu dans la famille et la société. Il résulte de l'interaction entre l'environnement social et les déficiences et incapacités. Les limitations résultent de la déficience

conjuguée avec les conditions de l’environnement. Si on prend l’exemple d’un patient paraplégique, il présente une déficience motrice et une incapacité de locomotion. L’importance de son désavantage de mobilité, d’intégration sociale... dépend cependant de l’accessibilité de la ville où il se trouve. Il pourra sans difficulté utiliser les transports en commun pour se rendre à son travail ou à des loisirs, dans une ville où l’environnement est adapté aux fauteuils roulants. En revanche, ses déplacements en ville seront très limités dans une ville où seuls des escaliers permettent l’accès au métro, où les trottoirs ne sont pas surbaissés, où des voitures sont garées par commodité sur les emplacements réservés aux handicapés.

● **Échelles d’évaluation des handicaps**

Ces différents niveaux de handicap peuvent être mesurés par des échelles standardisées. Les plus connues sont les échelles d’incapacité qui décrivent l’autonomie dans la vie quotidienne. Les plus utilisées sont l’échelle de Barthel et la mesure d’indépendance fonctionnelle (MIF). Des échelles spécifiques à une population ont pu être développées, en particulier en population gériatrique. Toutes ces échelles ont comme point commun la description de l’autonomie dans les actes simples de la vie quotidienne tels que la toilette, l’habillage, la prise des repas, les déplacements, l’autonomie sphinctérienne.

Le niveau de handicap proprement dit est beaucoup plus difficile à mesurer individuellement, car, si on reprend sa définition, le rôle social est très différent suivant les individus. Les échelles de « qualité de vie » tendent à se développer, pour prendre en compte la vision subjective du patient sur ses propres limitations.

● **Nouvelle classification : la CIH-2**

La première CIH doit être bien connue, car elle est largement utilisée pour communiquer avec les organismes sociaux. Cependant, l’OMS a mis au point et vient de publier une nouvelle classification, la CIH-2 <sup>[5]</sup>, dont l’utilisation est encore restreinte mais qui remplacera certainement à terme la première classification.

La CIH-2 est constituée de deux parties, comprenant chacune deux composantes :

- partie 1 : fonctionnement et handicap :
  - fonctions organiques et structures anatomiques ;
  - activité et participation ;
- partie 2 : facteurs contextuels :
  - facteurs environnementaux ;
  - facteurs personnels.

À la différence de la première classification qui s’exprimait uniquement en termes négatifs (déficience, incapacité, handicap), dans la CIH-2, chaque composante peut être exprimée d’abord en **termes positifs** (fonctionnement, activité, participation). Les fonctions organiques sont définies par les fonctions physiologiques des systèmes organiques, y compris les fonctions psychologiques et les structures anatomiques, les parties anatomiques du corps, des organes, des membres et leurs composants. Les déficiences désignent les problèmes des fonctions organiques ou des structures anatomiques.

L’activité est l’exécution d’une tâche par une personne, et la participation, l’implication d’une personne dans une situation de vie réelle. Ces

termes remplacent ceux d’incapacité et désavantage, en incluant les expériences positives. Les **limitations d’activité** désignent les difficultés que rencontre une personne dans l’exécution de certaines activités. Les **restrictions de participation** désignent les problèmes qu’une personne peut rencontrer en s’impliquant dans une situation de vie réelle.

**ORGANISMES SOCIAUX  
ET PERSONNES HANDICAPÉES**

Deux organismes sont particulièrement impliqués dans l’aide aux personnes malades ou handicapées.

● **Sécurité sociale**

En cas de maladie ou d’accident, les frais de soins sont couverts par la Sécurité sociale, à la condition que des droits soient ouverts. La création de la couverture médicale universelle (CMU) a permis d’élargir le nombre de personnes pouvant bénéficier de cette prise en charge. Si le patient exerçait une activité professionnelle au moment de l’arrêt de travail, à condition qu’un temps de travail suffisant ait été atteint, des indemnités journalières sont versées pour une durée de 3 ans au maximum. Elles correspondent à 50 % du salaire plafonné.

Après ces 3 ans, le patient peut être mis en invalidité (*tableau II*), selon trois catégories :

- l’invalidité de première catégorie reconnaît la diminution des capacités de travail, et est versée en cas de reprise du travail à temps partiel, la réduction du temps de travail étant due au handicap ;
- l’invalidité de deuxième catégorie reconnaît l’incapacité d’exercer une activité professionnelle, en notant que stricto sensu pour la Sécurité sociale il s’agit bien de la capacité à exercer une activité professionnelle et non son activité professionnelle ;

*Tableau II. – Les différentes « invalidités » et « incapacités ».*

**Il ne faut pas confondre les catégories et les pourcentages d’invalidité, invalidité et incapacité !**

*Les patients naviguent parmi différents systèmes sociaux, totalement imperméables les uns aux autres, qui utilisent des termes identiques, mais sans recouvrement. Comment comprendre qu’un même patient soit à 80 % d’invalidité et en même temps à 30 % pour un autre organisme ?*

- Il coexiste :*
1. l’invalidité de la Sécurité sociale. Aux termes des 3 années d’arrêt de travail, en cas de réduction des capacités de travail, il peut être décidé d’une mise en invalidité qui entraîne le versement d’une rente. Il existe trois catégories d’invalidité ;
  2. le pourcentage d’invalidité de la Cotorep déterminé à partir du barème de cette institution permet l’attribution des cartes d’invalidité... Le taux de 80 % d’invalidité est crucial car il permet d’accéder en particulier à la carte d’invalidité ;
  3. le taux d’incapacité permanente partielle (IPP), de nouveau dans le système de la Sécurité sociale, est utilisé en cas d’accident du travail, et est fixé en fonction du barème spécifique d’accident du travail ;
  4. le taux d’IPP en cas d’accident du travail couvert par un contrat d’assurance ou tiers responsable est déterminé en expertise médicale suivant un autre barème...

– l’invalidité de troisième catégorie reconnaît en outre la nécessité de la présence constante d’une tierce personne.

Le montant de la pension d’invalidité dépend du salaire antérieur et de la catégorie d’invalidité. Il est là encore plafonné.

● **Commission technique d’orientation et de reclassement professionnel (Cotorep)**

La Cotorep a été créée par la loi d’orientation du 30 juin 1975. Cet organisme est le passage obligé pour la reconnaissance du handicap, pour bénéficier des mesures particulières offertes en matière de formation professionnelle et d’emploi, ainsi que pour la détermination d’un taux d’invalidité et l’attribution d’allocations spécialisées.

C’est un **organisme départemental**, compétent pour recevoir les demandes des personnes handicapées adultes de plus de 20 ans, ou exceptionnellement de 16 ans. Un organisme équivalent existe pour les enfants handicapés : la Commission départementale d’éducation spéciale (CDES).

La Cotorep est divisée en deux sections spécialisées :

- la première section concerne l’insertion professionnelle. Elle permet le bilan des aptitudes professionnelles, une orientation professionnelle en milieu protégé ou en milieu ordinaire, et une reconnaissance de travailleur handicapé (RTH). La Cotorep ne fournit pas d’emploi aux personnes handicapées ;
- la deuxième section détermine le taux d’invalidité en fonction d’un barème. De ce taux dépend l’attribution éventuelle d’une carte d’invalidité, l’attribution d’allocations, du macaron de grand invalide civil, ainsi que l’orientation en établissement d’accueil ou d’hébergement.

Les procédures de dossier auprès de la Cotorep sont très longues, du fait de l’engorgement des dossiers et aussi du fait que, si la Cotorep est l’organisme décideur pour l’attribution des prestations sociales, il n’est pas l’organisme payeur. Les dossiers acceptés par la Cotorep doivent ensuite être transmis aux Caisses d’allocations familiales ou au Conseil régional.

**MÉDECIN ET HANDICAP**

● **Comment remplir le certificat médical de la Cotorep**

Le dossier Cotorep comprend un dossier technique et un certificat médical. Le dossier technique note des informations d’état civil et précise les demandes. Ce premier dossier est rempli par la personne handicapée ou sa famille, si possible avec l’aide d’une assistante sociale.

L’arrivée de l’imprimé bleu du certificat médical est signé d’un surcroît de travail pour le médecin, mais il ne s’agit pas d’un acte administratif inutile et pénible. C’est au contraire un acte médical primordial qui peut déterminer la vie du patient. Le certificat médical est une pièce capitale du dossier. La qualité des informations fournies permet au patient d’avoir toutes ses chances pour faire aboutir son dossier. Le même imprimé est utilisé pour les deux sections, mais il faut le plus souvent faire une demande séparée pour chaque section.

Il faut impérativement :

- savoir pourquoi on le remplit. Est-ce pour une demande de carte d'invalidité où l'on va d'abord décrire les incapacités, ou pour une demande professionnelle dans laquelle il sera aussi nécessaire d'insister sur les compétences préservées ?

- décrire les conséquences fonctionnelles en vie quotidienne, plutôt que donner seulement des diagnostics pathologiques bruts. C'est le trouble de la marche avec réduction du périmètre de marche, l'incapacité de faire sa toilette seul ou sans gêne qui justifient de l'invalidité, qui vont déterminer le taux d'invalidité, et non le diagnostic d'accident vasculaire cérébral (AVC) ni même celui d'hémiplégie.

Il ne faut pas oublier de signaler les troubles cognitifs attentionnels et mnésiques qui sont susceptibles, quand ils existent, de mettre le patient en danger. De même, il est important de faire apparaître les déficiences associées, par exemple l'épilepsie secondaire dans le cas d'un AVC, ou la pathologie cardiaque associée.

Faire le point des incapacités dues à une pathologie est un exercice difficile, auquel les études

médicales n'apportent pas de formation directe. Chacun a appris à reconnaître les signes qui permettent le diagnostic de la maladie, mais il faut ici apprécier quelles peuvent être ses conséquences dans la vie au quotidien du patient.

### ● Reconnaître le handicap

Toutes sortes de handicaps existent, les plus connus et extériorisés étant les déficiences visuelles ou auditives, ou la déficience motrice du paraplégique<sup>[2]</sup>. Cependant, des handicaps moins évidents existent et doivent être pris en compte. Le **handicap des traumatisés crâniens** dû à une inadaptation comportementale est « invisible ». La **lombalgie chronique** n'est pas seulement une maladie à soigner, avec plus ou moins de succès, mais doit aussi être abordée dans sa dimension d'incapacité à soulever des objets, à changer de position, à marcher, ou d'intolérance à l'effort. Les conséquences d'intégration sociale sont majeures pour l'accès au travail ou aux loisirs. L'**incontinence urinaire**, déficience et incapacité, a des

conséquences très sévères en termes de qualité de vie des patients, avec un risque majeur d'isolement social.

## CONCLUSION

La collaboration étroite avec les services sociaux, et en particulier les assistantes sociales, est absolument indispensable pour faire le lien entre médical et social. Seules les assistantes sociales peuvent faire le bilan social de chaque personne, permettant d'évaluer les droits possibles dans le méandre des réglementations et de leurs exceptions.

Les médecins spécialistes en médecine physique et de réadaptation peuvent intervenir en collaboration avec les médecins libéraux pour la prise en charge des personnes handicapées, non seulement pour la prise en charge en rééducation à la période aiguë, mais aussi dans le suivi de réadaptation familiale et sociale.

*Pascale Pradat-Diehl : Docteur, praticien hospitalier.*

*Hélène Chardonneraux : Assistante socioéducative.*

*Dominique Mazevet : Docteur, praticien hospitalier.*

*Service de médecine physique et de réadaptation, hôpital Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris cedex 13, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : P Pradat-Diehl, H Chardonneraux et D Mazevet. Introduction à la notion de handicap. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-1480, 2002, 3 p*

## R É F É R E N C E S

[1] Classification internationale des handicaps : déficiences, incapacités et désavantages. CTNERHI-INSERM, 1988

[2] Held JP, Dizien O. Traité de médecine physique et de réadaptation. Paris : Flammarion, 1998

[3] Perrigot M, Minaire P, Bouffard-Vercelli M, Arnaud A. Les handicapés. In : Brückner G, Fassin D éd. Santé publique. Paris : Ellipses, 1989 : 738-758

[4] Triomphe A. Les personnes handicapées en France. Paris : INSERM- CTNE-RHI, 1995

[5] WHO website: <http://www.who.int/icidh>



# LOMBALGIE CHRONIQUE COMMUNE

M MOREL-FATIO, P VASSEL

**L**e traitement de la lombalgie chronique commune doit s'inscrire dans une logique d'incitation au maintien d'activités, éliminant le repos du répertoire des moyens thérapeutiques.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** lombalgie commune, incapacité, réadaptation, douleur chronique.

## INTRODUCTION

Le diagnostic de lombalgie commune est un diagnostic d'élimination d'une cause lésionnelle spécifique. Il est basé sur l'interrogatoire ; l'examen physique ne fait que le confirmer, en l'absence d'éléments cliniques symptomatiques. Ce diagnostic ne peut rendre compte de la grande variabilité des modes de présentation, des conséquences fonctionnelles et de leur évolution. On ne peut aborder le lombalgique et son incapacité uniquement en termes de lésion et de douleur, mais dans un modèle considérant à la fois les composantes physique, psychologique et sociale et leurs interactions. Ce modèle bio-psycho-social s'est progressivement imposé comme cadre d'évaluation et de traitement du lombalgique chronique. La lombalgie commune est une douleur, sans spécificité lésionnelle, dont l'essentiel des manifestations morbides se limite à la plainte douloureuse et à des limitations de mobilité. Le problème central réside dans le dépistage précoce des risques d'incapacité vis-à-vis du travail et des conséquences socioéconomiques qui lui sont associées. Tout lombalgique à la phase aiguë doit être considéré comme un lombalgique chronique potentiel et traité comme tel dès le début. Il a été montré qu'une attitude médicale inadéquate dans les premiers jours suivant l'apparition d'une lombalgie peut, chez certains sujets, favoriser une évolution ultérieurement défavorable. Savoir reconnaître une lombalgie commune chronique est simple, traiter l'incapacité qui en résulte est plus complexe et demande de la part du praticien une bonne connaissance des différents systèmes impliqués dans la réadaptation face à une douleur persistante invalidante : somatique, psychologique, social et professionnel. Le message médical doit être positif et rassurant, soulignant le caractère bénin de cette affection, corrigeant précocement des croyances et convictions « dysfonctionnelles » vis-à-vis de sa douleur. Amener le patient à accepter et comprendre le bien-fondé d'une telle approche n'est pas tâche aisée et réclame un savoir-faire. La relation avec un lombalgique chronique peut être délicate du fait de son agressivité induite par les frustrations, les échecs successifs, les avis divergents... La relation est

toujours facilitée lorsque le thérapeute montre clairement au patient qu'il croit à sa douleur et qu'il fait preuve d'empathie. Un fonctionnement pluridisciplinaire en réseau, réunissant l'ensemble des intervenants (médecins traitants, médecins spécialistes, kinésithérapeutes...) qui partagent un minimum des concepts communs, permet une cohérence dans les avis lors de l'évaluation et dans les stratégies thérapeutiques proposées aux patients autour de principes communs de réactivation.

## ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DE CHRONICISATION DES LOMBALGIES

### ● Définition

La lombalgie commune chronique se définit par :

- sa topographie ; elle s'étend du rachis lombaire (D12 à S1) aux crêtes iliaques, irradiant parfois vers les fesses et la face postérieure des deux cuisses sans dépasser les genoux ;

- son profil évolutif, qui permet de distinguer :
  - l'épisode isolé (aigu : inférieur à 7 jours) ;
  - la forme continue et la forme récurrente (subaiguë : entre 7 jours et 3 mois) ;
  - la forme chronique, évoluant depuis plus de 3 mois ;

- l'absence d'une lésion organique symptomatique spécifique d'une maladie ; elle est classiquement attribuée à un désordre mécanique résultant de l'altération physiologique normale des structures du segment mobile intervertébral, sans que l'on puisse établir de façon précise la responsabilité de telle lésion ou défaut anatomique.

[D'après *Clinical Practice Guideline*, Accident Rehabilitation and Compensation Insurance Corporation of New Zealand and the National Health Committee, Wellington, New Zealand, 1997].

### ● Pour la pratique quotidienne

Définir la lombalgie ; avant d'instaurer un programme de réadaptation, il faut avoir vérifié les éléments suivants [synthèse *guide line* Accident Rehabilitation and Compensation Insurance of New Zealand and the National Health Committee, Nouvelle-Zélande 1997].

*Distinguer :*

- la lombalgie aiguë :
  - commune ;
  - guérison spontanée dans la majorité des cas ;
  - la meilleure prise en charge associe explications (et réassurance), conseils de maintien d'activité et attente de normalisation rapide ;
  - la meilleure prise en charge repose, si nécessaire, sur des antalgiques simples et/ou des manipulations ;
  - la meilleure prise en charge repose sur une incitation à limiter le repos couché à moins de 2 jours ;
- la lombalgie récurrente :
  - commune, bénigne ;
  - probablement mieux traitée si on traite chaque épisode comme un épisode de lombalgie aiguë ;
- la lombalgie chronique :
  - une cause majeure d'incapacité qui peut amener un individu à la misère et au chômage ;
  - de traitement très difficile ;
  - plus facile à prévenir qu'à traiter ;
  - souvent associée à des facteurs psychosociaux.

*Repérer les facteurs de risque :*

- facteurs de risque physique (« drapeaux rouges ») ; ces signes requièrent une intervention appropriée et rapide lorsqu'ils sont associés à une douleur lombaire :
  - signes évocateurs d'un syndrome de la queue-de-cheval (rétention urinaire, symptômes et signes neurologiques déficitaires bilatéraux, anesthésie en selle) ;
  - traumatisme significatif ;
  - perte de poids ;
  - antécédent de cancer ;
  - fièvre ;
  - usage de drogues par voie intraveineuse ;
  - usage de corticoïdes ;
  - âge supérieur à 55 ans ou inférieur à 20 ans ;
  - douleurs aggravées par le décubitus ;
  - douleurs nocturnes sévères ;

– facteurs de risques psychosociaux (« drapeaux jaunes ») ; ces éléments peuvent identifier les risques d'incapacité à long terme, avec perte d'emploi due à la lombalgie, et altération de la qualité de vie ; ces signes requièrent une prise en charge cognitive et comportementale appropriée pour atteindre les buts fonctionnels fixés :

- attitudes et croyances relatives à la lombalgie ;
- comportements inadaptés ;
- compensations attendues ;
- résultat du diagnostic et traitement ;
- facteur émotionnel ;
- facteur familial.

*Définir avec le patient le cadre thérapeutique.*

Au terme de cette phase d'investigation, le diagnostic médical de « lombalgie commune chronique » doit être énoncé et expliqué au patient. Dans leur pratique, les différents thérapeutes doivent intégrer le fait maintenant largement démontré de la faible corrélation entre l'intensité de la douleur, la lésion et l'incapacité.

L'énoncé de ce diagnostic permet :

- de faire part au patient :
  - du pronostic médical de bénignité somatique (résolution spontanée quel que soit le traitement en 6 semaines dans 80 % des cas) ;
  - du pronostic fonctionnel ; l'objectif n'est pas la guérison sans douleur mais le maintien d'un niveau fonctionnel optimal, en améliorant sa tolérance à la douleur ;
- dès le stade initial, de développer une démarche pédagogique d'information de la situation médicale du patient débouchant sur des attitudes pratiques : description des mécanismes étiopathogéniques de ces douleurs, les attitudes d'« évitement » qui concourent à aggraver l'incapacité ;
- d'envisager la logique thérapeutique, qui n'est pas curative, mais vise à développer les capacités adaptatives du patient ;
- de favoriser une démarche thérapeutique en réseau évitant l'effet iatrogène d'attitudes contradictoires des différents intervenants.

Le diagnostic médical ne permet pas :

- d'identifier clairement la lésion tissulaire ou le défaut anatomique, et donc de pouvoir proposer un traitement spécifique, mais d'avoir recours à un traitement « global » ;
- d'analyser les mécanismes de l'incapacité fonctionnelle ;
- d'expliquer les différentes modalités d'expression de la plainte douloureuse.

### ● **Données épidémiologiques utiles à la pratique quotidienne**

L'invalidité liée à la lombalgie commune a connu dans les 10 dernières années une croissance extrêmement forte dans les pays industrialisés.

Il n'existe pas en France d'enquête portant sur la fréquence des lombalgies dans la population générale. La prévalence de la lombalgie (vie entière) dans la population adulte varie selon les études de 66 % à 75 %. Quatre-vingt-dix pour cent des épisodes guérissent sans recours à un médecin. La majorité des épisodes sont rapidement résolutifs, mais 10 à 23 % durent plus de 3 mois.

En Angleterre, chaque année un homme sur 25 change de travail du fait d'un accident lombaire.

Vingt-cinq pour cent des lombalgiques consomment 90 % du coût global du mal au dos.

En France, les coûts médicaux directs représentent environ 1,6 % des dépenses d'assurance maladie et 0,1 % du produit intérieur brut. Les coûts indirects représentent cinq à dix fois les coûts directs.

De nombreux facteurs de risque de passage à la chronicité ont été individualisés. Parmi ceux-ci, soulignons ceux qui devraient influencer notre pratique médicale :

- un tiers des patients lombalgiques « non spécifiques » vont passer à la chronicité parce que l'énoncé du diagnostic initial utilisait lors de la première semaine d'arrêt de travail une terminologie faisant référence abusivement à un diagnostic spécifique (hernie discale...) ; ces données soulignent l'impact iatrogène de certaines formulations du langage médical, surtout lorsqu'elles sont associées à des recommandations de restriction d'activité ;
- facteurs de risques psychosociaux ou socioéconomiques :
  - âge supérieur à 40 ans ;
  - salaire mensuel bas, faible qualification, travail peu motivant et stressant ;
  - situation familiale difficile ;
  - conflit lié à l'indemnisation d'un accident de travail.

### **RAPPEL ANATOMOPATHOLOGIQUE ET SYNDROME DE DÉCONDITIONNEMENT FONCTIONNEL : « CE QUE LE PATIENT DOIT SAVOIR »**

L'éducation du patient à sa pathologie doit être basée sur une information simple et efficace délivrée par son médecin, lui permettant de comprendre les mécanismes en jeu dans sa lombalgie et les conséquences fonctionnelles qui en résultent pour faciliter son investissement dans un processus actif d'adaptation à sa douleur. Elle requiert du praticien d'avoir du temps et un message pédagogique rodé aidé de supports écrits, de vidéos, de vertèbres en plastique... Ces notions consensuelles doivent être partagées par l'ensemble des intervenants pour contribuer à réduire les interprétations erronées de la douleur et promouvoir précocement des messages de réassurance qui seront mis en pratique dans le programme.

### ● **Évolution du segment mobile et douleur**

Reprenant comme base de description les notions de « segment mobile » et de « trépied rachidien » (un disque plus deux articulations interapophysaires postérieures), la lombalgie commune survient comme l'histoire naturelle du vieillissement rachidien. La dégénérescence discale fait partie du processus de vieillissement normal, habituellement asymptomatique. Trois étapes se succèdent dans le temps : dysfonctionnement ; instabilité ; stabilisation.

### **Stade de dysfonctionnement du segment mobile**

Lorsque le disque se détériore, le noyau subit un processus de dessiccation, suivi de fissures et de ruptures de l'annulus au travers duquel le nucleus peut s'infiltrer et s'extérioriser sous le ligament vertébral. C'est à ce stade que peut se produire une hernie discale qui est le plus souvent totalement asymptomatique. Si elle vient au contact d'une structure sensible, ligamentaire ou nerveuse, ou crée un obstacle mécanique, elle est responsable de lumbago ou d'une lomboradiculalgie.

### **Stade d'instabilité**

L'évolution se fait progressivement et naturellement vers un pincement du disque (perte en eau du noyau) responsable d'un bombement de l'annulus autour des plateaux vertébraux (protrusion discale objectivée sur le scanner), aboutissant progressivement à une laxité discoligamentaire, facteur d'instabilité du trépied. L'instabilité rend le rachis plus vulnérable aux traumatismes (douleurs ligamentaires ou articulaires postérieures). Elle rend compte d'une part des lumbagos récidivants par accrochage des articulaires postérieures, réalisant à ce niveau de véritables entorses, et par ailleurs des douleurs d'« insuffisance discale », se manifestant en position prolongée et au changement de position, traduisant la mise en contrainte des surfaces articulaires en extension, rotation, inclinaison, et qui se réduisent en flexion par réduction de ces contraintes.

### **Stade de stabilité**

Le pincement des apophyses articulaires (blocage, douleur) et la production d'ostéophytes, processus dégénératifs (constructifs et destructifs), peuvent aboutir progressivement :

- à une ankylose relative du segment mobile, immobilisant le segment mobile douloureux ;
- à un rétrécissement canalaire (ostéophytes intracanaux et foraminaux, saillie de l'annulus, ossification d'une hernie), qui peut être responsable de conflit radiculaire ;
- à un pseudospondylolisthésis dégénératif résultant d'une subluxation par usure des apophyses articulaires postérieures, souvent asymptomatique.

### ● **Syndrome de déconditionnement**

Il est décrit initialement par Mayer comme une succession de réactions en chaîne déclenchées par l'apparition de la douleur chez le lombalgique chronique, qui contribuent à une aggravation de son incapacité :

- inutilisation par inactivité liée à la douleur et à la peur de la lésion qu'elle évoque... ;
- enraidissement articulaire, atrophie musculaire, inhibition neuromotrice... ;
- désadaptation cardiovasculaire à l'effort... ;
- interprétation erronée de ces symptômes chez des patients anxieux renforçant leur inactivité... ;
- entretien de l'incapacité chronique.

Ce modèle est à la base des programmes intensifs de « restauration fonctionnelle du rachis » pour les lombalgiques chroniques, qui vise à sortir d'une logique d'évitement de l'activité par une logique de confrontation graduée à l'activité physique. Ils s'appuient sur un diagnostic médical de bénignité et sur l'absence de troubles psychiatriques perturbant la compréhension du programme, et donc l'adhésion à sa logique. Ils sont associés à un accompagnement professionnel et psychosocial, faisant largement appel à des procédures motivationnelles cognitives et comportementales.

### **BILAN CLINIQUE DE RÉADAPTATION D'UN LOMBALGIQUE CHRONIQUE**

### ● **Données de l'interrogatoire**

L'interrogatoire, tout en recueillant les éléments cliniques, permet de situer : le contexte, en particulier psychologique, socioprofessionnel et culturel, à la



recherche des éléments dont nous avons souligné l'importance comme facteurs de risque d'évolution vers la chronicité ; le caractère brutal ou progressif ; le degré d'impotence immédiat et son évolution ; les thérapeutiques utilisées et leurs effets ; le lien reconnu avec le travail. Il apprécie le « terrain » : attitude face à la douleur, ainsi que les conséquences sociales, professionnelles et financières de la lombalgie.

### **Antécédents susceptibles d'influencer les choix thérapeutiques**

– **Antécédents digestifs** : ils peuvent restreindre l'utilisation des traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) etc.

– **Antécédents psychologiques** : événements de vie associés à des troubles psychopathologiques, suivi psychothérapique. L'évaluation par un psychiatre peut être utile pour juger des orientations thérapeutiques et éventuelles contre-indications à la participation à des programmes basés sur la confrontation progressive à la douleur déclenchée par l'activité.

– **Antécédents à l'appareil locomoteur** : ils peuvent réduire les possibilités de compensation par d'autres secteurs du corps et limiter les capacités adaptatives recherchées en rééducation.

– **Antécédents cardiologiques** : ils sont à préciser avant d'inclure les patients dans des programmes de réadaptation fonctionnelle comportant un reconditionnement à l'effort et un travail sur machine isocinétique du rachis qui sollicitent l'adaptation cardiovasculaire.

### **Bilan des douleurs**

Il consiste à faire décrire par le patient les caractéristiques de sa douleur actuelle pour en établir un relevé précis, descriptif (topographie, intensité), qualitatif, évolutif depuis son installation et d'en apprécier le retentissement général (sommeil, moral), les conséquences fonctionnelles (niveau d'activité quotidien), sociales et professionnelles.

#### ■ **Description de la douleur**

– **Siège** : il est utile d'utiliser les schémas représentant la silhouette de face et de profil pour en conserver une trace dans le dossier.

– **Intensité** : elle est mesurée par l'échelle visuelle analogique (EVA) ou les échelles de cotation numérique (EN) sur une échelle de 0 à 10 (se reporter au document de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé [ANAES] pour les règles d'utilisation). Le questionnaire douleur de Saint-Antoine (QDSA) en donne une appréciation qualitative, permettant de mettre en évidence la composante de détresse émotionnelle réduisant la tolérance à la douleur.

– **Facteurs de soulagement ou d'aggravation** : ils doivent être recherchés avec attention. Ils sont posturaux, liés à l'activité, à la fatigue, à l'anxiété ou sans facteur d'influence retrouvé. L'important est d'apprécier s'ils sont susceptibles d'être contrôlables par le patient et comment. Ils sont alors intégrés à la composante du programme visant le développement des moyens de contrôle de la douleur.

– **Descriptif du type de douleur** : il permet d'entrevoir les mécanismes physiopathologiques en distinguant les douleurs neurogènes de la douleur nociceptive et d'orienter vers des thérapeutiques plus ciblées.

– Le guide pratique des recommandations de l'ANAES, « Outil d'évaluation de la douleur chronique

en médecine ambulatoire », donne les indications d'utilisation pratique de ces instruments.

#### ■ **Évaluation du retentissement de la douleur**

##### **Conséquences psychologiques**

Tout syndrome douloureux et tout handicap peuvent se compliquer d'une dépression et inversement les syndromes dépressifs associent souvent des douleurs à la souffrance morale. Le syndrome dépressif intervient dans la perception douloureuse : la topographie devient imprécise, plus diffuse, s'accompagnant de malaise et fatigue, et contribue à la réduction du potentiel fonctionnel utilisé. Le recours à des autoquestionnaires évaluant la dépression et/ou l'anxiété (Beck-Hospital anxiety depression/HAD) permet d'alerter le praticien sur cette composante et de la traiter par des moyens spécifiques. L'évolution est un argument essentiel du diagnostic. L'intervention d'un psychiatre peut être utile pour prendre en charge cette composante dépressive.

Deux groupes de variables cognitives sont reconnus comme importants à considérer :

– la « conviction d'efficacité personnelle », qui se définit comme la force de conviction que le sujet porte dans sa capacité d'exercer un contrôle sur une sensation perçue comme aversive dans une situation spécifique ;

– le « catastrophisme », qui se définit comme un état dans lequel on se focalise exclusivement sur les aspects aversifs de l'expérience douloureuse ; il accroît les perceptions de la douleur et diminue les capacités d'adaptation active.

Par ailleurs, de nombreux auteurs ont mis en évidence la composante comportementale d'évitement d'activité entretenue par la douleur, décrite sous le terme de « kinésiophobie », qui contribue également à réduire le niveau fonctionnel du lombalgie chronique.

##### **Conséquences fonctionnelles**

Le niveau d'incapacité est établi avec le patient en évaluant le retentissement de la douleur sur les items de base : périmètre de marche, tolérance à la position assise, au piétinement, au port de charge... Le relevé chiffré sert de base à la détermination des objectifs et au suivi selon deux modalités :

– un entretien semi-structuré, comportant les éléments suivants :

– analyse séquentielle des différentes activités journalières, permettant de circonscrire les incapacités et de déterminer les items fonctionnels déficitaires, « cibles » du programme (activités ménagères, professionnelles, bricolage, conduite automobile, loisirs, sports, gestes professionnels...);

– évaluation :

– du périmètre de marche (en mètres) ;  
– de la tolérance à la position assise (en minutes) ;  
– de la tolérance au piétinement (en minutes) ;  
– du temps de position couchée par jour ;  
– des capacités de port de charge ;

– des autoquestionnaires ; les questionnaires d'Oswestry et de Dallas, validés en français, sont largement utilisés.

##### **Conséquences sociales et professionnelles**

– Fréquence et durée des arrêts de travail.  
– Conséquences financières.

– Conflit avec les organismes de protection sociale...

#### ● **Données de l'examen clinique en vue de l'établissement d'un programme de réadaptation impliquant le patient**

L'observation de la gestuelle spontanée et d'une éventuelle discordance automaticovolontaire (la discordance entre les raideurs douloureuses déclenchées par l'examen clinique et la mobilité observée en activité spontanée) laisse envisager un retentissement psychocomportemental qui ne remet pas en cause le diagnostic de lombalgie commune chronique.

#### **Données de l'examen orthopédique utiles pour la rééducation**

Sur un patient déshabillé et pieds nus, cet examen vise à recueillir l'ensemble des données physiques pouvant concourir au symptôme et à la limitation fonctionnelle. Il est conduit de manière systématique, d'abord global puis segmentaire, statique puis dynamique, successivement debout (marche/statique), assis, couché. On examine le rachis, les membres et l'équilibre du tronc sur les membres. Chaque élément relevé est expliqué au patient de façon à lui donner au fur et à mesure de l'examen une représentation de son problème de santé lui permettant de s'impliquer activement dans la logique de son programme de réadaptation.

#### ■ **Examen de la marche et des accroupissements**

**Intérêt pour la rééducation** : recherche des capacités d'adaptation par utilisation des membres inférieurs, réduisant les sollicitations rachidiennes.

#### ■ **Morphotype et indices de déconditionnement physique**

**Intérêt pour la rééducation** : le gain de condition physique est corrélé à une amélioration de la tolérance à la douleur et à l'augmentation du niveau fonctionnel.

#### ■ **Examen standardisé du rachis**

**Intérêt pour la rééducation** : repérer les raideurs globales ou segmentaires, les troubles de la statique impliqués dans les douleurs, les arcs douloureux à la mobilisation qui doivent bénéficier d'exercices visant la flexibilité et le contrôle segmentaire lombopelvien.

#### ■ **Examen morphodynamique du rachis**

**Intérêt pour la rééducation** : une raideur segmentaire ou globale douloureuse, des arcs douloureux en flexion ou en extension orientent vers des techniques d'assouplissement lombaire (flexibilité) et le travail d'acquisition de contrôles posturaux lombopelvien en position de confort, c'est-à-dire en apprenant à se placer par bascule du bassin dans un degré de délordose lombaire mieux supportée.

#### ■ **Examen des membres inférieurs**

**Intérêt pour la rééducation** : la disponibilité des membres inférieurs est l'un des paramètres développés pour réduire les sollicitations rachidiennes. On en évalue la qualité, en appréciant les possibilités d'utilisation : stabilité articulaire, force musculaire, indolence et mobilité articulaire.

#### ■ **Examen du complexe lombo-pelvi-fémoral**

**Intérêt pour la rééducation** : la liberté du secteur sous-pelvien (droits antérieurs, ischiojambiers) est un objectif pour réduire les sollicitations lombaires d'origine pelvifémorale.



### ■ *Mesure de la force musculaire*

Elle permet de préciser les secteurs déficitaires ou le déséquilibre de couples agonistes-antagonistes. Elle concerne les fléchisseurs du tronc, les spinaux, les muscles de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs.

*Intérêt pour la rééducation* : restaurer les déficits ou déséquilibres observés.

### ■ *Examen local des structures articulaires, ligamentaires et musculoaponévrotiques du tronc et des membres*

*Intérêt en rééducation* : traitements locaux, massages, pétrissages, étirements, physiothérapie...

### **Données de l'examen neurologique, données utiles pour la rééducation**

Réalisé de façon systématique à la recherche de signes déficitaires moteurs ou sensitifs des membres inférieurs (ou du tronc), ou de troubles périnéaux-sphinctériens, l'examen neurologique témoigne d'une participation radiculaire récente ou ancienne. La présence d'une parésie des membres peut réduire les possibilités de compensation nécessaires à l'économie rachidienne.

*Intérêt en rééducation* : programme de rééducation spécifique, éventuel appareillage.

## ÉLÉMENTS DE LA THÉRAPEUTIQUE

Au terme de ce bilan, on aura pu identifier avec le patient ses caractéristiques physiques, sa condition physique, ses capacités fonctionnelles, les paramètres psychologiques, les enjeux sociaux et professionnels, et la perception qu'il en a.

Cette approche vise à l'impliquer dans le processus d'adaptation. Ce raisonnement mené progressivement l'amène naturellement à reconnaître les éléments physiques, gestuels mais aussi cognitifs et comportementaux impliqués dans le maintien de son incapacité et de ses douleurs. Une participation active et une logique d'efficacité personnelle orientée vers la réduction des situations d'inconfort et le maintien d'activité peuvent ainsi s'instaurer. L'enjeu est d'éviter au plus tôt l'entrée dans la chronicité, en évitant le piège des escalades thérapeutiques conduisant à la dépendance médicale, la passivité, l'inactivité et le déconditionnement.

### ● **De la plainte douloureuse à la réadaptation fonctionnelle, les étapes de l'entretien motivationnel**

La rééducation et la prise en charge comportementale sont aujourd'hui les éléments essentiels de la prise en charge des lombalgies chroniques. Elle vise à faire abandonner au patient son statut de « malade » et à lui faire retrouver ses différents rôles dans sa vie professionnelle, sociale, familiale... Une fois le stade du diagnostic médical établi, le bilan clinique de réadaptation a pour objectif d'amener le patient dans une logique de reprise d'activité malgré la douleur. Cette étape prend du temps, car elle fait appel aux processus motivationnels d'un patient qui consulte pour ne plus avoir de douleurs invalidantes et à qui l'on propose de mieux vivre avec...

L'adhésion du patient à cette démarche d'« adaptation » est l'étape indispensable à l'efficacité du traitement. Lors de la consultation, les données

de l'examen physique doivent être expliquées au fur et à mesure en prenant soin d'en souligner les éléments déficitaires à récupérer, leurs liens avec l'incapacité fonctionnelle, ce qu'il faut faire pour en réduire l'importance. Pour entrer dans la logique du programme thérapeutique, chaque praticien doit avoir établi sa « grille d'entretien » comportant cette dimension motivationnelle :

- énoncer le diagnostic de lombalgie commune, d'évolution chronique ; cette première étape permet de conclure la phase des investigations et d'en expliquer les résultats (explication approfondie des différentes investigations) ;

- entendre et favoriser l'expression de la plainte (empathie), en évaluer les différents aspects (la douleur et ses conséquences, le terrain...) ; cela permet d'établir une relation thérapeutique basée sur la réalité de la douleur telle quelle est perçue par le patient et sur laquelle sera organisé le programme ;

- reprendre les différents aspects de la plainte, en dissocier les composants : la douleur, l'incapacité et les situations de handicap qui constituent autant d'objectifs à maîtriser dans le cadre du programme de réadaptation ;

- considérer l'examen physique comme le moyen de faire percevoir au patient la logique d'adaptation qu'il devra développer dans le programme ; chaque élément mis en évidence lors de l'examen sera replacé dans une logique de récupération fonctionnelle d'activités abandonnées ou difficiles ; l'important est d'instaurer avec le patient une logique de travail dans laquelle les changements attendus répondent aux objectifs fixés ;

- fixer des objectifs personnalisés, en établissant une liste hiérarchisée et graduée (%) des activités rendues difficiles ou impossibles ;

- établir le « cadre du programme individuel » à partir des données de l'examen et établir les règles et modalités de travail.

### ● **Modalités thérapeutiques**

#### **Traitements médicamenteux**

- Antalgiques : épisodes aigus ou subaigus. Paracétamol associé ou non aux morphiniques mineurs.

- AINS : épisodes aigus ou subaigus.

- Voie générale : AINS.

- Infiltrations locales de corticoïdes : articulaires postérieures, ligamentaires, sacro-iliaques, épidurales).

#### **Traitements physiques**

##### ■ **Repos couché strict**

Il est indiqué sur de courtes périodes de 24 à 48 heures lors d'épisodes aigus avec blocage (associé aux AINS). Sa prescription peut devenir un élément renforçateur de l'« évitement du mouvement ».

##### ■ **Orthèses de contention lombaires**

Leur indication est encore l'objet de controverses médicales. Il faut éviter de créer une dépendance chez les patients et les indications doivent répondre à des utilisations ponctuelles.

Elles peuvent être rigides ou souples :

- lombostats plâtrés ou en résine, indiqués dans les épisodes aigus lorsque le repos strict n'est pas possible à appliquer ;

- lombostats en coulis baleinés sur mesure ; prescription réalisée sur devis, remboursée selon la nomenclature du TIPS ; ils sont indiqués dans certaines lombalgies ; ils peuvent réduire la gêne douloureuse et contribuer au maintien de la capacité fonctionnelle ;

- ceintures de maintien lombaire (modèle « classique » remboursé par la Sécurité sociale vendu en pharmacie ou « ceinture moto » plus aérée, mieux tolérée, vendue dans les magasins de sport sans remboursement) ; proposées de façon ponctuelle dans les activités considérées par le patient comme systématiquement douloureuses et non contrôlables (ménage, voiture, sports, bricolage, jardinage, etc).

##### ■ **Tractions et manipulations vertébrales**

Les tractions, peu pratiquées, visent à agrandir l'espace intervertébral et à corriger la tendance à la protrusion du nucleus. Elles sont indiquées en cas de souffrance discale. Il s'agit d'un acte médical.

Les manipulations sont indiquées dans les lombalgies d'origine dorsolombaire (souffrance articulaire postérieure de Maigne). Il s'agit d'une mobilisation articulaire segmentaire avec mise en tension maximale et « passage » amenant un ressaut audible, associé à une récupération immédiate de la liberté d'un secteur articulaire. Elles donnent en règle une amélioration nette en une à trois séances.

#### **Place de la rééducation fonctionnelle**

La rééducation fonctionnelle fait partie des traitements généralement proposés de façon systématique lorsque le lombalgique vient consulter un médecin.

##### ■ **Techniques à visée antalgique**

Il s'agit de techniques passives. À ce titre, elles peuvent être considérées chez le lombalgique chronique comme un facteur renforçant sa dépendance au thérapeute, réduisant le développement de ses moyens d'adaptation.

Le massage prépare au traitement actif et joue à ce titre un rôle facilitateur en début de séance.

La physiothérapie regroupe l'ensemble des agents physiques ayant un effet antalgique. Citons :

- l'électrothérapie : ionisations, courants de basse fréquence, ultrasons ;

- les sources de température en application locale (chaleur : fangothérapie, rayons infrarouges, *hot-pack* ; cryothérapie à l'air liquide, applications locales de *cold-pack*) ; ces techniques ont également un rôle de facilitation avant un travail de mobilisation actif ; elles sont réalisées en début de séance.

La balnéothérapie, l'effet combiné de la flottaison et de la chaleur, associé aux possibilités de massages aux jets, se combinent pour faciliter la reprise de la mobilisation active des patients très algiques.

##### ■ **Techniques à visée correctrice**

Un des effets recherchés en rééducation est de modifier certains paramètres physiques considérés comme facteurs d'entretien de la lombalgie. Schématiquement, il s'agit :

- de techniques d'assouplissement visant la correction de déséquilibres statiques/dynamiques du rachis et des membres (raideurs musculoligamentaires du secteur sous-pelvien, étirements délordosants d'un syndrome articulaire postérieur, ou d'un canal lombaire étroit, ou d'un spondylolisthésis) ;

- de techniques de renforcement musculaire ; en dehors du caisson abdominal et des érecteurs du

rachis, il est indispensable d'obtenir une bonne disponibilité des membres inférieurs, dont va dépendre en grande partie l'essentiel des techniques d'économie rachidienne.

#### ■ *Techniques visant à développer les perceptions corporelles (proprioceptif)*

On regroupe sous le terme de rééducation proprioceptive une approche basée sur un travail de perception et de contrôle postural :

- la rééducation en cyphose : lombalgies aggravées par l'hyperlordose (canal lombaire étroit, spondylolisthésis douloureux, arthrose articulaire postérieure, maladie de Bastrup) ;
- la rééducation en lordose : tassements vertébraux douloureux, inversions de courbure douloureuses ;

- le verrouillage lombaire : phases algiques (utilisé spontanément par le patient), en prophylaxie après cure de hernie discale ;
- l'ajustement postural : phase préliminaire aux acquisitions gestuelles du programme de conditionnement des lombalgies.

Dans la pratique, les techniques utilisées s'inspirent de ces grands schémas, mais le choix de la position de travail de référence est toujours basé sur la règle de la non-douleur.

#### ■ *Techniques issues de l'ergothérapie*

Elles visent l'élargissement des aptitudes gestuelles à l'ensemble des situations de la vie :

- apprentissages gestuels visant à adapter progressivement l'individu à son environnement domestique, de loisir ou professionnel (exemple : décharger un *caddy*, passer l'aspirateur, faire un lit etc.) ;

- adaptation de l'environnement : données d'ergonomie pratiques individualisées (les positions assises à un bureau, debout devant un évier etc.).

#### **Différentes modalités de soin**

##### ■ *Kinésithérapie individuelle/kinébalnéothérapie en ville*

*Indication* : en dehors des épisodes aigus. Elle doit être proposée dans les lombalgies récentes ou modérées. Action de prévention précoce, prévention du passage à la chronicité, elle facilite la reprise précoce d'activité et le retour au travail le plus précoce possible dans les lombalgies persistantes.

Les *prescriptions au kinésithérapeute* doivent comporter les indications suivantes :

- prescription de rééducation du rachis et des membres pour une lombalgie commune ;
- x séances par semaine pendant y semaines, soit z séances ;
- urgent.

Un *courrier explicatif joint* précise :

- les caractéristiques du patient (données cliniques, psychologiques, professionnelles etc) permettant d'orienter la prise en charge ;

- les objectifs thérapeutiques ;
- les modalités opératoires, l'intérêt de chaque séance étant d'être systématiquement replacé dans une perspective de pratique quotidienne à visée fonctionnelle ; organisation en programme d'activités visant l'instauration rapide d'une autorééducation, réduisant les composantes de déconditionnement physique et psychologique.

La *prescription moyenne* habituellement conseillée est de 15 séances. Au terme de cette première série, une évaluation conjointe avec le kinésithérapeute basée autant sur des critères

physiques que fonctionnels (activités reprises ou abandonnées) apprécie divers éléments :

- rôle actif ou non du patient pendant la séance et en dehors des séances ;

- exercices orientés sur une finalité fonctionnelle ;

- règles d'hygiène rachidienne utilisées dans la vie courante ;

- compréhension générale des buts de la rééducation ;

- incitation à la reprise d'activités physiques ;

- compliance du patient après avoir fixé avec lui les modalités pratiques qu'il doit mettre en œuvre pour assurer la pérennité des bénéfices.

Il est souvent utile de prévoir de courtes séries complémentaires de relance pour réactiver ces procédures lorsque le patient montre des signes.

#### ■ *Programmes multidimensionnels*

Programmes de restauration fonctionnelle du rachis

Il s'agit d'intervenir énergiquement sur les déterminants potentiels de l'invalidité chez ces patients : déconditionnement physique ; facteurs psychosociaux individuels ou relatifs au milieu de travail ; facteurs socioéconomiques. Ces programmes de restauration fonctionnelle comportent les éléments suivants :

- quantification exhaustive et répétée de divers paramètres fonctionnels physiques pour guider la réadaptation ;

- évaluation psychosociale approfondie ;

- entraînement physique actif et intensif, la kinésithérapie passive étant proscrite ;

- répétitions de tâches industrielles simulées ;

- apprentissage éducatif du type « école du dos » ;

- approche cognitivocomportementale centrée sur la réduction de l'incapacité fonctionnelle (plutôt que sur la douleur).

Les recommandations suivantes peuvent être répercutées pour la sélection des patients :

- l'absence confirmée d'indication chirurgicale ;

- le caractère volontaire de la participation au programme ;

- une incapacité de travail d'au moins 4 mois après l'épisode aigu.

La prise en charge ne doit donc pas intervenir trop tôt mais il semble aussi qu'il ne faille pas qu'elle intervienne trop tard : des résultats récents montrent que la probabilité d'un résultat favorable est meilleure pour des patients en incapacité de travail depuis 4 à 8 mois qu'avec des patients en incapacité depuis plus de 18 mois.

Il apparaît que les actions de réinsertion des lombalgies chroniques ont une efficacité supérieure aux traitements classiques proposés. Les résultats obtenus dans différents pays industrialisés montrent que la plupart de ces programmes intensifs et pluridisciplinaires ont permis de prévenir (ou d'inverser) l'installation d'une invalidité en favorisant d'une façon significative la reprise du travail chez des lombalgiques chroniques.

Programme de type comportemental

##### *Hypothèse.*

La douleur chronique est un comportement appris qui peut persister au-delà de la cause nociceptive initiale. La réactivation physique est la composante centrale.

L'intervention est basée sur l'exposition graduée à des activités évitées par peur de la douleur ou par peur d'aggraver la lésion.

#### *Buts.*

- Augmenter la capacité fonctionnelle en réduisant la composante émotionnelle aversive associée à la douleur. Reprise progressive des activités.

- Amélioration de l'état de santé perçue (condition physique).

- Développement du sentiment de contrôle de la douleur, améliorant la tolérance à l'activité douloureuse.

- Augmentation de l'efficacité personnelle, élargissement des niveaux d'activité fonctionnelle considérés comme possibles.

#### *Techniques utilisées.*

- Exposition graduée aux activités évitées, réentraînement :

- à l'effort sur ergocycle (travail à quotas par paliers) ;

- au rééquilibrage musculaire du couple extenseur/fléchisseur du tronc et à l'augmentation de la flexibilité rachidienne, en isocinétisme ;

- à la souplesse sous-pelvienne également.

- Thérapie de résolution de problème (Nezu, 1998) ; « stratégies de *coping* » appliquées aux situations incapacitantes quotidiennes, de loisirs et professionnelles qui contribuent au handicap.

- Groupes d'éducation ; correction des idées fausses ; pédagogie de groupe de patients ; banalisation et dynamique du « savoir-faire » des autres lombalgiques modèles.

#### *Efficacité.*

- Démontrée dans les indications citées plus haut.

- Optimale entre la troisième semaine et le troisième mois.

- Douleur : réduction de faible importance.

- Niveau fonctionnel : augmentation significative.

- Retour au travail à 1 an et 5 ans : entre 75 % et 85 % selon les études.

Il faut cependant souligner qu'il s'agit de populations dont les caractéristiques sont difficilement comparables (niveau de formation, caractéristiques psychosociales, caractéristiques de l'environnement...).

#### **ASPECT PROFESSIONNEL : RÔLE DU MÉDECIN TRAITANT**

L'objectif de réinsertion des lombalgies sévères et invalidantes est considéré comme essentiel ; en effet, 7,5 % des lombalgies utilisent 75 % du coût global des lombalgies et la reprise du travail chute à 20 % des cas à 1 an d'arrêt, elle est pratiquement nulle à 2 ans. Il est important de développer des actions de réinsertion centrées sur la reprise précoce des activités. L'un des buts est la reprise précoce (avant le sixième mois si possible) par la mise en place d'actions coordonnées multidisciplinaires (médecin traitant, rhumatologue, médecins de rééducation, médecin du travail, médecin conseil, Cotorep, assistante sociale...).

Les difficultés de la réinsertion professionnelle sont réelles : situation de l'emploi ; complexité des moyens et des structures sociales en place ; position du médecin du travail dans l'entreprise. Il faut considérer que la coordination des différentes



actions de réinsertion est un élément important du programme thérapeutique du lombalgique chronique.

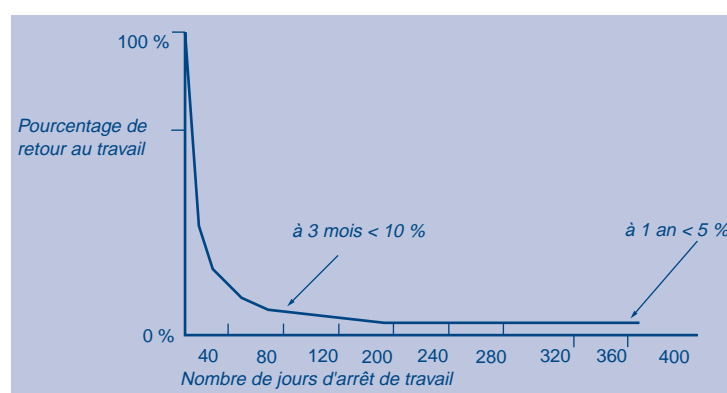
Le médecin traitant est le premier intervenant. À la phase initiale, l'arrêt de travail est l'un des éléments de la prescription, prenant en compte la plainte douloureuse et les exigences du poste de travail. Il est en règle limité à quelques jours.

En cas de prolongation, dès le premier mois il faut préparer les conditions de la reprise. Il est nécessaire de replacer le patient sur sa courbe d'évolution pour ne pas laisser s'installer un état d'incapacité chronique.

L'envoi au spécialiste, rhumatologue ou de médecine physique, permet de valider le diagnostic de lombalgie commune et les objectifs thérapeutiques. Une visite de préreprise en médecine du travail permet de mettre au point les conditions de la reprise lorsque des difficultés sont prévisibles : adaptation du poste ou des horaires ; changement de poste transitoire.

On considère que le recours aux programmes de restauration fonctionnelle du rachis devrait intervenir entre le premier et le troisième mois, avant de passer à la chronicité. On sait qu'au-delà les chances de reprise sont réduites (fig 1). Le suivi sera assuré au mieux par le réseau de prise en charge des lombalgiques. Cette équipe multidisciplinaire peut prendre en compte les dimensions médicales, psychologiques et sociales de cette incapacité. Elle peut préciser les chances d'une éventuelle reconversion professionnelle. Elle peut contribuer à réduire leur dépendance aux soins.

En cas d'incapacité à tout poste dans l'entreprise, le médecin du travail peut décider d'orienter le patient vers la Cotorep. En attendant que des solutions pratiques puissent être mises en place, le médecin-conseil et le médecin traitant peuvent être



**1** Retour au travail après un épisode aigu (basé sur des séries scandinaves et américaine) [3].

sollicités afin de prolonger l'arrêt de travail. La Cotorep décide de la reconnaissance du statut de handicapé et des modalités d'un éventuel reclassement.

Dans le cadre de l'accident de travail, le médecin traitant peut dans les cas difficiles, en particulier la relation entre l'accident et l'incapacité constatée, prendre contact avec le médecin-conseil pour résoudre en commun ce qui pourrait devenir un litige. S'il ne délivre pas de certificat, ou ne fixe pas de date de guérison ou de consolidation, la caisse fixe cette date après avis du médecin-conseil.

## CONCLUSION

Depuis les 10 dernières années, l'évolution des connaissances dans le domaine de la douleur chronique a modifié l'abord du lombalgique chronique. Cette approche nouvelle s'appuie sur la

référence au modèle bio-psycho-social de la douleur, et à ses aspects cognitifs et comportementaux. Leur prise en charge s'oriente maintenant vers des programmes plurimodaux, agissant sur l'ensemble des facteurs considérés comme prenant part à l'incapacité.

Les résultats obtenus montrent que ces programmes permettent de prévenir, voire d'inverser, l'installation d'une invalidité en favorisant d'une façon significative la reprise du travail chez des lombalgiques chroniques. Ceci souligne pour la pratique de ville l'importance d'un fonctionnement pluridisciplinaire, sous la forme d'un réseau de praticiens qui partagent un minimum de concepts communs et qui reconnaissent l'importance thérapeutique d'une cohérence dans les avis et les stratégies thérapeutiques. Dans l'idéal, il réunit le médecin traitant, les kinésithérapeutes, le médecin du travail, les spécialistes de la lombalgie et les structures spécialisées dans la prise en charge des lombalgiques.

### Points essentiels

- ✓ La lombalgie commune est la forme la plus fréquente des lombalgies (de 95 % à 98 % selon les études).
- ✓ Il s'agit d'une pathologie « bénigne » qui nécessite l'établissement d'un diagnostic positif : il faut éliminer une lombalgie symptomatique d'une affection d'origine rachidienne ou extrarachidienne.
- ✓ L'examen ne peut prédire les différences de modalités évolutives. Un seul épisode, une douleur continue ou des épisodes récidivants de gravité variable n'ont pas de relation spécifique avec telle ou telle atteinte anatomique.
- ✓ Des épisodes guérissent sans recours à un médecin. La plupart des personnes ayant une douleur lombaire aiguë reprennent leur travail après quelques jours.
- ✓ En l'absence d'élément permettant d'individualiser précocement les cas d'incapacité chronique, tous les patients doivent être considérés à risque. En effet, il a été établi qu'un lombalgique sur dix évoluera vers un déconditionnement physique et psychologique responsable de conséquences sociales et professionnelles graves.
- ✓ Si, d'un point de vue clinique, la lombalgie commune constitue une entité bien individualisée, le diagnostic étiologique est souvent peu spécifique. Ceci explique la diversité des approches en fonction des intervenants (médecin traitant, rhumatologue, rééducateur, médecin du travail, médecin-conseil, médecins-experts d'assurance, kinésithérapeute, assistante sociale...).
- ✓ L'efficacité thérapeutique passe par une harmonisation des raisonnements, dont la forme la plus appropriée paraît être le « réseau ».
- ✓ Le principal indicateur de suivi de l'efficacité thérapeutique se fait sur l'évaluation de l'impact de la lombalgie sur le niveau d'activités quotidiennes.
- ✓ La kinésithérapie est l'un des traitements les plus prescrits chez le lombalgique. Ce traitement doit s'inscrire dans une logique d'incitation au maintien d'activités, éliminant le repos du répertoire des moyens thérapeutiques.
- ✓ La prescription de kinésithérapie est établie à partir du diagnostic médical de lombalgie commune. Elle donne lieu à un diagnostic kinésithérapique permettant d'établir avec le patient les objectifs à atteindre au terme de la prescription de 15 séances.



Michel Morel-Fatio : Médecin de médecine physique et réadaptation.

Philippe Vassel : Médecin de médecine physique et réadaptation.

Unité d'évaluation et de réadaptation de la douleur.

Centre de médecine physique et réadaptation de Coubert. (UGECAM-IdF), route de Liverdy, 77170 Coubert, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : M Morel-Fatio et P Vassel. Lombalgie chronique commune.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-1520, 2002, 7 p

## R É F É R E N C E S

[1] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge kinésithérapique du lombalgie. Conférence de Consensus, Novembre 1998

[2] Fordyce WE. Back pain in the workplace management: management of disability in nonspecific conditions. In : A report of the Task Force on Pain in the Workplace of the International Association for the Study of Pain. Seattle : IASP Press, 1995

[3] Gordon W. The Back pain revolution. New York : Churchill Livingstone 1998

[4] INSERM. Rachialgies en milieu professionnel. Édition Expertise, 1995 : 1-193

[5] INSERM. Lombalgies en milieu professionnel. Édition Expertise, 2000 : 1-151

[6] Mayer T, Tabor J, Bqvasso E, Gatchel RJ. Physical progress and residual impairment quantification after functional restoration. Part I lumbar mobility. *Spine* 1994 ; 19 : 389-394

[7] Morel Fatio M. Quelle est la place du diagnostic kinésithérapique dans le traitement de la lombalgie ? *Kinésithér Scient* 1998 ; n° 383

[8] Nachemson AL. Newest knowledge of lowback pain. A critical look. *Clin Orthop* 1992 ; 279 : 8-20

[9] Revel M. La rééducation dans la lombalgie commune : mise au point. *Rev Rhum Mal Ostéoartic* 1995 ; 62 : 37-47

[10] Vlayen JW, Kole-Snidjer AM, Boeren GB, Van-Eek J. Fear of movement /(re) injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performances. *Pain* 1995 ; 62 : 363-372

# AMYLOSES

G GRATEAU

Les amyloses forment un groupe de maladies qui se définissent par une accumulation dans l'espace extracellulaire d'une substance pathologique dont on sait maintenant qu'elle correspond à la voie finale commune du métabolisme anormal de certaines protéines.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Les amyloses forment un vaste groupe de maladies n'ayant en commun que la lésion élémentaire qui les définit : l'accumulation dans l'espace extracellulaire d'une substance pathologique aux propriétés tinctoriales spécifiques. Longtemps réduite à deux formes, primitive et secondaire, la classification des amyloses a été bouleversée par l'analyse biochimique qui a permis un démembrement de ses constituants et l'élaboration d'une classification biochimique. On sait maintenant que l'amylose est la voie finale commune du métabolisme anormal de nombreuses protéines qui n'ont en dehors de cette aberration aucun point commun structural ou fonctionnel. Cette classification doit être, au moins pour les formes les plus courantes, toujours à l'esprit du clinicien car c'est elle qui gouverne en grande partie la nature des signes cliniques rencontrés, l'enquête étiologique et le traitement qui doit être adapté à chaque variété (tableau I).

Le clinicien n'est confronté, à titre diagnostique, qu'à un sous-groupe de ces maladies : celles pour lesquelles les lésions d'amylose sont l'essentiel de la maladie et sont directement responsables des signes cliniques observés. Ces maladies ont le plus souvent une expression polysystémique et ce sont elles qui seront essentiellement évoquées dans ce texte.

## QUAND ÉVOQUER UNE AMYLOSE ?

Il n'existe pas ou peu de signes cliniques spécifiques des amyloses. Le diagnostic est donc généralement évoqué en présence d'une association de signes, survenant dans un contexte clinique susceptible d'entraîner une amylose généralisée. À l'inverse quand ce contexte est présent, l'amylose doit être suspectée à titre systématique dès qu'un signe clinique compatible est présent. Ce contexte peut être celui d'une

Tableau I. – Nomenclature et classification actuelle des amyloses.		
Protéine Amyloïde	Précurseur	Amylose
AA	apoSAA	réactionnelle : infections, inflammations chroniques, tumeurs, maladie périodique, syndrome de Muckle et Wells
AL	chaîne légère d'Ig (κ, λ)	idiopathique (primitive), associée au myélome ou à la maladie de Waldenström
AH	chaîne lourde d'IgG (γ)	
ATTR	transthyréine mutée transthyréine normale	héréditaire sénile
AApoA1	apoA1	héréditaire
AGel	gelsoline	héréditaire
ND	chaîne α du fibrinogène	héréditaire
ND	lysozyme	héréditaire
Aβ2M	β2-microglobuline	associée à l'insuffisance rénale chronique terminale
ACys	cystatine C	hémorragie cérébrale héréditaire
Aβ	précurseur de la protéine β β PP	maladie d'Alzheimer trisomie 21 hémorragie cérébrale héréditaire
AScr	précurseur de la protéine scrapie	encéphalopathie spongiforme, scrapie Gerstmann-Straißler-Scheinker
ACal	procalcitonine	associée au cancer médullaire de la thyroïde
AANF	facteur atrial natriurétique	amylose auriculaire isolée
AIAPP	polypeptide amyloïde des îlots	îlots de Langerhans du diabète de type 2, insulinome

ND : non encore définie.

amylose immunoglobulinique ou amylose AL, d'une amylose de l'inflammation ou amylose AA, ou de la principale variété d'amylose héréditaire, l'amylose de la transthyréine ou ATTR (tableau II).

Deux signes cliniques sont très évocateurs d'amylose, bien que non pathognomoniques : le **purpura facial « en lunettes »** et la **macroglossie**.

D'autres sont assez évocateurs : le syndrome du canal carpien et la neuropathie végétative. L'association d'au moins deux de ces quatre signes est probablement beaucoup plus spécifique.

En fait, l'amylose est une affection polysystémique et peut donc quasiment toucher tous les organes.

**Les signes rénaux** sont les plus fréquents mais également les moins spécifiques. Ainsi la protéinurie est le principal mode de découverte des amyloses généralisées. L'atteinte rénale est progressive et le plus souvent évolue vers un syndrome néphrotique puis entraîne une insuffisance rénale.

Les principaux **signes cardiaques**, qui font toute la gravité de la maladie, sont les troubles du rythme et de la conduction ainsi que l'insuffisance cardiaque.

Tableau II. – Quand évoquer une amylose ?

Contexte clinique	Signes cliniques
Maladie inflammatoire chronique (amylose AA)	
Prolifération lymphoplasmocytaire (amylose AL)	Macroglossie Purpura ecchymotique « en lunette »
Histoire familiale d'amylose (amylose ATR)	Syndrome du canal carpien Neuropathie végétative et sensitive Atteinte rénale Atteinte cardiaque

D'autres signes sont plus rares, par exemple : embolie artérielle, angor. Les **signes digestifs** sont variés : œsophagiens (dysphagie) ; gastriques (vomissements) ; intestinaux (diarrhée, pseudo-obstruction ou occlusion, perforation) ; des hémorragies digestives sont également possibles. L'hépatosplénomégalie est fréquente. En revanche une maladie hépatique grave avec hypertension portale, ascite, ictère, rupture du foie, est rare comme l'est l'hyposplénisme. L'atteinte du nerf périphérique est avant tout une neuropathie sensitive alors que les signes moteurs sont plus tardifs ; la neuropathie végétative : troubles fonctionnels digestifs, impuissance sexuelle, hypotension orthostatique, troubles de la sudation et mictionnels, est assez caractéristique. Outre le purpura « en lunettes », l'amylose peut donner de nombreux **signes cutanés** : macules, papules et nodules voire bulles, lésions sclérodermiformes et unguéales. Les signes respiratoires sont probablement sous-estimés.

Les différents types de lésions bronchique, médiastinale ou parenchymateuse, peuvent se révéler par une toux, une dyspnée ou une hémoptysie.

Plusieurs segments de l'œil et de ses annexes peuvent être atteints et se manifester par les signes fonctionnels oculaires correspondants.

Les **signes rhumatologiques** sont assez rares : arthropathie déformante des épaules, des genoux, des lésions osseuses lytiques favorisant des fractures sont possibles. Une hématurie peut être un signe d'amylose vésicale.

COMMENT L’AFFIRMER ?

Une fois le diagnostic clinique d'amylose évoqué, il faut s'efforcer d'en faire le diagnostic histologique. S'il est parfois possible de le suspecter dès les colorations usuelles, les techniques spécifiques sont toujours indispensables pour l'affirmer. La plus spécifique est la coloration par le rouge Congo : en lumière polarisée, la substance amyloïde colorée par le rouge Congo apparaît vert-jaune (dichroïsme).

La thioflavine T, en fluorescence, marque l'amylose avec une excellente sensibilité, elle est donc utile en cas de dépôts de faible taille, mais manque de spécificité. Les colorations métachromatiques au violet de méthyl et au cristal violet sont moins utilisées. L'examen en microscopie électronique n'est pas utilisé en diagnostic de

routine. En revanche l'examen immunohisto-chimique est nécessaire pour le diagnostic de variété (cf infra).

Le geste diagnostique le moins invasif possible doit toujours être proposé en première intention. Quand l'organe atteint est facilement accessible à une biopsie, c'est le cas essentiellement des lésions cutanées, la preuve du diagnostic est rapidement apportée. Dans les autres situations, la stratégie diagnostique repose sur la présence fréquente de dépôts d'amylose silencieux dans des tissus facilement accessibles. Ces tissus sont le tube digestif, la graisse sous-cutanée et les glandes salivaires ; les techniques employées sont respectivement : la biopsie rectale, l'aspiration de la graisse sous-cutanée abdominale et la biopsie de glandes salivaires accessoires labiales.

La **biopsie rectale** reste actuellement la technique la plus courante. La biopsie a lieu au cours d'une rectoscopie et doit comporter de la sous-muqueuse, beaucoup plus riche en vaisseaux que les tuniques muqueuse et musculaire muqueuse. De nombreuses études ont confirmé l'intérêt de cette technique pour le diagnostic des amyloses généralisées, AA, AL et ATTR. Il est probable que la biopsie digestive haute obtenue par gastroduodénoscopie pourrait donner des informations semblables à celles de la biopsie rectale.

L'**aspiration de graisse sous-cutanée abdominale (AGA)** a été introduite récemment. La technique est simple et consiste à ponctionner et aspirer à l'aide d'une aiguille montée sur une seringue la graisse sous-cutanée de l'abdomen dans la région sous-ombilicale. La ponction doit ramener du tissu entourant les lobules graisseux, car c'est là que siègent les dépôts amyloïdes. Cette technique a des performances diagnostiques proches de celle de la biopsie rectale pour les amyloses AA et AL. Mais la ponction-aspiration est une technique cytologique qui peut soulever des difficultés d'interprétation dues surtout à la possibilité de résultats faussement positifs et nécessite la collaboration d'un anatomopathologiste entraîné.

La **biopsie orale** connaît un renouveau sous la forme de la biopsie de glandes salivaires accessoires (GSA) qui remplace très avantageusement l'ancienne biopsie gingivale, douloureuse et peu sensible. La biopsie de GSA est une technique simple ne nécessitant pas de suture (ou est faite avec une suture minime).

Il n'existe pas d'étude comparant de façon rigoureuse ces trois techniques entre elles. En

pratique, elles peuvent être considérées comme équivalentes et cumulées si besoin chez un même malade, car elles sont peu agressives.

En revanche, lorsque ces trois techniques de première intention ne font pas la preuve de l'amylose, un prélèvement direct de l'organe atteint doit être proposé. La biopsie rénale reste souvent faite, car les signes rénaux sont les plus fréquents, et elle est très performante. La biopsie hépatique est un examen très discuté, car des complications hémorragiques mortelles ont été décrites et elle doit être évitée. La biopsie de nerf périphérique est un geste douloureux et de sensibilité variable, car les dépôts d'amylose dans le nerf sont très éparés. La biopsie endomyocardique est un examen exceptionnellement réalisé, à réserver aux formes cardiaques pures.

ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE DEVANT UNE AMYLOSE

Le diagnostic d'amylose ne doit pas se limiter à l'affirmation de la présence de substance amyloïde dans les fragments biopsiques. Il doit comporter la détermination de la nature de la protéine amyloïde, car de ce diagnostic de variété dépend en fin de compte le traitement à proposer au malade. Conformément à la classification biochimique exposée dans le tableau I, trois grandes variétés d'amylose généralisée peuvent être rencontrées et doivent donc être systématiquement évoquées : l'amylose AL, l'amylose AA et l'amylose ATTR qui comprend la principale forme d'amylose héréditaire et l'amylose systémique sénile.

Le diagnostic de variété repose sur trois éléments :

- le contexte clinique ;
- l'existence de signes cliniques pathognomoniques ou très évocateurs d'une variété donnée ;
- l'examen immunohisto-chimique des dépôts.

Amylose AL

■ Quelques signes spécifiques de cette variété : macroglossie, purpura ecchymotique « en lunettes », déficit en facteur de la coagulation sanguine (facteur IX et X) ; l'atteinte des organes suivants, évocatrice bien que non pathognomonique : os et articulation, poumon, voies aériennes supérieures, vessie.

■ L'existence d'une prolifération lymphoplasmocytaire le plus souvent un myélome, qui est souvent déjà connue.

■ La présence d'une immunoglobuline ou de chaînes légères monoclonales dans le sang ou l'urine qui a une grande valeur, même en l'absence de prolifération plasmocytaire caractérisée.

Amylose AA

L'élément le plus important est l'existence d'une maladie susceptible d'entraîner cette complication. Habituellement, c'est une maladie inflammatoire ou infectieuse évoluant depuis plusieurs années. Plus rarement, c'est un cancer, et sa découverte est souvent simultanée à celle de l'amylose. Exceptionnellement, l'amylose AA apparaît primitive.



● Amyloses héréditaires

Elles sont probablement méconnues. Pourtant une histoire familiale doit être recherchée de principe chez tout malade atteint d'amylose, surtout lorsqu'il existe une neuropathie périphérique, mais également une atteinte rénale, cardiaque, cutanée et oculaire. Il existe des formes de diagnostic difficile. Le diagnostic de neuropathie n'a pas toujours été fait dans la famille et un diagnostic neurologique erroné a été retenu. Le caractère héréditaire peut même être inapparent et de nombreux cas d'amylose héréditaire sont sporadiques.

- ✓ Amylose AL  
Macroglossie.  
Purpura ecchymotique.  
Déficit en facteur de la coagulation sanguine.  
Atteintes : os, poumons, vessie.  
Prolifération plasmocytaire.  
Ig ou chaînes légères monoclonales dans le sang et les urines.
- ✓ Amylose AA  
Maladie inflammatoire.  
Cancer.
- ✓ Amyloses héréditaires  
Histoire familiale  
Neuropathie périphérique.  
Atteinte rénale, cardiaque, cutanée, oculaire.

● Amylose systémique sénile

Elle était considérée encore récemment comme une entité purement histologique. Elle est maintenant reconnue comme une cause d'insuffisance cardiaque chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Son diagnostic est exceptionnellement fait car il nécessite une biopsie endomyocardique, les dépôts amyloïdes étant dans cette forme limités au cœur.

Il existe toutefois des situations où le contexte clinique et les éléments décrits ci-dessus ne permettent pas d'orienter vers un diagnostic de variété. La caractérisation des dépôts amyloïdes par l'immunohistochimie prend là toute sa valeur. Mais elle devrait être réalisée dans tous les cas même lorsque le diagnostic de variété est déjà suggéré avec une forte probabilité par la clinique. L'immunohistochimie permet d'étudier la fixation sur les dépôts amyloïdes d'anticorps dirigés contre la plupart des protéines amyloïdes connues. Pour la caractérisation des amyloses généralisées, il est nécessaire d'étudier les anticorps antiprotéine AA et antichaînes légères d'immunoglobuline  $\kappa$  et  $\lambda$  qui reconnaissent la majorité des dépôts amyloïdes formés de protéine AA et de chaînes légères d'immunoglobuline. Une précaution pratique doit être signalée : l'examen de la fixation des anticorps antichaînes légères d'immunoglobuline est beaucoup plus fiable et reproductible lorsque les prélèvements ont été immédiatement congelés. L'usage des anticorps anti-TTR doit être large, afin notamment de ne pas porter à tort le diagnostic d'amylose AL.

Tableau III. – Comment évaluer l'extension de l'amylose ?

Examen clinique	
Examens complémentaires systématiques	
Rein	Protéinurie, créatininémie, échographie
Cœur	Radio thoracique, électrocardiogramme, échographie cardiaque
Tube digestif	Électrophorèse des protides sériques
Foie	Enzymes hépatiques, échographie
Rate	Échographie, NFS
Hémostase	TP, TCA
Surrénale	Cortisol
Examens complémentaires à discuter	
Cœur	Holter, scintigraphie au pyrophosphate de technetium
TD	Manométrie, maldigestion, malabsorption
Nerf	Examen électrique
Œil	Fond d'œil, lampe à fente

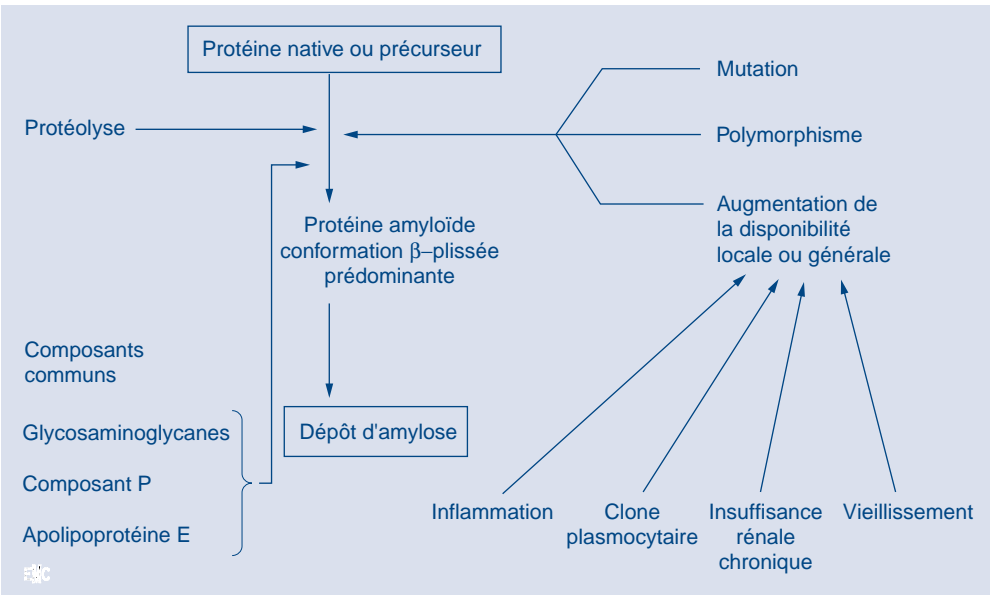
NFS : numération formule sanguine ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activateur ; TD : tube digestif.

Parallèlement à l'enquête étiologique, il convient d'évaluer l'extension de l'amylose (tableau III).

PRINCIPES DU TRAITEMENT

Il repose sur la physiopathologie de la maladie (fig 1). Les traitements actuels visent à diminuer ou à supprimer la disponibilité en protéine amyloïde. Les principaux traitements agissent en diminuant la production du précurseur circulant. Dans l'amylose

AL, la chimiothérapie dirigée contre le clone plasmocytaire, même lorsqu'il semble peu évolutif, reste le traitement de première intention. L'association melphalan-prednisone est la plus utilisée, mais son efficacité est modeste. C'est pourquoi des traitements plus agressifs visant à éradiquer le clone ont été récemment proposés. Ces traitements consistent en une chimiothérapie plus lourde suivie d'autogreffe de moelle ou de cellule souche périphérique. Dans l'amylose AA, le traitement dépend de la maladie sous-jacente. Ainsi pour les maladies inflammatoires chroniques, le traitement est le contrôle strict de l'inflammation qui



1 Mécanismes généraux de l'amylose.  
La formation des dépôts amyloïdes est multifactorielle. Certains éléments se rapportent à des variations quantitatives de la protéine amyloïde, essentiellement une augmentation de sa production, ou qualitatives, essentiellement héréditaires : polymorphismes ou mutations. Tous ces facteurs tendent à modifier la conformation spatiale de la protéine vers une structure dite  $\beta$ -plissée. À ce titre, les amyloses qui sont définies sur le plan histologique comme des maladies de surcharge extracellulaire, sont aussi des maladies du repliement des protéines. Plusieurs molécules communes à la plupart des variétés d'amylose, appelées ici composants communs, et qui appartiennent à la matrice extracellulaire interviennent également. Ils interagissent avec la protéine amyloïde en favorisant les changements de conformation amylogènes et en la protégeant de la dégradation enzymatique.

nécessite parfois le recours à des médicaments immunosuppresseurs puissants comme le chlorambucil ou l'azathioprine. Les résultats les plus intéressants ont été obtenus dans l'arthrite chronique juvénile qui est la première cause d'amylose AA chez l'enfant, mais au prix d'une malignité secondaire importante.

Dans la principale forme d'amylose héréditaire : les amyloses de la transthyrétine, la protéine

pathologique est synthétisée par le foie et le traitement logique est la transplantation hépatique. L'expérience acquise avec ce traitement est encore trop faible pour que l'on puisse conclure à une réelle efficacité.

La colchicine doit être mentionnée à part car elle n'est utile que dans l'amylose AA de la fièvre méditerranéenne familiale et son mode d'action est inconnu.

Le traitement symptomatique a une place importante dans l'amylose, en particulier le traitement de l'insuffisance rénale terminale par la dialyse ou mieux par la transplantation.

Des traitements plus spécifiques devraient se développer dans les années à venir, ciblés sur les mécanismes intimes de la précipitation des fibrilles amyloïdes et leur interaction avec le tissu conjonctif environnant.

---

*Gilles Grateau : Praticien hospitalier,  
service de médecine interne du Pr Loïc Capron, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris cedex 4, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : G Grateau. Amyloses.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0390, 1998, 4 p*

# CRITÈRES DES CONNECTIVITES

Z AMOURA, JC PIETTE

## INTRODUCTION

Le terme connectivite ou collagénose désignait initialement un ensemble d'affections ayant comme dénominateur commun des modifications anatomopathologiques du tissu conjonctif. Même si les conceptions physiopathologiques ont considérablement évolué et ne mettent plus au premier plan les anomalies du tissu collagène, le terme de connectivite a été consacré par l'usage et désigne habituellement le lupus érythémateux systémique (LES), les dermatopolymyosites (DPM), la sclérodermie systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et les connectivites mixtes. Ces maladies doivent être distinguées des dystrophies congénitales du tissu conjonctif (maladie de Marfan, maladie d'Ehlers-Danlos, élastorhexie...).

## CRITÈRES DE CLASSIFICATION DES CONNECTIVITES

Les connectivites sont également appelées maladies auto-immunes non spécifiques d'organes. Cette appellation témoigne d'une atteinte souvent multiviscérale qui rend le diagnostic de ces affections souvent difficile. Devant le caractère protéiforme des signes cliniques des connectivites, il est apparu nécessaire aux cliniciens d'essayer de regrouper les patients ayant un même groupe de symptômes sous un même diagnostic. C'est là l'intérêt essentiel des critères de classification <sup>[1]</sup>. Il est important de préciser que ces critères résultent d'une analyse statistique établie le plus souvent à partir d'un recrutement rhumatologique, et que certains critères ont été certainement surévalués aux dépens d'autres. Cette analyse peut donc ne pas s'appliquer à un patient donné et **le sens clinique du médecin doit toujours prévaloir**.

## CRITÈRES DE CLASSIFICATION DU LUPUS

- **Éruption malaire en aile de papillon**  
Érythème malaire fixe, plan ou en relief, tendant à épargner le sillon nasolabial.
- **Éruption de lupus discoïde**  
Placards érythémateux surélevés avec des squames kératosiques adhérentes et des bouchons cornés folliculaires.

Cicatrices atrophiques pouvant apparaître sur des lésions anciennes.

- **Photosensibilité**  
Éruption cutanée résultant d'une réaction inhabituelle au soleil, à l'interrogatoire du patient ou observée par le clinicien.

- **Ulcérations buccales ou nasopharyngées**  
Ulcérations orales ou nasopharyngées, habituellement douloureuses, observées par un clinicien.

- **Polyarthrite non érosive**  
Arthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphériques, caractérisée par douleur, augmentation de volume, ou épanchement articulaire.

- **Pleurésie ou péricardite**  
Pleurésie : épanchement pleural patent ou histoire convaincante de douleurs pleurales ou frottement pleural entendu par un clinicien.

Péricardite : documentée sur un électrocardiogramme (ECG) ou frottement péricardique ou mise en évidence de l'épanchement.

- **Atteinte rénale**  
Protéinurie supérieure ou égale à 0,5 g/j ou supérieure à trois croix en l'absence de quantification possible, ou cylindres urinaires (globules rouges, hémoglobine, leucocytes, cellules tubulaires ou mixtes).

- **Atteinte neurologique**  
Convulsions : en l'absence de cause médicamenteuse ou de désordres métaboliques (insuffisance rénale, acidose, déséquilibre électrolytique).  
Psychose : en l'absence de cause médicamenteuse ou de désordres métaboliques (insuffisance rénale, acidose, déséquilibre électrolytique).

- **Atteinte hématologique**  
Anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose.  
Leucopénie (inférieure à 4 000 leucocytes/mm<sup>3</sup>) trouvée à au moins deux reprises.  
Lymphopénie (inférieure à 1 500 lymphocytes/mm<sup>3</sup>) à au moins deux reprises.  
Thrombopénie (inférieure à 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>) en l'absence de cause médicamenteuse.

- **Désordre immunologique**  
Anticorps anti-ADN positif.  
Présence d'anticorps anti-Sm.  
Fausse sérologie syphilitique positive depuis au moins 6 mois et confirmée par la négativité du test de Nelson ou du FTA.

- **Présence de facteurs antinucléaires à un titre anormal en l'absence de médicaments inducteurs**

Titre anormal d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence ou technique équivalente à n'importe quel moment de l'évolution, en l'absence de médicaments inducteur.

Quatre critères simultanés ou successifs sont nécessaires pour poser le diagnostic.

## CRITÈRES DE CLASSIFICATION DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

- **Symptômes oculaires**  
Réponse positive à au moins une des questions suivantes :

- avez-vous eu les yeux secs de façon quotidienne, gênante et persistante depuis plus de 3 mois ?
- avez-vous la sensation récidivante d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?
- utilisez-vous des larmes artificielles plus de 3 fois/j ?

- **Symptômes buccaux**  
Réponse positive à au moins l'une des questions suivantes :

- avez-vous eu quotidiennement une sensation de bouche sèche depuis plus de 3 mois ?
- avez-vous eu à l'âge adulte un gonflement des glandes salivaires persistant ou récidivant ?
- utilisez-vous souvent des liquides pour vous aider à avaler des aliments solides ?

- **Atteinte oculaire**  
Réponse positive à au moins l'un des deux tests suivants :  
– test de Schirmer (inférieur ou égal à 5 mm en 5 minutes) ;  
– test au rose bengale supérieur ou égal à 4.

- **Atteinte buccale**  
Atteinte objective et évidente des glandes salivaires définie par au moins un test positif parmi les trois suivants :  
– scintigraphie salivaire ;  
– sialographie ;  
– débit salivaire sans salivation inférieur ou égal à 1,5 mL en 15 minutes.

- **Données histopathologiques**  
Score focal supérieur ou égal à 1 sur la biopsie des glandes salivaires accessoires. Le score focal est défini par le nombre de foyers sur 4 mm<sup>2</sup> de tissu glandulaire. Un foyer est défini par l'agglomération d'au moins 50 cellules mononucléées.



- *Autoanticorps*

Présence d’au moins un type des anticorps sériques suivants nécessaire :

– anti-SSA (Ro) ou anti-SSB (La) ;

– anticorps antinucléaires ;

– facteur rhumatoïde.
- *Critères d'exclusion*

– Lymphome préexistant.

– Syndrome de l’immunodéficience acquise (sida).

– Sarcoïdose.

– Réaction du greffon contre l’hôte (GVH).

*Trois critères : diagnostic de Gougerot-Sjögren primitif probable. Quatre critères : diagnostic de Gougerot-Sjögren primitif certain.*

CRITÈRES DE CLASSIFICATION DE LA POLYDERMATOMYOSITE

- *Déficit moteur*

Proximal symétrique, progressif avec ou sans dysphagie ou atteinte des muscles respiratoires.
- *Élévation des enzymes sériques*

Créatine phosphokinase (CPK), LDH, aldolase et transaminases.
- *Triade électromyographique*

– Unités motrices de faible amplitude, brèves, polyphasiques.

- Fibrillation, irritabilité membranaire lors de l’insertion des aiguilles, grandes ondes de dénervation.

– Décharges spontanées de haute fréquence
- *Biopsie musculaire*

On rencontre : nécrose des fibres musculaires, phagocytose, régénération avec basophilie, distribution périfasciculaire de l’atrophie, exsudats inflammatoires interstitiels.
- *Lésions cutanées*

Éruption héliotrope : érythème oedémateux rouge violacé des paupières.

Signe de Gottron : macules ou érythème atrophique rouge violacé kératosipus sur les tendons extenseurs des articulations des doigts.

Érythème de la face d’extension des articulations des membres : érythème rouge violacé légèrement surélevé sur les coudes ou les genoux.

CRITÈRES DE CLASSIFICATION DE LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE

*Quatre critères sont nécessaires pour porter le diagnostic.*

- *Critère majeur*

■ *Sclérodermie proximale*

Modification sclérodermique typique de la peau (tendue, épaissie, indurée, ne prenant pas le godet),

- touchant la face, le cou, le tronc ou la partie proximale des membres supérieurs ou inférieurs.
- *Critères mineurs*

– Sclérodactylie.

– Cicatrice déprimée d’un doigt ou ulcération de l’extrémité d’un doigt.

– Fibrose pulmonaire des bases.

*Le diagnostic est posé devant un critère majeur ou deux critères mineurs.*

CRITÈRES DE CLASSIFICATION DU SYNDROME DE SHARP

- *Critères majeurs*

– Présence d’anticorps anti-RNP à un taux élevé.

– Phénomène de Raynaud.
- *Critères mineurs*

– Synovite.

– Myosite.

– Doigts boudinés.

*Le diagnostic est posé avec deux critères majeurs et deux critères mineurs.*

*Zahir Amoura : Chef de clinique-assistant des Hôpitaux.*  
*Jean-Charles Piette : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.*  
*Service de médecine interne, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l’Hôpital, 75013 Paris, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : Z Amoura et JC Piette. Critères des connectivites.*  
*Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0250, 1998, 2 p*

R É F É R E N C E S

[1] Amoura I, Bourgeois P. Maladies systémiques : le livre des critères. Pfizer Ed, Orsay 1996.

# CRYOGLOBULINÉMIES

P CACOUB, L MUSSET, JC PIETTE

Les cryoglobulinémies sont des immunoglobulines qui précipitent au froid et qui peuvent être à l’origine de vascularites à complexes immuns parfois sévères, avec atteinte multiviscérale. Les causes de production de cryoglobulinémies sont très nombreuses : maladies infectieuses, hémopathies malignes ou connectivites. La recherche de la cryoglobuline est parfois difficile et s’effectue au mieux dans des laboratoires spécialisés.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Les cryoglobulinémies sont définies par la présence persistante dans le sérum d’immunoglobulines qui précipitent au froid et se solubilisent à nouveau lors du réchauffement. Cette définition permet de distinguer les cryoglobulinémies des autres cryoprotéines, c’est-à-dire les cryofibrinogènes et les agglutinines froides.

Depuis 1974, la classification de Brouet est la plus utilisée et repose sur une analyse immunochimique des cryoglobulinémies, permettant d’en définir trois types. Les cryoglobulinémies de type I sont composées d’une immunoglobuline monoclonale unique. Les cryoglobulinémies de type II et de type III représentent les cryoglobulinémies mixtes, car elles sont composées d’immunoglobulines polyclonales associées (type II) ou non (type III) à un ou plusieurs constituants monoclonaux. L’immunoglobuline peut se comporter comme une antiglobuline, avec une activité facteur rhumatoïde anti-IgG. Cette classification immunochimique permet en partie de guider les recherches étiologiques. Les cryoglobulinémies peuvent également être classées selon un cadre étiologique, ou plus exactement selon les associations à des pathologies sous-jacentes, dont la liste est longue (tableau I). Les cryoglobulinémies de type I (25–35 %) sont associées à une hémopathie maligne lymphoïde B. Les cryoglobulinémies mixtes (65–75 %) sont associées aux hémopathies lymphoïdes B, mais également aux maladies auto-immunes et aux maladies infectieuses (en particulier celles au cours desquelles l’agent pathogène persiste longtemps dans l’organisme, avec une mention particulière pour le virus de l’hépatite C). Pour 15 % des cryoglobulinémies mixtes, aucune cause n’est retrouvée, et la cryoglobulinémie est dite mixte « essentielle » (tableau II).

## TABLEAU CLINIQUE

Les cryoglobulinémies font partie des vascularites systémiques : il existe en effet une diffusion fréquente des lésions à plusieurs organes, et le substratum anatomique de ces lésions est une

Tableau I. – Pathologies associées à la production de cryoglobuline.

**Hémopathies malignes lymphoïdes B**  
Maladie de Waldenström  
Myélome multiple  
Plasmocytome  
Lymphome non hodgkinien  
Leucémie lymphoïde chronique  
Leucémie à tricholeucocytes  
**Maladies systémiques et/ou auto-immunes**  
Lupus érythémateux disséminé  
Périartérite noueuse  
Syndrome de Gougerot-Sjögren  
Polyarthrite rhumatoïde  
Purpura rhumatoïde  
Granulomatose de Wegener  
Dermatopolymyosite  
Sclérodermie  
Maladie de Behçet  
Sarcoidose  
Thyroïdite auto-immune  
Cirrhose biliaire primitive  
Hépatites auto-immunes  
Maladie cœliaque  
Pemphigus vulgaire  
Fibrose endomyocardique  
Fibrose pulmonaire idiopathique  
**Maladies infectieuses**  
**Bactériennes**  
Endocardite subaiguë  
Syphilis  
Glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique  
Maladie de Lyme  
Brucellose  
Fièvre boutonneuse méditerranéenne  
Surinfection de shunt atrioventriculaire  
Lèpre lépromateuse  
**Virales**  
Virus d’Epstein-Barr  
Cytomégalovirus  
Hépatite virale aiguë A  
Hépatites virales chroniques B et C  
Virus de l’immunodéficience humaine (VIH)  
Adénovirus  
**Parasitaires**  
Paludisme  
Leishmaniose viscérale  
Toxoplasmose  
Schistosomiase  
Échinococcose  
Splénomégalie tropicale  
**Fongiques**  
Coccidioidomycose  
**Autres**  
Glomérulonéphrite extracapillaire  
Cancers : sein, nasopharynx, œsophage

Tableau II. – Répartition des cryoglobulinémies en fonction de leur type immunochimique et des pathologies associées ou causales.

25 % Monoclonales (type I) Hémopathie lymphoïde B
45 % Mixtes (type II ou III) Maladie auto-immune Infection chronique Hémopathie lymphoïde B
15 % Mixtes (type II ou III) Infection par le virus de l’hépatite C
15 % Mixtes « essentielles »

**vascularite par complexes immuns.** Il s’agit d’une maladie à prédominance féminine (deux femmes pour un homme) dont les symptômes débutent entre la 4<sup>e</sup> et la 5<sup>e</sup> décennie, sans caractéristique particulière en fonction des races.

### ● Atteintes cutanées

Le purpura vasculaire survient volontiers au cours des périodes hivernales, il est souvent révélateur, non prurigineux, intermittent et débute toujours aux membres inférieurs, pouvant s’étendre progressivement jusqu’à l’abdomen. Le tronc et les membres supérieurs sont plus rarement touchés, et la face est respectée. Il est infiltré, d’aspect pétéchial ou papulaire, rarement nécrotique, sauf dans les cryoglobulinémies de type I. Ce purpura peut s’associer à des macules érythémateuses et à des nodules dermiques pour former le trisymptôme de Gougerot. Chaque poussée purpurique, volontiers précédée d’une sensation de brûlure, persiste 3 à 10 jours, les poussées successives laissant une hyperpigmentation brunâtre séquellaire. Les poussées peuvent être déclenchées par l’orthostatisme, les efforts prolongés, l’exposition au froid, voire par un traumatisme. Des ulcères supramaléolaires peuvent survenir, associés au purpura, notamment chez des patients ayant une insuffisance veineuse préexistante, et posent de difficiles problèmes thérapeutiques. L’urticaire au froid est une éruption urticarienne systémique, d’évolution chronique, dont les plaques restent fixées au-delà de

24 heures, sans prurit, déclenchée par une baisse relative de la température extérieure, voire par le test du glaçon sur l'avant-bras. Un syndrome de Raynaud et une acrocyanose se rencontrent chez 25 % des patients. Ces manifestations cutanées sont significativement plus fréquentes au cours des cryoglobulinémies mixtes associées à une infection par le virus de l'hépatite C.

● **Atteintes articulaires**

Il s'agit principalement d'arthralgies touchant les grosses articulations, mains et genoux, plus rarement les chevilles et les coudes, bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices. Elles sont trouvées chez 50 à 75 % des patients, intermittentes et souvent inaugurales. Une arthrite vraie apparaît beaucoup plus rarement, de même que l'atteinte rachidienne.

● **Atteintes rénales**

L'atteinte rénale est habituellement retardée et se manifeste par une protéinurie, une hématurie microscopique ou parfois une insuffisance rénale chronique modérée. Un syndrome néphrotique impur ou un syndrome néphritique aigu peuvent survenir ; une hypertension artérielle est fréquente dès l'apparition de la néphropathie. L'atteinte rénale s'observe préférentiellement chez les patients qui ont une cryoglobulinémie de type II dont l'IgM κ est le composant monoclonal. Histologiquement, il s'agit d'une glomérulonéphrite membranoproliférative dont certaines particularités permettent d'évoquer le diagnostic : infiltrat monocytaire important, volumineux thrombi intraluminaux amorphes et éosinophiles, membrane basale glomérulaire épaissie de façon diffuse avec aspect en double contour, et très rarement une prolifération extracapillaire. Il existe souvent une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre, avec nécrose fibrinoïde de la paroi et infiltration périvasculaire monocytaire. En immunofluorescence, on note la présence de dépôts sous-endothéliaux et intraluminaux constitués d'immunoglobulines identiques à celles du cryoprécipité ; seuls les dépôts sous-endothéliaux contiennent du C3. En microscopie électronique, l'aspect cristalloïde des dépôts sous-endothéliaux et endoluminaux est pathognomonique. Une rémission prolongée, partielle ou complète, parfois spontanée, peut être observée. Les anomalies urinaires, notamment la protéinurie et l'hématurie, peuvent persister avec, pendant de nombreuses années, un débit de filtration glomérulaire normal. À un stade tardif, une insuffisance rénale chronique apparaît fréquemment mais demeure modérée, obligeant exceptionnellement à l'épuration extrarénale définitive.

● **Atteintes neurologiques**

Elles touchent essentiellement le système nerveux périphérique : polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice distale prédominant aux membres inférieurs chez deux tiers des patients, ou mononeuropathies multiples chez un tiers des patients. L'atteinte commence toujours par des troubles sensitifs superficiels avec douleurs et paresthésies asymétriques, devenant secondairement symétriques. Le déficit moteur est inconstant et peut être retardé de quelques mois à quelques années, s'installant progressivement et prédominant sur les loges antéroexternes des membres inférieurs, plutôt asymétriques. L'évolution prolongée se fait par

poussées, avec stabilisation, rémission ou exacerbation des symptômes parfois déclenchés par une exposition au froid. Une neuropathie asymétrique de survenue brutale et d'évolution subaiguë peut évoquer une multinévrite sévère. Les études électrophysiologiques suggèrent des lésions de dégénérescence axonale, avec une diminution des amplitudes des potentiels moteurs et/ou sensitifs, des vitesses de conduction motrices peu diminuées, des latences distales peu allongées et la présence de signes de dénervation ou de réinnervation dans les muscles distaux. Les potentiels sensitifs sont toujours altérés, plus souvent aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs. L'atteinte du système nerveux central est exceptionnelle : convulsions, encéphalopathie avec coma, atteinte des nerfs crâniens, voire accident vasculaire cérébral.

● **Autres manifestations, beaucoup plus rares**

Une atteinte clinique hépatique (hépatomégalie, splénomégalie, circulation veineuse collatérale, voire angiomes stellaires) peut survenir, liée à une infection par le virus de l'hépatite C (cf paragraphe « Physiopathologie »).

Une atteinte cardiaque peut se manifester par une atteinte valvulaire mitrale, une vascularite coronaire avec infarctus du myocarde, une péricardite ou une insuffisance cardiaque congestive. L'atteinte pulmonaire est souvent asymptomatique, mais elle peut se traduire par une dyspnée d'effort modérée, une toux sèche, des épanchements pleuraux ou des hémoptysies. Il s'agit d'une atteinte des petites bronches distales.

L'atteinte digestive se manifeste par des douleurs abdominales, parfois pseudo-chirurgicales, et des hémorragies digestives peuvent révéler une vascularite mésentérique.

Enfin, une fièvre inexpliquée, associée ou non à une altération de l'état général, s'associe fréquemment au tableau de la maladie. Le caractère « essentiel » de la cryoglobulinémie repose sur un bilan étiologique extensif négatif (*tableau I*) et une longue surveillance. Certaines affections comme le lupus érythémateux disséminé ou la maladie de Waldenström peuvent se déclarer plusieurs mois, voire années, après l'apparition des symptômes dus à la cryoglobuline.

TABLEAU BIOLOGIQUE

Les cryoglobulinémies nécessitent des techniques sensibles et spécifiques afin d'optimiser leur recherche, de préciser leur taux et de les typer correctement. Ces prélèvements seront au mieux techniqués dans des laboratoires hospitaliers spécialisés. Le tube de prélèvement sanguin est maintenu à 37 °C pendant au moins 1 heure avant la centrifugation à 37 °C. Le sérum est placé à 4 °C, et au 8<sup>e</sup> jour, en l'absence de précipitation, on pourra exclure la présence d'une cryoglobulinémie. La présence de cryoglobulinémie à taux faible a longtemps fait discuter de l'opportunité d'un seuil pathologique. Après plusieurs études, on utilise actuellement le seuil de 50 mg/dL avant de prendre en compte la découverte d'une cryoglobulinémie. Le taux de cryoglobulinémie est très variable chez un même sujet, et **il n'y a pas de strict parallélisme entre l'importance des signes cliniques et la quantité de cryoglobuline présente dans le sérum**. La température maximale de cryoprécipitation peut varier de 11 °C à 37 °C. Quand la recherche est positive

à un taux significatif (≥ 50 mg/dL), le typage immunochimique de la cryoglobulinémie est indispensable, par immunofixation ou, de façon plus performante, par immunoempreinte (*western blot*) ; ces techniques permettent le typage de la cryoglobulinémie et une classification parmi les trois types précédemment décrits. Des anomalies du complément, relativement spécifiques, sont observées : diminution des composants précoces (C1q, C2, C4) et du CH50, concentration normale du C3 et composants tardifs (C5 et C9) et inhibiteur du C1 augmentés. Une activité facteur rhumatoïde est souvent retrouvée, liée à la présence dans certaines cryoglobulinémies d'une IgM avec activité anti-IgG. L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse retrouvent une hypergammaglobulinémie polyclonale ou un pic monoclonal.

Les anomalies biologiques hépatiques sont extrêmement fréquentes au cours des cryoglobulinémies mixtes, avec une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines chez 50 à 70 % des patients. Les lésions histologiques hépatiques sont fréquentes : hépatite chronique active ou cirrhose sont notées chez plus de la moitié des patients. Ces différentes anomalies ont longtemps fait discuter du mécanisme en cause : cause ou conséquence de la cryoglobulinémie ?

**L'atteinte hépatique au cours des cryoglobulinémies est le plus souvent en rapport avec une hépatite chronique virale C, beaucoup plus rarement avec une hépatite chronique virale B.**

**La présence de la cryoglobulinémie est plus liée à la présence du virus qu'à l'importance des lésions histologiques hépatiques.**

**Cinquante à 70 % des cryoglobulinémies mixtes dites « essentielles » sont liées à une infection par le virus C.**

La présence d'une cryoglobulinémie peut perturber certains examens de routine : variations inattendues de la protidémie ou des gammaglobulines, vitesse de sédimentation faussement normale (fluctuante d'un jour à l'autre, élevée à 37 °C du fait de l'hypergammaglobulinémie ou abaissée à 20 °C), autoagglutination des globules rouges sur lame, pseudo-leucocytose, pseudo-thrombocytose ou pseudo-macrocytose globulaire.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le substratum anatomique comporte d'une part une précipitation intravasculaire des cryoglobulines favorisée par le froid, d'autre part une vascularite par complexes immuns atteignant préférentiellement la peau et les reins. **Les cryoglobulinémies représentent donc un type particulier de vascularite à complexes immuns, dont les antigènes promoteurs restent pour la plupart inconnus**. Certaines infections chroniques sont à l'origine de la production de cryoglobulinémie, liées à des micro-organismes qui persistent longtemps dans l'organisme hôte, permettant une stimulation



importante et prolongée du système immunitaire, notamment lymphocytaire B : virus d'Epstein-Barr, Cytomégalovirus, virus de l'hépatite C, *Leishmania*, *Plasmodium*, tréponèmes... Au cours des hémopathies lymphoïdes B, la production en excès de nombreuses substances par les plasmocytes dystrophiques inclut régulièrement les cryoglobulinémies. Au cours des maladies auto-immunes, le mécanisme semble moins évident et pourrait passer par une rupture de l'équilibre idiotype/anti-idiotype favorisant l'hyperproduction de cryoglobulines.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Cryoglobulinémies de type I

En règle liées à une hémopathie maligne lymphoïde B, elles sont sévères par l'importance des lésions cutanées ou viscérales associées et du fait de

la maladie hématologique sous-jacente. Le traitement de la cryoglobulinémie rejoint alors celui de l'hémopathie.

Cryoglobulinémies mixtes

De type II ou III, elles ont une évolution et un pronostic très variables d'un sujet à l'autre, qui dépendent de l'atteinte rénale (cryoglobulinémies de type II), de l'extension systémique de la maladie et de la sévérité de l'hypertension artérielle. Dans plusieurs grandes séries, **la probabilité de survie à 5 ans après le début des symptômes est de 90 % en l'absence d'atteinte rénale et de 50 % en cas d'atteinte rénale**. Les principales causes de décès sont les accidents cardiovasculaires (hémorragie cérébrale, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde), les infections sévères, l'insuffisance hépatocellulaire, voire l'émergence d'un syndrome lymphoprolifératif. Dans les cryoglobulinémies mixtes essentielles, l'absence d'étude contrôlée et les fluctuations importantes des

symptômes cliniques et du taux de la cryoglobuline ne permettent pas de donner une conduite standardisée. Dans les formes mineures, le traitement repose sur l'absence d'exposition au froid, l'éradication des foyers infectieux, le repos en cas de poussée purpurique et les antalgiques, voire les anti-inflammatoires non stéroïdiens, en cas d'arthralgie ou d'arthrite. Les thérapeutiques vasodilatatrices modernes, en particulier les analogues de la prostacycline (Iloprost) en association aux antiagrégants plaquettaires et/ou aux anticoagulants, sont utilisées en cas de lésions ischémiques distales. L'interféron alpha semble prometteur dans quelques études pilotes par ses propriétés immunomodulatrices sur les cellules lymphoïdes B et par ses effets antiviraux sur le virus de l'hépatite C. Dans les formes sévères ou récidivantes (neuropathie périphérique sévère, nécrose-gangrène distale des membres, glomérulonéphrite...), les échanges plasmatiques en association aux immunosuppresseurs peuvent se discuter.

Patrice Cacoub : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service de médecine interne.

Lucile Musset : Chef de service, laboratoire d'immunochimie.

Jean-Charles Piette : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service, service de médecine interne.

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Cacoub, L Musset et JC Piette. Cryoglobulinémies.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0455, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Brouet JC. Les cryoglobulinémies. *Presse Med* 1983 ; 12 : 2991-2996

[2] Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligman M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med* 1974 ; 57 : 775-788

[3] Cacoub P, Lunel Fabiani F, Musset L et al. Mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C virus. *Am J Med* 1994 ; 96 : 124-132

[4] Cacoub P, Musset L, Lunel Fabiani F, Perrin M, Leger JM, Thi Huong Du L et al. Hepatitis C virus and essential mixed cryoglobulinaemia. *Br J Rheumatol* 1993 ; 32 : 689-692

[5] Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P et al. Mixed cryoglobulinaemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980 ; 69 : 287-308

[6] Hobbs JR. Cryoproteins. *Ann Med Interne* 1986 ; 137 : 254-259

[7] Lunel Fabiani F, Musset L, Cacoub P et al. Cryoglobulinaemia in liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994 ; 106 : 1291-1300

[8] Musset L, Diemert MC, Taibi F, Thi Huong Du L, Cacoub P, Leger JM et al. Characterization of cryoglobulins by immunoblotting. *Clin Chem* 1992 ; 38 : 798-802

[9] Tribout B, Delobel J, Westeel PF, Bove N, Fournier A. Les cryoglobulinémies mixtes. *Rev Prat* 1989 ; 39 : 2051-2056

# FIBROSES SYSTÉMIQUES

C CHAPELON-ABRIC

**L**es fibroses systémiques regroupent principalement les fibroses rétropéritonéales, la panniculite mésentérique et la mésentérite rétractile, les fibroses médiastinales et les thyroïdites de Riedel. Toutes ces fibroses peuvent s'associer entre elles.

© Elsevier, Paris.

## FIBROSES RÉTROPÉRITONÉALES [1, 4]

Les fibroses rétropéritonéales (FRP) représentent la localisation la plus fréquente des fibroses systémiques. Il s'agit d'une pathologie rare, observée dans moins de 1 cas pour 10 000.

Il s'agit d'une transformation progressive du tissu rétropéritonéal en une nappe sclérofibreuse et rétractile, centrée sur les gros vaisseaux. Elle s'étend des hiles rénaux au promontoire où elle prédomine. Toutes les structures rétropéritonéales, abdominales, pelviennes et thoraciques peuvent être intéressées par la fibrose.

### ● Étiologie des FRP

Les FRP relèvent de multiples causes :

- vasculaires ;
- traumatiques ;
- inflammatoires ;
- infectieuses ;
- réactionnelles.

Deux causes sont à rechercher systématiquement :

- une néoplasie ;
- une prise médicamenteuse.

La FRP idiopathique est probablement en rapport avec une réaction immuno-allergique à la plaque d'athérome.

### ● Clinique

Les FRP s'observent majoritairement chez les hommes, entre 40 et 60 ans [1].

Le **stade initial** se caractérise par une symptomatologie douloureuse associée à des signes généraux parfois extrêmement sévères et des troubles digestifs non spécifiques. Les douleurs sont modérées, continues, uni- ou bilatérales, de siège principalement abdominal, dorsal ou à la base des flancs. Elles peuvent irradier vers la région périombilicale, les quadrants abdominaux inférieurs, les cuisses. L'examen clinique est le plus souvent négatif ou révèle une masse abdominale indolore

dans la région ombilicale ou hypogastrique, parfois pulsatile, devant faire suspecter un anévrisme inflammatoire [2].

À un **stade chronique**, les signes résultent de l'extension de la fibrose. Ils sont dominés par les douleurs, les signes urinaires associés à un syndrome inflammatoire biologique. Les douleurs sont permanentes ou spastiques, associées à une dysurie, une anurie permanente ou à éclipse. L'insuffisance rénale, présente dans près de 50 % des cas, est à l'origine de nausées, d'anorexie et d'une hypertension artérielle. L'extension aux organes de voisinage entraîne des signes vasculaires, abdominaux, pelviens ou thoraciques.

## EXAMENS PARACLINIQUES

Un **syndrome inflammatoire** est présent dans plus de 70 % des cas, associé à une anémie normochrome normocytaire secondaire. L'insuffisance rénale s'associe parfois à une hématurie et/ou une protéinurie. Un dosage systématique des lactico-déshydrogénases (LDH), Ca 125, antigène carcino-embryonnaire (ACE) doit être fait afin d'éliminer une cause néoplasique.

Certains examens sont réalisés en première intention, en fonction de la symptomatologie dominante :

- urographie intraveineuse (UIV) ;
- urétéro-pyélographie rétrograde (UPR) ;
- échographie ;
- cavographie ;
- artériographie.

**Dans tous les cas, un scanner et/ou une imagerie par résonance magnétique (IRM), devront être effectués à la phase initiale et lors du suivi.**

L'échographie, le scanner et l'IRM visualisent la fibrose, précisent son épaisseur, son étendue et ses rapports avec les structures adjacentes. Ces examens recherchent une organomégalie, une masse abdominale ou pelvienne. L'échographie et le scanner peuvent guider un geste biopsique et permettent de suivre l'évolution sous traitement.

L'IRM procure les mêmes renseignements, mais sans injection de produit contraste, élément important chez ces patients souvent insuffisants rénaux.

Aucune de ces investigations ne précise l'origine bénigne de la FRP. Au moindre doute, une laparotomie ou une laparoscopie avec biopsies multiples doit être réalisée.

### ● Conduite à tenir

Poser le diagnostic de FRP impose de transférer le patient en milieu hospitalier chirurgical (vasculaire ou urologique) ou médical. Cette affection, bénigne histologiquement (en dehors des coulées néoplasiques), est responsable d'un décès dans 15 à 20 % des cas.

La décision thérapeutique sera fonction :

- des menaces que la FRP fait peser sur le pronostic vital et/ou sur la vitalité d'un organe ;
- de la cause de la FRP (le traitement des FRP néoplasiques repose sur celui du cancer primitif : une FRP iatrogène peut régresser à l'arrêt du traitement) ;
- de la présence de facteurs de mauvais pronostic (âge élevé et insuffisance rénale).

### ● Indications principales du traitement chirurgical

- Anévrisme inflammatoire.
- Insuffisance rénale rapidement évolutive, hydronéphrose sévère ou un sepsis.
- Indication diagnostique avec exploration complète de la cavité péritonéale et rétropéritonéale avec multiples biopsies profondes.

### ● Indications du traitement médical

La corticothérapie est efficace sur tous les signes cliniques et le syndrome inflammatoire dans un délai de 7 à 10 jours. Les conditions du succès sont :

- une posologie initiale élevée (supérieure ou égale à 0,5 mg/kg/j) ;
- une phase d'attaque de 4 à 6 semaines ;
- une diminution lente pendant une durée minimale de 6 mois ;
- une durée de dose d'entretien de 5 mg/j pendant au moins 1 an.

Les indications sont :

- des manifestations systémiques prédominantes sans complications vasculaires ou urologiques sévères ;
- les formes urologiques sans altération de la fonction rénale ou sepsis ;
- en pré- et postopératoire d’un geste chirurgical le plus souvent urologique ;
- en cas de contre-indication à la chirurgie.

Des bolus de solumédrol peuvent précéder la corticothérapie per os, et en cas d’échec, un autre immunosuppresseur peut être proposé.

La surveillance clinique, biologique, scannographique de ces patients doit être prolongée, des rechutes étant possibles très à distance de la phase aiguë (10-12 ans).

FIBROSES MÉDIASTINALES [5]

Les fibroses médiastinales (FM) sont rares et représentent moins de 10 % des masses médiastinales isolées. Elles siègent préférentiellement dans le médiastin antérosupérieur et s’associent fréquemment à une atteinte pulmonaire.

Il n’existe pas de prédominance de sexe, ni d’âge. Il faut rechercher systématiquement une cause infectieuse (histoplasmoses en zone d’endémie et tuberculose principalement), une néoplasie, une cause médicamenteuse. Dans de nombreux cas, la FM est idiopathique.

Clinique

Un syndrome cave supérieur révèle la fibrose dans 60 % des cas, avec œdème cervicocéphalique, circulation collatérale, turgescence des jugulaires et céphalées. Une dyspnée d’effort, des hémoptysies

peuvent traduire une sténose trachéale, une atteinte pulmonaire ou une atteinte vasculaire pulmonaire. La dysphagie est rarement révélatrice.

Paradinique

Le bilan de la fibrose repose sur la tomodensitométrie (TDM) et l’IRM.

Conduite à tenir

Dans la majorité des cas, une intervention chirurgicale est nécessaire, à but diagnostique et thérapeutique. La corticothérapie semble, au cours des FM, sans intérêt.

PANNICULITE MÉSENTÉRITE ET MÉSENTÉRITE RÉTRACTILE [6]

La panniculite méésentérique (état d’inflammation subaiguë du méésentère) s’observe surtout chez les hommes, âgés en moyenne de 55 ans. Cette affection très rare entraîne des douleurs abdominales souvent périombilicales, des troubles du transit associés fréquemment à un amaigrissement et un état subfébril. Lors de l’examen, il existe une masse abdominale périombilicale sans contours nets, non pulsatile.

Un syndrome inflammatoire est fréquent. Les explorations digestives révèlent une compression extrinsèque. Le scanner abdominal montre une masse hypodense, inhomogène.

La laparotomie établit le diagnostic. Après des poussées, l’évolution est, en principe, spontanément favorablement. Une surveillance est nécessaire du fait de l’association possible avec un lymphome.

La méésentérite rétractile apparaît chez des patients qui ont un passé de douleurs abdominales

et de troubles du transit. Les signes sont des douleurs violentes, iliaques, avec parfois un tableau occlusif ou subocclusif révélateur. L’examen révèle une ou des masses molles, élastiques, mal délimitées et peu douloureuses, para-ombilicales ou situées dans la fosse iliaque. Le transit du grêle montre des anses rétrécies, dentelées, sténosées. L’échographie et le scanner notent des masses hétérogènes et recherche une FRP associée. En dehors de quelques succès obtenus par la corticothérapie plus ou moins associée à de la colchicine, l’évolution est le plus souvent défavorable. Les épisodes occlusifs se succèdent imposant des traitements appropriés puis apparaît un anarsaque irréversible.

THYROÏDITE DE RIEDEL [7]

Cette thyroïdite fibreuse invasive, extrêmement rare, s’exprime essentiellement par une augmentation rapide du volume de la thyroïde, souvent sur un goitre ancien. La thyroïde devient très dure et adhérente aux structures adjacentes. Des signes de compression des organes de voisinage sont fréquents. Il n’existe, en principe, pas de syndrome inflammatoire. Le bilan thyroïdien est, dans la majorité des cas, normal, mais une hypothyroïdie, et moins souvent une hyperthyroïdie, ont été décrites. Des anticorps anti-thyroïdiens sont observés dans près de 70 % des cas.

L’échographie montre une masse hypo-échogène, qui s’étend aux structures adjacentes. Le scanner et l’IRM confirment la lésion et ses rapports. Cette thyroïdite s’associe fréquemment avec une autre fibrose.

Le traitement est essentiellement chirurgical, à la fois diagnostique et thérapeutique de décompression.

Catherine Chapelon-Abric : Praticien hospitalier, médecine interne 2, service du Pr Piette, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l’Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Chapelon-Abric. Fibroses systémiques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0385, 1998, 2 p

RÉFÉRENCES

[1] Amis ES Jr. Retroperitoneal fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1991 ; 157 : 321-329

[2] Amrani M, Dardenne B, Six C. Anévrismes aortiques inflammatoires et fibrose rétropéritonéale. Réflexions à propos de six cas. *J Mal Vasc* 1991 ; 16 : 13-17

[3] Chauveau D, Fiquet-Kempf B, Mejean A, Droz D. Fibrose rétropéritonéale. Faits cliniques et physiopathologiques récents. In : Chatelain C, Jacobs C eds. *Séminaires d’uro-néphrologie, Paris* 1997 ; 23 : 226-234

[4] Godeau P, Chapelon C, Piette JC. Fibroses systémiques idiopathiques. In : Les maladies systémiques. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1991 : 1115-1136

[5] Mole TM, Glover J, Sheppard MN. Sclerosing mediastinitis : a report on 18 cases. *Thorax* 1995 ; 50 : 280-283

[6] Rosa I, Benamouzig R, Guettier C, Amouroux J, Coste T, Benichou J et al. Panniculite méésentérique simulant une maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 905-908

[7] Schwaergerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB. Riedel’s thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 1988 ; 90 : 715-722



# HÉMOCHROMATOSE : MANIFESTATIONS CLINIQUES, ENQUÊTE GÉNÉTIQUE ET TRAITEMENT

5-0400

R MOIRAND, P BRISSOT, Y DEUGNIER

## QUAND L'ÉVOQUER ?

### ● **Histoire naturelle : une expression tardive**

L'évolution de l'hémochromatose peut être décrite en trois phases. La première est totalement latente sur le plan clinique et biologique. Puis apparaissent des anomalies biologiques (augmentation du fer sérique et surtout du coefficient de saturation de la transferrine, d'abord isolée, puis associée à l'augmentation de la ferritine sérique), sans aucune symptomatologie clinique : cette deuxième phase est très prolongée, s'étendant le plus souvent de la deuxième à la quatrième décennie de la vie. La troisième phase, cliniquement symptomatique, est donc tardive, l'âge moyen du diagnostic se situant autour de 50 ans, et les premiers symptômes (asthénie, douleurs articulaires) sont peu spécifiques et souvent longtemps méconnus.

L'hémochromatose est responsable d'une diminution significative de la survie, mais uniquement chez les patients présentant une cirrhose au moment du diagnostic. En revanche, les patients diagnostiqués au stade précirrhotique et traités par saignées ont une espérance de vie identique à celle de la population générale. Le pronostic fonctionnel est dominé par les arthropathies et l'impuissance, peu sensibles au traitement déplétif.

Il est donc fondamental de faire un diagnostic précoce de l'hémochromatose, qui permet de détecter des formes peu exprimées, correspondant à des surcharges en fer modérées, sans lésions tissulaires irréversibles.

### ● **Principales circonstances de découverte**

Il faut donc savoir évoquer l'hémochromatose, aussi bien chez la femme que chez l'homme, devant une asthénie isolée, une arthropathie ou une ostéoporose inexpliquée, mais aussi une élévation modérée des transaminases. Il faut également souligner l'importance du dépistage familial, et savoir que le dépistage systématique fait l'objet de débats quant à sa faisabilité. Il est regrettable que le diagnostic soit encore parfois porté devant une forme majeure au pronostic déjà engagé.

### ● **Principales manifestations cliniques**

La classique triade - cirrhose bronzée avec diabète - est donc devenue rare, au profit des formes frustes, paucisymptomatiques, voire asymptomatiques. De plus, l'hémochromatose est une maladie d'expression très variable dans l'intensité de la surcharge en fer, mais aussi dans les lésions tissulaires secondaires à la surcharge en fer.

L'**asthénie** est fréquente, physique et psychique, réalisant un tableau d'altération de l'état général, sans anorexie ni amaigrissement.

Les **signes cutanés et unguéaux** sont dominés par la mélanodermie, hyperpigmentation typiquement grisâtre, parfois brune, bien différente du hâle solaire.

### *Tableaux typiques*

✓ *Un sujet jeune, des deux sexes, totalement asymptomatique, avec une saturation supérieure à 60 % et une ferritine modérément augmentée : c'est une hémochromatose.*

✓ *Un homme de la cinquantaine, non buveur excessif, en surpoids modéré, avec une hyperferritinémie inférieure à 1 000 µg/L et un bilan hépatique normal : c'est une hépatosidérose dysmétabolique.*

✓ *Un homme de 40 ans, alcoolique chronique, présentant une mélanodermie intense, une cirrhose décompensée avec ascite, un diabète, une saturation et une ferritinémie élevée : c'est bien plus souvent une cirrhose éthylique qu'une hémochromatose.*

Elle prédomine au niveau des zones d'exposition solaire, des organes génitaux et des cicatrices. La pigmentation mélanique n'existe pas chez les patients roux. Les autres signes possibles sont l'ichtyose, un aspect plat, voire incurvé des ongles (koïlonychie), et une diminution globale de la pilosité.

L'**hépatomégalie**, inconstante, peut être considérable, principalement au niveau du lobe gauche, ferme à la palpation, avec parfois un bord inférieur tranchant, évoquant fortement la cirrhose. Elle est rarement associée à des symptômes cliniques de dysfonctionnement telle une hypertension portale ou une insuffisance hépatocellulaire. La biologie fonctionnelle hépatique est le plus souvent normale, à l'exception d'une discrète augmentation des transaminases, prédominant sur les alanines aminotransférase (ALAT), en règle inférieure à trois fois la limite supérieure de la normale. La complication majeure de la maladie hépatique est le développement d'un carcinome hépatocellulaire. Dès lors où existe une fibrose hépatique et, a priori, une cirrhose, le risque de carcinome hépatocellulaire apparaît même chez le sujet correctement traité.

L'**arthropathie** est une manifestation commune de l'hémochromatose génétique, parfois révélatrice et souvent cause d'erreur diagnostique initiale. Cliniquement, l'atteinte la plus caractéristique est une arthrite chronique touchant les deuxième et troisième métacarpophalangiennes dont la traduction clinique est une « poignée de main douloureuse ». Les articulations radiocubitale inférieure, métacarpophalangienne du pouce, interphalangiennes proximales peuvent être affectées, aussi bien que les genoux, les poignets ou les hanches. Les patients peuvent également présenter des crises

aiguës de pseudogoutte, en rapport avec une arthropathie au pyrophosphate. Radiologiquement, les signes les plus fréquents sont l'arthropathie sous-chondrale (pincement articulaire, sclérose et formation de kystes sous-chondraux), et la condrocalcinose, notamment au niveau des genoux. La déminéralisation osseuse par ostéoporose est fréquente, évocatrice chez l'homme.

Le **diabète** est une complication classique, parfois révélatrice, de l'hémochromatose évoluée. Il est d'abord sensible au traitement oral, puis nécessite le recours à l'insuline. Les complications dégénératives sont observées avec la même fréquence que dans le diabète ordinaire.

Les **autres désordres endocriniens** sont dominés par l'hypogonadisme par insuffisance gonadotrope, apanage des formes évoluées. Chez la femme, il s'agit classiquement d'une ménopause précoce et chez l'homme d'une diminution de la libido, d'une impuissance sexuelle et d'une atrophie testiculaire associées à une diminution de la testostérone sérique.

L'**atteinte cardiaque** est rare. Les anomalies électrocardiographiques sont, par ordre décroissant de fréquence, un aplatissement et une inversion de l'onde T, un bas voltage et des troubles du rythme (tachyrythmie auriculaire et, de façon moins fréquente, extrasystolie et tachycardie ventriculaires). Elles s'inscrivent dans le cadre d'une cardiomyopathie plus souvent de type dilaté que restrictif. L'insuffisance cardiaque congestive est rare mais peut être fatale, parfois précipitée par une prise importante de vitamine C.

### ● **Facteurs associés**

La consommation excessive d'alcool aggrave l'expression phénotypique, non pas en termes d'intensité de surcharge, mais en termes d'anomalies biologiques (majoration de l'hyperferritinémie, des anomalies hépatiques) et de lésions viscérales (augmentation du risque de cirrhose).

Il était classique de dire que le sexe féminin protégeait de la maladie. En fait, si en moyenne les femmes sont en effet deux fois moins surchargées que les hommes, en revanche certaines femmes présentent des surcharges massives, aussi importantes que celles des hommes les plus surchargés, avec des lésions viscérales graves, et ce même avant la ménopause. Les symptômes les plus fréquents chez les femmes sont l'asthénie et les atteintes articulaires, et chez les hommes l'atteinte hépatique et le diabète.

## DIAGNOSTIC

### ● **Diagnostic positif**

Il a été bouleversé par les apports de la génétique moléculaire. Une fois suspecté cliniquement, le diagnostic va être étayé dans un premier temps par le dosage du coefficient de saturation de la transferrine

(qui nécessite la détermination du fer sérique), et dans une moindre mesure de la ferritine sérique, puis confirmé par la mise en évidence de la mutation C282Y à l'état homozygote.

La saturation de la transferrine est le test phénotypique le plus sensible. Toujours augmentée (supérieure à 45 %) lorsqu'une surcharge est présente, même minime, elle ne permet pas de quantifier l'importance de la surcharge car elle atteint rapidement son maximum. Elle est légèrement plus élevée chez l'homme que chez la femme, et présente d'importantes variations circadiennes (maximale le matin et minimale l'après-midi) ainsi que d'un jour à l'autre (± 30 %, voire plus). Elle s'accompagne en règle d'une augmentation du fer sérique, dont le taux sérique normal est de l'ordre de 20 µmol/L.

La ferritine sérique est proportionnelle au stock martial de l'organisme, et permet donc une quantification assez précise de l'importance de la surcharge. Ses fluctuations sont moins importantes que celles du fer sérique ; la normale est généralement inférieure à 150 µg/L chez la femme et 300 µg/L chez l'homme. La ferritine manque de sensibilité, en sorte qu'une ferritinémie normale ne doit pas faire écarter la possibilité d'une surcharge en fer notable.

La recherche de la mutation C282Y du gène *HFE* est maintenant disponible dans les laboratoires de génétique moléculaire agréés pour le diagnostic génétique, mais n'est pas inscrite à la nomenclature. Sa prescription doit suivre les règles de tout test génétique, réalisation d'un conseil génétique et consentement écrit du patient. La présence à l'état homozygote de la mutation, associée à un tableau phénotypique compatible, c'est-à-dire augmentation du coefficient de saturation, associée ou non à l'augmentation de la ferritine sérique et à des manifestations cliniques évocatrices, permet de poser le diagnostic d'hémochromatose. Il convient alors de faire le bilan du retentissement viscéral, de mettre en route le traitement, ainsi que l'enquête familiale.

Le bilan du retentissement dépend des signes cliniques, de l'importance de la surcharge appréciée sur des paramètres biologiques simples et de l'existence de facteurs associés éventuels (consommation excessive d'alcool, surpoids). Nous demandons systématiquement un bilan fonctionnel hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], ALAT, gamma-glutamyl transférase [GGT], taux de prothrombine [TP], électrophorèse des protéines). La biopsie hépatique n'est utile que pour apprécier l'existence d'une cirrhose. Les patients ne présentant pas d'hépatomégalie, dont la ferritine sérique est inférieure à 1 000 µg/L et dont les ASAT sont inférieures à la limite supérieure de la normale ne présentant jamais de fibrose grave dans notre expérience, nous la réservons, ainsi que l'échographie abdominale, aux patients ne répondant pas à ces critères. Nous demandons des radiographies des principales articulations (mains, poignets, bassin et genoux), une glycémie à jeun et postprandiale et, uniquement en cas de manifestations cliniques ou de forte surcharge, un bilan endocrinien (testostéronémie, follicle stimulating hormone [FSH], luteinizing hormone [LH]) ou cardiovasculaire (électrocardiogramme, échocardiographie).

● **Diagnostic différentiel**

**Diagnostic d'une augmentation du fer sérique ou du coefficient de saturation**

Les principales causes sont répertoriées dans le tableau I. En pratique, il faut se méfier des prélèvements hémolysés et garder à l'esprit la grande

**Tableau I. – Diagnostic d'une élévation du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine.**

Fer sérique et coefficient de saturation
Surcharges en fer Consommation excessive d'alcool en cours Toute lyse cellulaire - hépatites aiguës ou chroniques - hémolyse - rhabdomyolyse - infarctus du myocarde Traitement martial
Fer sérique seul
Contraceptifs oraux fortement dosés
Coefficient de saturation seul
Insuffisance hépatocellulaire (par effondrement de la transferrine)

variabilité intrasujet, en particulier au cours du nycthémère, ce qui conduit à préconiser un prélèvement au laboratoire le matin à jeun, et un contrôle en cas d'élévation. Fer sérique et coefficient de saturation sont souvent élevés en cas de consommation excessive d'alcool, mais se normalisent après 1 semaine de sevrage. Les œstroprogestatifs fortement dosés pouvaient être responsables d'augmentation du fer sérique par augmentation de la transferrine, donc sans augmentation de la saturation, mais les composés actuels ne doivent plus être incriminés.

**Diagnostic d'une hyperferritinémie**

Les principales causes sont répertoriées dans le tableau II. La consommation excessive d'alcool, les hépatopathies et les syndromes inflammatoires sont les causes les plus fréquentes d'hyperferritinémie avec les surcharges en fer. Après sevrage, la ferritine retrouve son taux de base en 1 mois.

● **Étiologies des surcharges en fer non hémochromatosiques**

Elles sont répertoriées dans le tableau III. En pratique, la situation la plus fréquente est celle de l'hépatosidérose dysmétabolique, qui associe chez un homme d'âge mûr une surcharge en fer légère ou

**Tableau II. – Diagnostic d'une augmentation de la ferritine sérique.**

Avec saturation augmentée
Surcharges en fer Consommation excessive d'alcool Toute lyse cellulaire - hépatites aiguës ou chroniques - hémolyse - rhabdomyolyse - infarctus du myocarde
Avec saturation normale ou diminuée
Surcharges en fer Consommation excessive d'alcool Tumeurs malignes - pancréas - poumon - foie - sein - lymphomes Syndrome inflammatoire Divers - maladie de Still - maladie de Gaucher - syndrome d'activation macrophagique - hyperthyroïdie - histoplasmose au cours du sida Syndrome hyperferritinémie-cataracte <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> mutation du gène de la ferritine, associant hyperferritinémie sans surcharge en fer et cataracte précoce.

modérée, asymptomatique, s'exprimant par une hyperferritinémie à saturation fluctuante, parfois normale, et des éléments du syndrome polymétabolique (surpoids de répartition androïde, hyperlipémie prédominant sur les triglycérides, anomalies de métabolisme des glucides, hypertension artérielle).

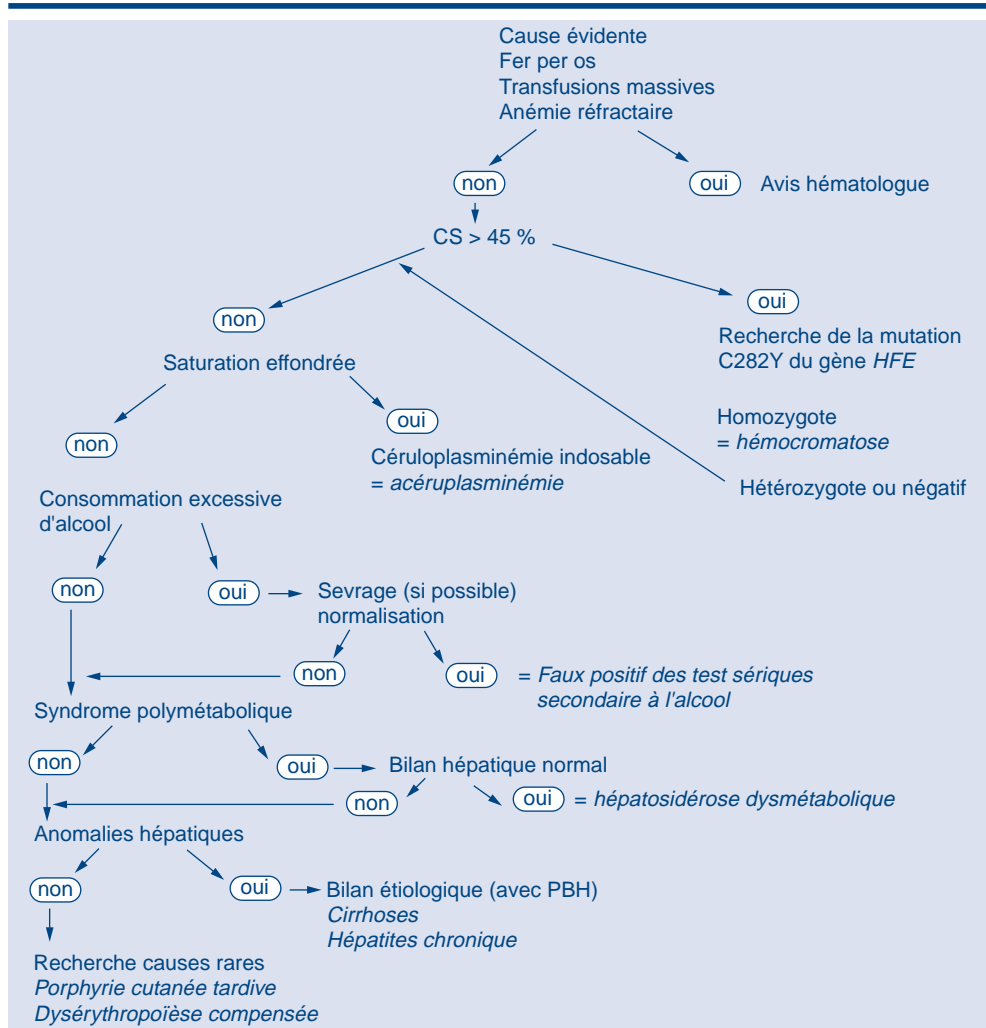
Toute hépatopathie, en particulier au stade de cirrhose, peut se compliquer d'une augmentation du fer intrahépatique, parfois importante.

La consommation excessive d'alcool peut entraîner des faux positifs de la saturation et de la ferritine ; elle est parfois associée avec une surcharge en fer hépatique, toujours modérée. La cirrhose alcoolique, lorsqu'elle est associée à un diabète et à une mélanodermie - secondaire à l'exposition solaire ou à l'ictère chronique - et à une élévation de la saturation et de la ferritine, voire à une surcharge en fer

**Tableau III. – Principales étiologies des surcharges en fer.**

Génétiques	Hémochromatose par homozygotie pour la mutation C282Y du gène <i>HFE</i> Surcharge en fer africaine Acéru Plasminémie par mutation homozygote du gène de la céruloplasmine (saturation basse) Hémochromatose non homozygote C282Y <sup>(1)</sup> Hémochromatose juvénile <sup>(2)</sup>
Acquises	Apport excessif de fer Syndrome polymétabolique Maladies chroniques du foie - consommation excessive d'alcool - cirrhose - hépatite chronique virale C Porphyrurie cutanée tardive Maladies hématologiques - transfusions massives - dysérythropoïèses - anémies hémolytiques

<sup>(1)</sup> tableau de surcharge en fer évoquant une hémochromatose, sans mutation C282Y et sans aucune des étiologies suivantes - exceptionnel dans notre expérience.  
<sup>(2)</sup> tableau de surcharge en fer majeure, avec cardiomyopathie au premier plan, chez un sujet de moins de 30 ans, sans mutation C282Y et sans aucune des étiologies suivantes. Serait autosomique récessive, liée au chromosome 1 (un).



### 1 Suspicion clinique ou biologique de surcharge en fer.

**Clinique :** phénotype hémochromatose, syndrome polymétabolique, consommation excessive d'alcool ?

**Biologie :** saturation, ferrine, aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), gamma-glutamyl transférase (GGT), numération formule sanguine (NFS), vitesse de sédimentation (VS).

**CS :** coefficient de saturation de la transferrine ; **PBH :** ponction-biopsie hépatique.

hépatique notable, peut constituer un tableau phénotypique très évocateur d'hémochromatose.

L'acéruplasminémie est une maladie autosomique récessive rare, par mutation dans le gène de la céruoplasmine. Son phénotype est évocateur de par l'association de manifestations neurologiques (démence, syndrome extrapyramidal), d'un diabète et, biologiquement, d'un fer sérique et d'une saturation effondrés. Le diagnostic repose sur le dosage de la céruoplasminémie qui est indosable.

### ● Conduite diagnostique (fig 1)

La discussion diagnostique se pose le plus souvent chez un patient présentant des anomalies cliniques et surtout biologiques évocatrices de surcharge en fer. L'étape initiale consiste à rechercher des arguments phénotypiques en faveur de l'hémochromatose et à éliminer par la clinique et des examens biologiques simples (numération de formule sanguine [NFS], transaminases, GGT, vitesse de sédimentation [VS]) les causes de faux positifs de la saturation et de la ferritine, ainsi que les causes évidentes de surcharge en fer. En cas de saturation augmentée, la recherche de la mutation C282Y du gène *HFE* permet le diagnostic d'hémochromatose. En cas de saturation normale ou en l'absence d'homozygote C282Y, se pose la question de la confirmation de l'existence de la surcharge en fer, qui repose sur la biopsie hépatique ou sur l'imagerie par résonance magnétique

(IRM) quantitative, quand elle est disponible. En pratique, lorsque le tableau d'hépatosidérose dysmétabolique est typique et que le bilan hépatique est normal, nous ne demandons pas d'histologie. Il en est de même en cas de consommation excessive

d'alcool. Dans les autres cas, la ponction-biopsie hépatique (PBH) est souvent nécessaire afin d'affirmer la surcharge en fer et d'apprécier l'état hépatique.

## ENQUÊTE GÉNÉTIQUE

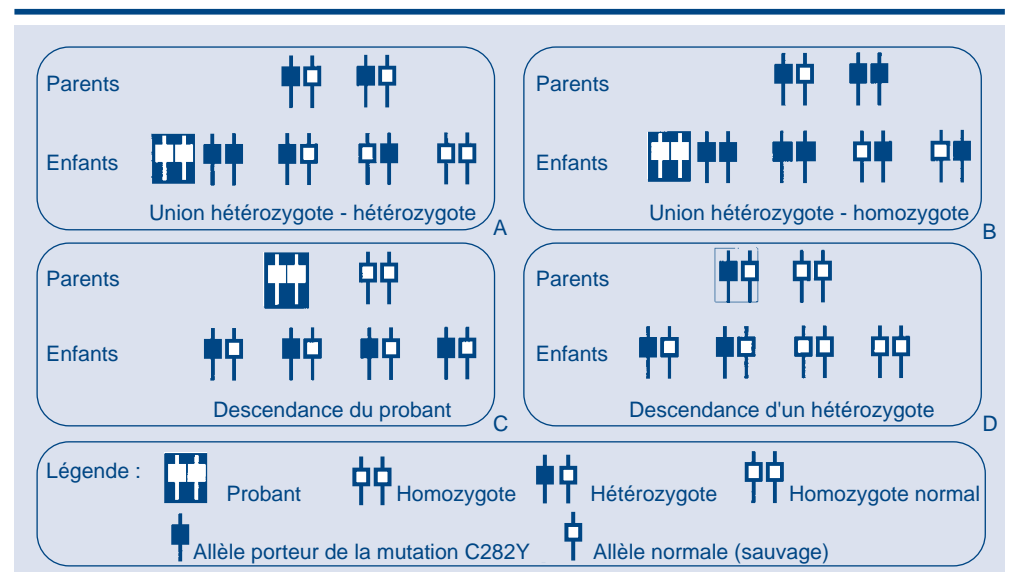
La recherche d'autres patients atteints dans la famille d'un probant est importante puisqu'elle permet le plus souvent de retrouver des patients asymptomatiques, qui bénéficieront au mieux d'un traitement déplétif précoce.

### ● Bases génétiques

L'hémochromatose est une maladie autosomique récessive, retrouvée uniquement dans la race blanche. Le gène *HFE* est situé sur le bras court du chromosome 6. Comme tout gène, il est présent en deux exemplaires, l'un venant du père, l'autre de la mère. Seule la présence de la mutation C282Y sur les deux exemplaires (état homozygote) est associée à la maladie avec toutes ses conséquences. Cependant, certains homozygotes, en nombre encore inconnu, n'expriment aucune anomalie, même biologique. Les patients simplement hétérozygotes, possédant un exemplaire muté et un exemplaire normal, ne présentent pas plus d'anomalies biologiques que les patients sans mutation, et en tous cas, n'évoluent jamais vers une maladie symptomatique en dehors de facteurs associés. En Bretagne, la fréquence de l'homozygote C282Y est de 0,43 % ; celle de l'hétérozygote de 11,9 %.

La transmission dans une famille se fait selon deux modèles. Dans le cas le plus fréquent, le patient probant (premier cas de la famille) est issu de l'union de deux hétérozygotes (fig 2). Ses frères et sœurs ont une chance sur quatre d'être également homozygotes, une chance sur deux d'être hétérozygotes, et une chance sur quatre d'être homozygotes normaux. Sinon, le probant peut être issu de l'union d'un hétérozygote avec un homozygote, auquel cas ses frères et sœurs ont une chance sur deux d'être homozygotes et une chance sur deux d'être hétérozygotes (fig 2).

La transmission aux enfants du probant la plus fréquente est illustrée par la figure 2C : le conjoint du probant est homozygote normal et tous les enfants



2 Différentes possibilités de transmission familiale de l'hémochromatose.



sont hétérozygotes. Il est possible que le conjoint soit hétérozygote, auquel cas on se retrouve dans la situation illustrée par la figure 2B.

La descendance d'un patient hétérozygote, dépisté lors d'une enquête familiale par exemple, est illustrée par la figure 2D, lorsque son conjoint est homozygote normal, cas le plus fréquent : les enfants ont une chance sur deux d'être hétérozygotes et une chance sur deux d'être homozygotes normaux. Si le conjoint est hétérozygote, on est renvoyé à la situation de la figure 2B.

### ● Réalisation pratique

Un certain nombre de conditions sont légalement nécessaires : le probant doit être informé, lors d'une consultation de conseil génétique, de l'intérêt que présente le dépistage pour sa famille. C'est lui qui doit en prévenir les membres. Un dépistage sans son intervention n'est donc pas possible.

Le dépistage repose sur l'examen clinique, le dosage du coefficient de saturation, et la recherche de la mutation C282Y. L'ensemble de ces tests doit être réalisé dans la fratrie du probant. Chez les parents, souvent d'âge avancé, nous proposons de ne faire qu'un dépistage phénotypique, et de réserver la recherche génétique aux parents présentant des anomalies. Pour les enfants, il est possible soit de leur proposer directement une recherche génétique, soit de tester le conjoint du patient, et de n'explorer les enfants que si le conjoint est hétérozygote.

Les homozygotes exprimant des anomalies biologiques doivent faire l'objet d'un bilan et d'un traitement, ceux ayant une biologie normale seront surveillés annuellement. Le dépistage familial doit être étendu aux enfants des homozygotes et des hétérozygotes.

## TRAITEMENT

Il comporte le traitement symptomatique des lésions viscérales et le traitement déplétif proprement dit.

### ● Mesures diététiques

Le régime pauvre en fer n'est pas indiqué. Un régime pauvre en boissons alcoolisées est recommandé, en particulier tant que la désaturation n'est pas obtenue.

### ● Saignées

#### Technique

Les saignées peuvent être réalisées au domicile du patient par une infirmière, au cabinet médical, en milieu hospitalier ou en centre de transfusion sanguine. Le matériel nécessaire comprend une tubulure à saignée (associant l'aiguille à ponction et la tubulure) et un flacon sous vide type « Redon » ou une poche à sang. Il est recommandé de faire boire au malade, au décours de la saignée, une quantité de liquide approximativement équivalente au volume soustrait.

#### Surveillance

Il est conseillé de remettre au patient un « carnet de saignées » où il consignera les saignées (date et volume) et les résultats des examens de suivi. La tolérance est évaluée cliniquement à chaque saignée (état général, tension artérielle...) et hématologiquement (NFS) à intervalles réguliers. L'efficacité est jugée sur des critères cliniques (état général, mélanodermie, hépatomégalie...) et sur la ferritinémie.

#### Phases du traitement déplétif

##### ■ Phase d'attaque

Le débit de soustraction recommandé est de 400 à 500 mL par semaine. Chez le sujet âgé et/ou aux antécédents vasculaires, il est souhaitable de débiter plus prudemment par une saignée de 250 mL tous les 15 jours, puis toutes les semaines. Le traitement d'attaque durera tant que le patient ne sera pas totalement désaturé (de quelques mois à 3 ans). Le but à atteindre est la « sous-normalisation » des paramètres sériques de charge en fer, à savoir une ferritinémie inférieure ou égale à 50 µg/L, un fer sérique inférieur à 15 µmol/L et une saturation de la transferrine inférieure à 20 %. La périodicité de la surveillance biologique dépend de l'excès de départ. La NFS est en règle mensuelle. Le dosage de la ferritinémie peut être

trimestriel initialement si le taux de départ est supérieur à 1 000 µg/L ; sa fréquence devient mensuelle lorsque la désaturation approche. Fer sérique et saturation ne sont dosés que lorsque la ferritine approche de la normale. En effet, ces deux paramètres ne se normalisent que très tardivement, c'est-à-dire peu avant l'obtention de la désaturation.

##### ■ Phase d'entretien

Engagée dès la désaturation obtenue, elle doit durer toute la vie, et repose sur la réalisation de saignées de 300 à 500 mL tous les mois à tous les 3 mois. L'objectif est de maintenir la ferritinémie, la sidérémie et la saturation de la transferrine aux mêmes taux qu'à la fin de la phase d'attaque.

### ● Surveillance ultérieure

Elle est impérative chez les patients de plus de 50 ans ayant une cirrhose ou une fibrose sévère au moment du diagnostic, et repose sur la réalisation d'une échographie abdominale et d'un dosage d'alphafoetoprotéine tous les 6 mois.

### ● Résultats

Le pronostic vital est sensiblement amélioré : la survie rejoint celle de la population générale lorsque la désaturation est obtenue avant l'installation de la cirrhose. Les manifestations de la maladie répondent de façon variable au traitement : l'état général s'améliore, la mélanodermie s'atténue puis disparaît. En l'absence de cirrhose constituée, l'hépatomégalie régresse et la biologie fonctionnelle hépatique se normalise. En cas de cirrhose constituée, une amélioration clinique et biologique est souvent notée, mais la cirrhose est irréversible et représente alors le facteur pronostique majeur de la survie, d'autant qu'elle fait courir le risque, même au sujet désaturé, de carcinome hépatocellulaire. La cardiomyopathie réagit bien au traitement par saignées. En cas de diabète, le traitement déplétif permet seulement de diminuer les doses d'insuline ou de stabiliser un diabète non insulino-dépendant. Les manifestations ostéoarticulaires sont peu influencées par les saignées ; elles peuvent même apparaître ou s'aggraver en cours de traitement. L'insuffisance gonadique classiquement ne répond pas aux saignées. Cependant, l'augmentation des taux de testostérone plasmatiques et le retour d'une fonction sexuelle normale ont été décrites chez quelques patients.

Romain Moirand : Praticien hospitalier.

Pierre Brissot : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Yves Deugnier : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Clinique des maladies du foie, hôpital Pontchaillou, 1, rue Henri-Le-Guillou, 35033 Rennes cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : R Moirand, P Brissot et Y Deugnier. Hémochromatose : manifestations cliniques, enquête génétique et traitement. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0400, 1999, 4 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Brissot P, Deugnier Y. Hémochromatose génétique. In : McIntyre N, Benhamou J, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J eds. Hépatologie clinique. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1993 : 948-958

[2] Brissot P, Moirand R, Deugnier Y. Conduite à tenir devant une hypersidérémie. *Presse Méd* 1991 ; 20 : 1533-1536

[3] Deugnier Y, Guyader D, Jouanolle H, Moirand R, Brissot P. Les fausses surcharges en fer. *Concours Méd* 1992 ; 114 : 680-686

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

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

[6] Moirand R, Abdel Majid M, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. Liver iron overload with normal transferrin saturation: a new syndrome. *Lancet* 1997 ; 349 : 95-97

[7] Moirand R, Adams P, Bicheler V, Brissot P, Deugnier Y. Genetic hemochromatosis in women: clinical features in 176 women compared to men. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 105-110

[8] Moirand R, Lauvin L, Deugnier Y, Brissot P. Comment interpréter une ferritinémie. *Rev Prat Méd Gén* 1996 ; 10 : 27-29

# LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE

Z AMOURA, JC PIETTE

Archétype de la maladie auto-immune non spécifique d'organe, le **lupus érythémateux systémique (LES)** est un syndrome caractérisé cliniquement par l'association de manifestations protéiformes et biologiquement par la présence presque constante d'anticorps dirigés contre divers constituants du noyau (anticorps antinucléaires).

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

La maladie touche les femmes jeunes sept à neuf fois sur dix. La prévalence du LES est de 15-20 cas pour 100 000 habitants. Tout médecin a donc des chances d'en rencontrer plusieurs cas au cours de son exercice.

## SIGNES CLINIQUES ET ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

Les atteintes organiques sont multiples ; elles sont résumées dans le tableau I. Des critères de classification diagnostiques ont été élaborés en 1982 par l'Association américaine de rhumatologie. Il ne s'agit toutefois que d'une analyse statistique établie à partir d'un recrutement rhumatologique et certains critères ont été certainement surévalués aux dépens d'autres. Cette analyse peut donc ne pas s'appliquer à un patient donné et le sens clinique du médecin doit toujours prévaloir. La présence simultanée ou successive d'au moins quatre de ces critères permet de poser le diagnostic de LES.

Schématiquement, le praticien fait face à deux types de situations :

- devant un symptôme ou une anomalie biologique évocateurs, il convient alors de rechercher les autres éléments du diagnostic ;
- devant un tableau clinique évocateur, il faut confirmer le diagnostic de LES.

Dans les deux cas, une bonne connaissance des manifestations cliniques et biologiques du LES (*tableaux I et II*) est fondamentale. De façon non exceptionnelle, le praticien fait face à des signes cliniques moins évocateurs, qu'ils soient cliniques, comme des ulcérations buccales récurrentes, une alopécie, un antécédent de fausses couches répétées, une polyadénoapthie périphérique avec fièvre, ou bien biologiques, comme une leucopénie,

Tableau I. – Fréquence relative des manifestations cliniques du lupus au stade initial et au cours de l'évolution de la maladie sur 1 000 patients, d'après Cervera <sup>[2]</sup> .		
	Stade initial ( % )	Au cours de l'évolution ( % )
Rash malaire	40	58
Lupus discoïde	6	10
Ulcérations orales	11	24
Photosensibilité	29	45
Arthrites	69	84
Sérites (pleurésie, péricardite)	17	36
Néphropathie	16	39
Atteinte neurologique	12	27
Syndrome de Raynaud	18	34
Livedo reticularis	5	14
Myosite	4	9
Fièvre	36	52
Atteinte pulmonaire	3	3
Syndrome sec	5	16
Adénomégalie	7	12
Chorée	1	2
Thromboses	4	14
Thrombopénie	9	22
Anémie hémolytique	4	8

une lymphopénie, une anémie, une thrombopénie ou une élévation de la vitesse de sédimentation avec protéine C réactive normale.

## TRAITEMENT

### ● Principes généraux du traitement

Le lupus évolue par poussées entrecoupées de rémission. Ces notions doivent toujours être présentes à l'esprit pour déterminer la prise en charge thérapeutique du patient lupique. Le caractère aigu de la maladie, lié à une atteinte organique précise et qui peut avoir des conséquences graves, nécessite une intervention thérapeutique rapide et spécifique afin de contrôler la poussée de la maladie (par exemple : atteinte du système nerveux central se traduisant par des crises comitiales). Le caractère chronique du lupus nécessite l'éducation du patient, des évaluations

régulières et la reconnaissance précoce des signes d'évolutivité. Des modifications adaptées du traitement permettront ainsi de prévenir ou de contrôler les poussées évolutives à des stades très précoces (par exemple, protection solaire, contraception adaptée).

### ● Schémas thérapeutiques

Même si les indications sont à adapter à chaque cas, il est possible de dégager des grandes lignes thérapeutiques. La prise en charge graduelle des principales manifestations est résumée schématiquement dans le tableau III.

### ● Éducation du patient lupique

Souvent négligée à tort, l'éducation du malade et de sa famille est un élément important de la prise en charge thérapeutique. Le malade doit pouvoir reconnaître seul les signes cliniques avant-coureurs de la poussée évolutive et consulter. L'Association française des lupiques (25, rue des Charmettes, 69100 Villeurbanne) organise des réunions

Tableau II. – Critères de classification du lupus proposés par l’American Rheumatism Association en 1982 <sup>(4)</sup> .
1. Éruption malaire en aile de papillon : érythème malaire fixe, plan ou en relief, tendant à épargner le sillon nasolabial.
2. Éruption de lupus discoïde : placards érythéma- theux surélevés avec des squames kératosiques adhérentes et des bouchons cornés folliculaires. Cicatrices atrophiques pouvant apparaître sur des lésions anciennes.
3. Photosensibilité : éruption cutanée résultant d’une réaction inhabituelle au soleil, à l’interroga- toire du patient ou observée par le clinicien.
4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées : ulcé- rations orales ou nasopharyngées, habituellement douloureuses, observées par un clinicien.
5. Polyarthrite non érosive : arthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphéri- ques, caractérisée par : douleur, augmentation de volume, ou épanchement articulaire.
6. Pleurésie ou péricardite : — pleurésie : épanchement pleural patent ou his- toire convaincante de douleurs pleurales ou frotte- ment pleural entendu par un clinicien. — péricardite : documentée sur un ECG ou frotte- ment péricardique ou mise en évidence de l’épan- chement.
7. Atteinte rénale : protéinurie supérieure ou égale à 0,5 g/j ou supérieure à 3 croix en l’absence de quantification possible ou cylindres urinaires (glo- bules rouges, hémoglobine, leucocytes, cellules tubulaires ou mixtes).
8. Atteinte neurologique : — convulsions : en l’absence de cause médicamen- teuse ou de désordres métaboliques (insuffisance rénale, acidose, déséquilibre électrolytique). — psychose : en l’absence de cause médicamen- teuse ou de désordres métaboliques (insuffisance rénale, acidose, déséquilibre électrolytique).
9. Atteinte hématologique : — anémie hémolytique avec hyperréticulocytose. — leucopénie (inférieure à 4 000 leucocytes/mm <sup>3</sup> ) trouvée à au moins deux reprises. — lymphopénie (inférieure à 1 500 lymphocytes/ mm <sup>3</sup> ) à au moins deux reprises. — thrombopénie (inférieure à 100 000 plaquettes/mm <sup>3</sup> ) en l’absence de cause médica- menteuse.
10. Désordre immunologique : — recherche de cellules LE positive. — anticorps anti-DNA positif. — présence d’anticorps anti-Sm. Fausse sérologie syphilitique positive depuis au moins 6 mois et confirmée par la négativité du test de Nelson ou du FTA.
11. Présence de facteurs antinucléaires à un titre anormal en l’absence de médicaments inducteurs : Titre anormal d’anticorps antinucléaire en immu- nofluorescence ou technique équivalente à n’im- porte quel moment de l’évolution, en l’absence de médicaments inducteurs du lupus.

d’information destinées aux malades et édite des brochures explicatives. On insistera sur les risques d’un arrêt intempestif du traitement et sur la nécessité d’une surveillance médicale régulière, y compris en période de rémission clinique.

Tableau III. – Indications thérapeutiques progressives au cours du lupus, d'après Decker <sup>[3]</sup> .	
Fièvre	1. AAS 2. AINS 3. AMS 4. Corticoïdes
Arthralgies	1. AAS 2. AINS 3. AMS
Arthrites	1. AAS 2. AINS 3. AMS 4. Corticoïdes
Rash cutané	1. Hydrocortisone locale 2. Dermocorticoïdes fluorés 3. AMS 4. Injection locale de corticoïdes
Sérites	1. AINS 2. Corticoïdes
Atteinte pulmonaire	1. Corticoïdes
Thrombopénie Anémie hémolytique	1. Corticoïdes 2. Veinoglobulines 3. Immunosuppresseurs 4. Splénectomie
Atteinte rénale	1. Corticoïdes 2. Assauts corticoïdes 3. Immunosuppresseurs
Atteinte système nerveux central	1. Corticoïdes 2. Immunosuppresseurs

AAS : acide acetylsalicylique ; AINS : anti-inflammatoires non sté-  
roïdiens ; AMS : anti-malariques de synthèse.

Protection solaire

La patiente est mise en garde sur les risques d’une exposition prolongée au soleil. Le port d’un chapeau à bords larges, de lunettes teintées, l’application de crème écran total à répéter toutes les 4 heures sur les parties exposées seront conseillés. Le médecin généraliste doit participer à l’éducation et vérifier le respect des « règles éducatives » de la patiente lupique.

Éviter les médicaments inducteurs

Le risque de poussée déclenchée par certaines prises médicamenteuses sera expliqué au patient afin d’exclure tout médicament non indispensable. Le généraliste doit connaître et pouvoir fournir à la patiente la liste des médicaments inducteurs (tableau IV).

Grossesse et contraception

Le problème de la grossesse et de la contraception doit être très rapidement envisagé avec la patiente, en collaboration étroite avec un gynécologue averti. La grossesse devra être programmée et sera « autorisée » si la maladie est restée quiescente au cours de l’année précédente et en l’absence de prise de médicaments tératogènes.

Tableau IV. – Médicaments inducteurs de lupus.	
Acébutolol	Sectral ®
Acide aminosalicylique	Aspirine ®
Acide nalidixique	Negram ®
Allopurinol	Zyloric ®
Carbamazépine	Tegretol ®
Chlorpromazine	Largactil ®
Chlortalidone	Hygroton ®
Contraceptifs oraux	
D-Pénicillamine	Trolovol ®
Ethosuccimide	Zarontin ®
Griséfuline	Griséfuline ®
Hydralazine	Apressoline ®
Hydrochlorothiazide	Esidrex ®
Isoniazide	Rimifon ®
L-Dopa	Modopar ® - Sinemet ®
Labétalol	Trandate ®
Lithium	Teralithe ® - Neurolithium ®
Méthyl dopa	Aldomet ®
Méthysergide	Désernil ®
Minoxidil	Lonoten ®
Nomifensine	Alival ®
Oxprénolol	Trassipressol ®
Pénicilline	
Phénylbutazone	Butazolidine ®
Phénytoïne	Dihydan ®
Pindolol	Visken ®
Practolol	Eraldine ®
Procainamide	Pronestyl ®
Propafénone	Rythmol ®
Propranolol	Avlocardyl ®
Propylthiouracile	Basdène ®
Pyrithioxine	Encephabol ®
Quinidinique	Longacor ®
Résérpine	Serpasyl ®
Sels d’or	Allochrysine ®
Sotalol	Sotalex ®
Streptomycine	Streptomycine ®
Sulfasalazine	Salazopyrine ®
Sulfonamides	
Tertatolol	Artex ®
Tétracyclines	
Thioglycolate de potassium	Crème Veet ®
Timolol	Timoptol ®
Trimétadione	Triméthadione ®



Une contraception efficace sera mise en route en prenant soin d’éviter les œstroprogestatifs. L’acétate de cyprotérone (Androcur®) analogue synthétique de la progestérone avec un puissant effet antioestrogène est intéressant dans cette indication car outre son effet contraceptif, il diminue le nombre de poussées. En raison du risque infectieux, la pose d’un dispositif intra-utérin est contre-indiquée.

Surveillance clinique et biologique du lupus

Le médecin généraliste, par sa connaissance de la symptomatologie lupique, devra reconnaître les

signes avant-coureurs d’une poussée lupique (arthralgies, éruption ...) ce qui permettra d’intervenir précocement. La surveillance biologique se fera par un bilan minimum régulier (NFS, VS, protéinurie).

Le praticien devra connaître les effets indésirables des traitements. Nous insisterons sur la surveillance ophtalmologique annuelle nécessaire lors de la prescription d’antipaludéens de synthèse et sur le rôle de la corticothérapie prolongée dans l’accélération de l’athérogénèse car le pronostic lointain du lupus est en grande partie conditionné par le risque vasculaire.

CONCLUSIONS

Le lupus n’est plus une maladie mortelle puisque la survie à 20 ans dépasse maintenant 90 %. Dans l’immense majorité des cas, il s’agit d’une affection bénigne permettant une vie normale au prix d’un modeste traitement d’entretien. Le rôle du médecin généraliste est primordial, au côté du médecin interniste, dans la prise en charge de la maladie lupique.

Zahir Amoura : Chef de clinique-assistant des Hôpitaux.  
Jean-Charles Piette : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Service de médecine interne, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l’Hôpital, 75013 Paris, France.  
Toute référence à cet article doit porter la mention : Z Amoura et JC Piette. Lupus érythémateux systémique.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0260, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Amoura Z, Amoura I, Blétry O. Connectivites. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Thérapeutique, 25-165-A-10, 1994 : 1-12

[2] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993 ; 72 : 113-124

[3] Decker JL. Management. In : Shur PH ed. The clinical management of systemic lupus erythematosus. New York : Grune and Stratton, 1983 : 1-259

[4] Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982 ; 25 : 1271-1277

# MALADIE DE STILL DE L’ADULTE

J POUCHOT, P VINCENEUX

La maladie de Still de l’adulte (MSA) se manifeste typiquement par une fièvre élevée hectique, des arthralgies ou des arthrites, et une éruption cutanée fugace. Les nombreuses manifestations systémiques qui peuvent diversement s’associer à cette triade rendent compte du polymorphisme de cette affection.

© Elsevier, Paris.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La MSA a été rapportée dans la plupart des ethnies et plus de 600 observations ont été publiées dans la littérature depuis sa description en 1971 <sup>[4, 6]</sup>. L’incidence annuelle de la maladie est de l’ordre de 0,1 à 0,2 pour 100 000. La MSA peut se présenter de façon inaugurale chez l’adulte, ou être la résurgence à l’âge adulte d’une maladie de Still ayant évolué dans l’enfance <sup>[4]</sup>. La MSA débute entre 16 et 35 ans chez environ 70 % des patients.

## ÉTUDE CLINIQUE

Les manifestations cliniques de cette maladie sont représentées dans le tableau I.

### ● Fièvre

Il s’agit d’une fièvre élevée et intermittente, le plus souvent vespérale, à 39-40 °C. Cette fièvre hectique s’accompagne fréquemment d’une altération de l’état général avec amaigrissement parfois très important. L’enquête infectieuse est négative.

### ● Éruption cutanée

D’allure morbiliforme, elle se traduit par de petites macules rosées non prurigineuses, de quelques millimètres de diamètre, qui siègent avec prédilection à la racine des membres, au tronc et dans les zones d’appui <sup>[6]</sup>. **L’une des caractéristiques essentielle de cette éruption est d’être évanescente.** Elle est maximale au moment des pics fébriles et disparaît souvent totalement pendant les périodes d’apyrexie. Les biopsies cutanées ne montrent qu’un œdème du derme superficiel et moyen ainsi qu’un infiltrat polymorphe diffus ou à prédominance périvasculaire <sup>[5, 6]</sup>.

### ● Atteinte articulaire

Les manifestations articulaires sont constantes mais peuvent apparaître de façon retardée <sup>[4, 5]</sup>. Dans la majorité des cas il existe de véritables arthrites avec synovite ou épanchement articulaire. Il s’agit le plus souvent d’une polyarthrite bilatérale et symétrique <sup>[5, 6]</sup> intéressant plus volontiers les grosses articulations. Le liquide articulaire est inflammatoire et contient en moyenne plus de 10 000 éléments/mm<sup>3</sup> <sup>[5, 6]</sup>. Les biopsies synoviales ne montrent qu’une synovite aiguë et non spécifique <sup>[5, 6]</sup>. Cette atteinte articulaire peut récidiver lors de poussées ultérieures de la maladie et même passer à la chronicité <sup>[5, 9]</sup>. Les radiographies des articulations atteintes montrent alors souvent des destructions majeures, plus particulièrement aux hanches et aux genoux <sup>[1, 5, 6, 9]</sup>. **L’ankylose du carpe, généralement non érosive que l’on observe sur les radiographies des poignets chez plus de 50 % des patients après 1 ou 2 ans d’évolution est très caractéristique de la MSA** <sup>[1, 6]</sup>.

### ● Autres manifestations cliniques

#### Atteinte musculaire

Des myalgies intenses et parfois très invalidantes sont fréquentes <sup>[5, 6]</sup>. Elles prédominent dans les régions proximales des membres et les régions lombaire et cervicale. Un déficit et une atrophie musculaires sont rares <sup>[6]</sup>. Il n’y a généralement pas d’élévation des enzymes musculaires. L’électromyogramme et les biopsies musculaires sont normaux.

#### Douleurs pharyngées

Des douleurs pharyngées qui contribuent souvent à égarer le diagnostic peuvent inaugurer la maladie, mais également survenir lors des poussées ultérieures <sup>[5, 6]</sup>. L’examen clinique ne montre qu’une pharyngite non exsudative et les prélèvements de gorge sont négatifs.

#### Adénopathies et splénomégalie

Un peu plus de 60 % des patients présente des adénopathies mobiles et de volume modéré. Il s’agit d’adénopathies superficielles, le plus souvent cervicales <sup>[5, 6]</sup>. Dans quelques observations, une

Tableau I. – Manifestations cliniques de la maladie de Still de l’adulte*.		
	Nombre	Pourcentage
Sexe féminin	439	67,6
Âge ≤ 35 ans	393/568	69,2
Épisode dans l’enfance	57/439	13
Arthralgies	645	99,4
Arthrites	484/555	87,2
Type d’atteinte articulaire	137/178	77
	41/178	23
Fièvre ≥39 °C	533/564	94,5
Perte de poids ≥10 %	157/335	46,9
Éruption cutanée	530/640	82,8
Mal de gorge	371/565	65,7
Myalgies	209/328	63,7
Adénopathies	339/548	61,9
Hépatomégalie	184/483	38,1
Splénomégalie	264/627	42,1
Pleurésie	144/608	23,7
Péricardite	138/617	22,4
Pneumopathie	66/484	13,6
Douleurs abdominales	81/412	19,7
Atteinte oculaire	15/292	5,1
Atteinte rénale	31/345	9
Atteinte neurologique	27/465	5,8

\* La fréquence des principales manifestations cliniques de la la maladie a été calculée à partir de la revue de la littérature d’Ohta et al <sup>[4]</sup> et des séries de la littérature publiées depuis, comprenant au moins dix patients.

hypertrophie ganglionnaire considérable ou une localisation profonde, ont fait évoquer un diagnostic de lymphome malin. L’aspect histologique le plus souvent rapporté est celui d’une hyperplasie réactionnelle non spécifique<sup>[4, 6]</sup>. Cependant, il existe parfois une hyperplasie immunoblastique diffuse paracorticale, constituée de lymphocytes T et B et d’immunoblastes, qui peut faire discuter un lymphome<sup>[6]</sup>. Une splénomégalie, souvent seulement mise en évidence par une échographie abdominale, est fréquente<sup>[5, 6, 9]</sup>.

Douleurs abdominales

Des douleurs abdominales, généralement diffuses, ne sont pas exceptionnelles<sup>[2, 6]</sup>. Si ces douleurs sont généralement modérées, elles réalisent parfois un tableau d’allure pseudochirurgicale avec signes péritonéaux<sup>[6]</sup>.

Atteinte hépatique

Il s’agit de l’une des manifestations potentiellement les plus graves de la maladie<sup>[6]</sup>. Des perturbations biologiques sont présentes chez les deux tiers des patients. Elles peuvent être spontanées, témoignant d’une hépatopathie propre à cette affection<sup>[4, 5, 6, 9]</sup>, ou bien être déclenchées par un traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)<sup>[6]</sup>. Il s’agit fréquemment d’une cytolyse. Ces anomalies biologiques sont souvent modérées et régressent avec le contrôle de la maladie<sup>[5, 6]</sup>. Les biopsies hépatiques ne montrent qu’un infiltrat inflammatoire des espaces portes constitué de cellules mononucléées<sup>[2, 5]</sup>. Il faut cependant insister sur le risque de survenue d’hépatites cytolytiques majeures, compliquant généralement un traitement par AINS<sup>[2, 5]</sup>. Dans ces observations, la biopsie hépatique montre une nécrose hépatocytaire massive, et si l’évolution est parfois favorable sous corticoïdes à fortes doses<sup>[6]</sup>, au moins sept patients sont décédés d’insuffisance hépatocellulaire<sup>[5, 6]</sup>. **La gravité de ces observations justifie une surveillance particulièrement rigoureuse des fonctions hépatiques dans la MSA.**

Atteinte cardiaque et vasculaire

Il s’agit le plus souvent d’une péricardite, parfois révélatrice de la maladie<sup>[1, 2, 4, 5, 6, 9]</sup>. Elle se traduit le plus souvent par une simple douleur thoracique et par un frottement, ou n’est découverte que par une échographie cardiaque systématique<sup>[2, 6]</sup>. Cependant, plusieurs observations de tamponnade ont été rapportées<sup>[5, 9]</sup>. Le liquide péricardique est un exsudat. L’examen histologique du péricarde ne montre que des lésions inflammatoires non spécifiques. L’évolution vers la constriction n’a été rapportée que deux fois. Une atteinte myocardique est possible et se traduit par des troubles du rythme, de la repolarisation ou de la conduction intraventriculaire, voire dans les formes les plus graves par une insuffisance cardiaque congestive. L’évolution peut être défavorable malgré la corticothérapie avec développement d’une cardiomyopathie dilatée. Une atteinte valvulaire aortique ou mitrale n’a été rapportée qu’exceptionnellement.

Atteinte pleuropulmonaire

Elle se traduit le plus souvent par un épanchement pleural uni- ou bilatéral, de petite ou moyenne abondance<sup>[4, 5]</sup>. Le liquide pleural est exsudatif et l’examen histologique de la plèvre ne montre qu’une inflammation aiguë non spécifique<sup>[5]</sup>. Une atteinte parenchymateuse, sous la forme d’infiltrats habituellement labiles, est observée chez environ 13 % des patients<sup>[5, 6]</sup>. Cette atteinte est souvent asymptomatique et d’évolution favorable spontanément ou sous corticoïdes. Les biopsies transbronchiques montrent des lésions de pneumopathie ou de fibrose interstitielles<sup>[5, 6]</sup>. Un syndrome restrictif et des troubles de la diffusion paraissent fréquents lors des études systématiques de la fonction pulmonaire, mais une insuffisance respiratoire chronique restrictive est exceptionnelle. Quelques observations de syndrome de détresse respiratoire aiguë ont été rapportées<sup>[5]</sup>.

Manifestations plus rares

Les manifestations ophtalmologiques décrites au cours de la MSA sont très polymorphes : syndrome sec oculaire, ou même véritable syndrome de Gougerot-Sjögren, uvéite, épiscéríte ou conjonctivite. Les atteintes neurologiques, méningite ou méningoencéphalite, ne sont pas fréquentes mais peuvent parfois engager le pronostic vital. Quelques neuropathies périphériques et plusieurs observations de paralysie des nerfs crâniens, ont été rapportées. De rares observations de néphropathies, tubulo-interstitielle ou glomérulaire, ou d’amylose rénale ont été publiées<sup>[2, 6]</sup>.

SIGNES BIOLOGIQUES

L’hyperleucocytose lorsqu’elle est franche, à plus de 15 000/mm<sup>3</sup> avec polynudéose, est évocatrice du diagnostic ; elle est présente chez 60 % des patients. La présence d’une myélémie n’est pas exceptionnelle. Le myélogramme ne montre qu’une moelle riche et granuleuse<sup>[5, 6]</sup>(tableau II).

L’**hyperferritinémie** parfois considérable que l’on peut observer dans la MSA peut avoir un intérêt diagnostique. En effet, les valeurs constatées sont souvent beaucoup plus importantes que ne le voudrait le seul syndrome inflammatoire, et des taux supérieurs ou égaux à 10 000, voire 100 000 ng/mL

ne sont pas exceptionnels. De telles élévations ne sont cependant pas constantes, et des ferritinémies supérieures à quatre fois la normale ne sont trouvées que chez seulement 67 % des patients<sup>[10]</sup>. Cependant, des données récentes pourraient donner plus d’importance à ce dosage. En effet, dans la MSA, les analyses biochimiques montrent **un effondrement de la fraction glycosylée en deçà de 20 % (normale de 60 à 80 %)**.

De nombreuses observations de CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), parfois très sévères ont été rapportées et viennent souvent compliquer une hépatite cytolytique grave<sup>[4, 5, 9]</sup>. On trouve souvent comme facteur déclenchant un traitement par l’aspirine ou les AINS. Le syndrome inflammatoire, habituellement très marqué et constant, s’accompagne d’une anémie parfois profonde<sup>[2, 4, 5, 6, 9]</sup>. **La sérologie rhumatoïde est négative, de même que la recherche des anticorps antinucléaires et anti-DNA natifs.** Une hypergammaglobulinémie polyclonale est fréquente pendant les poussées.

FORMES CLINIQUES, ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

● Début

Le début de la MSA peut être dissocié et les observations débutant par une fièvre isolée au long cours ne sont pas exceptionnelles. Les signes articulaires sont fréquemment absents au début de la maladie. La classique triade, fièvre, éruption cutanée et atteinte articulaire n’est observée que chez un peu moins d’un patient sur deux dans les premiers mois d’évolution.

● Modalités évolutives et pronostic

Dans la forme monocyclique, la maladie se résume à une seule poussée, articulaire et systémique. Cette poussée peut se prolonger plusieurs semaines ou mois en l’absence de traitement. Environ 25 % des patients ont une telle évolution<sup>[1, 3, 5, 9]</sup>. Dans les formes intermittentes, la maladie évolue par poussées successives articulaires et/ou systémiques, entrecoupées de périodes de rémission. Le nombre et la sévérité des poussées, et la durée des rémissions sont extrêmement variables<sup>[3]</sup>. Environ un tiers des patients présente une telle évolution<sup>[3, 5]</sup>. La dernière forme évolutive est celle d’une maladie articulaire chronique sur

Tableau II. – Principales données biologiques dans la maladie de Still de l’adulte.		
	Nombre	Pourcentage
Vitesse de sédimentation élevée	528/545	96,9
Leucocytose ≥ 10 000/mm <sup>3</sup>	543/592	91,7
Leucocytose ≥ 15 000/mm <sup>3</sup>	313/517	60,5
Polynucléaires neutrophiles ≥ 80 %	213/290	73,4
Anémie ≤ 10g/100 mL	265/400	66,3
Plaquettes ≥ 400 000 mm <sup>3</sup>	77/128	60,2
Hypoalbuminémie < 35 g/L	234/299	78,3
Biologie hépatique perturbée (transaminases)	369/554	66,6
Anticorps antinucléaires positifs	40/641	6,2
Facteur rhumatoïde positif	28/642	4,4
Augmentation des immunoglobulines	93/134	69,4



laquelle viennent parfois se greffer des poussées systémiques. Cette forme intéresse un peu moins d'un patient sur deux [3, 5, 9]. C'est essentiellement dans ces formes qu'apparaissent des destructions articulaires.

Le **pronostic fonctionnel** est essentiellement **articulaire avec la survenue d'une atteinte articulaire destructrice chez environ un tiers des patients**. Une étude récente permet cependant de tempérer ces inquiétudes [7]. En effet, si la douleur, et l'incapacité fonctionnelle sont plus importantes chez les patients que chez les témoins, les scores observés ont tendance à s'améliorer avec l'ancienneté de la maladie. Malgré tout, environ la moitié des patients reçoit encore un traitement 10 ans après le diagnostic. Le **pronostic vital** est parfois mis en jeu par la sévérité des manifestations systémiques ou la survenue d'une amylose. Une trentaine de patients ayant une MSA sont décédés du fait de leur maladie. **La majorité des décès est en rapport avec une atteinte hépatique** [5, 6]. Une complication infectieuse due à une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur n'est pas exceptionnelle [1, 4, 6].

### ÉTIOPATHOGÉNIE

L'étiopathogénie de cette affection demeure inconnue, mais l'hypothèse d'une infection agissant comme facteur déclenchant de la maladie chez des patients présentant un terrain génétique prédisposant est souvent proposée. De tous les agents infectieux incriminés, c'est le virus de la rubéole qui retient le plus l'attention. Cependant, dans une récente étude, il n'a pas été possible d'identifier un facteur de risque infectieux dans le déclenchement de la maladie [8]. L'antigène HLA Bw35 pourrait être à la fois plus fréquent et associé à un bon pronostic, mais ces données ont été controversées [3, 5].

### DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la MSA reste difficile en l'absence de tout signe réellement pathognomonique, et de nombreuses observations font ainsi état de délais diagnostiques très longs. Cette situation aboutit à la définition de critères dont les plus utilisés sont ceux de Yamaguchi et al [10] qui apparaissent les plus sensibles et les plus spécifiques (*tableau III*). Le problème le plus difficile est de satisfaire les critères d'exclusion et d'éliminer les maladies infectieuses, néoplasiques et systémiques pouvant donner un tableau clinique proche de celui de la MSA.

### TRAITEMENT

#### ● **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Lorsque l'aspirine est utilisée, le traitement doit être réparti en quatre à six prises sur le nyctémère [5, 6]. Il est souvent conseillé d'augmenter

**Tableau III. – Critères de classification de Yamaguchi et al [10] pour la maladie de Still de l'adulte.**

<b>Critères majeurs</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Fièvre ≥39 °C, pendant au moins 1 semaine</li><li>2. Arthralgies évoluant depuis au moins 2 semaines</li><li>3. Éruption cutanée typique <sup>(a)</sup></li><li>4. Leucocytose (au moins 10 000/mm<sup>3</sup>) avec au moins 80 % de polynucléaires neutrophiles</li></ol>
<b>Critères mineurs</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Douleurs pharyngées</li><li>2. Adénopathies <sup>(b)</sup> et/ou Splénomégalie <sup>(c)</sup></li><li>3. Perturbations du bilan biologique hépatique <sup>(d)</sup></li><li>4. Absence d'anticorps antinucléaires et de facteur rhumatoïde <sup>(e)</sup></li></ol>
<b>Critères d'exclusion</b> <ol style="list-style-type: none"><li>I. Infections (tout particulièrement les sepsis et la mononucléose infectieuse)</li><li>II. Néoplasies (tout particulièrement les lymphomes)</li><li>III. Maladies systémiques (tout particulièrement la PAN et la PR avec signes extra-articulaires)</li></ol>
<b>Au moins cinq critères sont nécessaires, dont au moins deux critères majeurs <sup>f</sup> en l'absence de tout critère d'exclusion</b>

(a), éruption maculeuse ou maculopapuleuse non prurigineuse, rosesaumon habituellement fugace (contemporaine des poussées fébriles), (b), adénopathies d'apparition récente et de volume significatif, (c), splénomégalie confirmée par la palpation ou par une échographie, (d), élévation des transaminases et/ou des LDH en rapport avec la maladie, en excluant une toxicité médicamenteuse ou une autre cause, (e), négativité des tests usuels permettant de dépister les facteurs rhumatoïdes IgM et les anticorps antinucléaires par immunofluorescence, (f), chacun des critères ne peut être pris en compte qu'en l'absence d'autre explication.  
(LDH) lactodéshydrogénase ; (PAN) périartérite noueuse ; (PR) polyarthrite rhumatoïde.

la posologie jusqu'à la dose tolérable la plus élevée possible, **en s'aidant du dosage de la salicylémie (25 à 30 mg/100 mL)** [9]. Les doses prescrites sont ainsi comprises entre 90 et 130 mg/kg/24h. En dehors de l'aspirine, de nombreux AINS ont été utilisés, et c'est l'indométacine qui est la plus fréquemment prescrite, aux doses de 150 à 250 mg/24h [3, 9].

#### ● **Glucocorticoïdes**

Les doses utilisées, de prednisone dans la majorité des cas, sont comprises entre 0,5 et 1 mg/kg/24h, et dépendent de la sévérité du tableau [1, 4, 5, 9]. Dans quelques observations, des bolus de méthylprednisolone ont été prescrits [3, 6, 9]. L'efficacité des corticoïdes est en général spectaculaire mais ils n'empêchent pas la progression des lésions érosives [9]. Après un maintien de la dose initiale pendant 4 à 6 semaines, la corticothérapie est diminuée en quelques semaines jusqu'à une dose de 15 à 20 mg/24h de prednisone, en deçà de laquelle la décroissance sera beaucoup plus lente [5, 9].

#### ● **Traitements dit « de fond »**

De nombreuses observations sont venues confirmer l'intérêt du méthotrexate (MTX) prescrit à faibles doses hebdomadaires (7,5 à 15 mg/semaine). Ce traitement, même lorsqu'il est efficace, n'empêche pas totalement la survenue des poussées, et son rôle essentiel est de permettre une diminution de la corticothérapie [3]. Une réponse totale ou partielle au MTX est observée dans 70 % des cas environ. L'existence de perturbations des fonctions hépatiques n'est pas une contre-indication à l'emploi du méthotrexate, mais justifie une surveillance renforcée du bilan hépatique [9]. Les autres traitements de fond sont habituellement employés dans les formes articulaires chroniques :

sels d'or, D-pénicillamine, tiopronine, antimalariques, salazopyrine, dapsone ou colchicine. La sévérité de la MSA conduit parfois à la prescription d'immunosuppresseurs : cyclophosphamide, azathioprine ou chlorambucil. Les immunoglobulines intraveineuses, utilisées chez quelques patients, ont paru efficaces et peu toxiques.

#### ● **Traitement local des manifestations articulaires**

Le traitement fait souvent appel aux infiltrations ou aux synoviorthèses. La mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou est parfois nécessaire.

#### ● **Indications thérapeutiques et surveillance du traitement**

Le traitement de première intention doit reposer sur les AINS en évitant à notre avis l'aspirine, qui n'a pas démontré clairement une plus grande efficacité, mais dont l'utilisation est plus délicate, surtout aux doses préconisées. Chez environ 70 % des patients il est nécessaire de recourir à une corticothérapie dont la dose initiale dépend de la gravité des manifestations. C'est dans les formes corticorésistantes ou corticodépendantes que le MTX à faibles doses hebdomadaires trouve son indication idéale. Les autres traitements de fond pourraient être utiles dans les formes articulaires chroniques. **La prescription des immunosuppresseurs doit rester du domaine de l'exception.** L'utilisation des AINS nécessite une surveillance du bilan biologique hépatique, d'autant plus rapprochée qu'il existe des anomalies avant le début du traitement. Le contrôle régulier en début de traitement du taux des plaquettes et des tests de coagulation est également souhaitable.

Jacques Pouchot : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Philippe Vinceneux : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Service de médecine interne V, hôpital Louis-Mourier, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Pouchot et P Vinceneux. Maladie de Still de l'adulte.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0440, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987 ; 30 : 186-194

[2] Masson C, Le Loët X, Lioté F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC et al. La maladie de Still de l'adulte. I. Manifestations et complications dans soixante cinq cas en France. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1995 ; 62 : 805-814

[3] Masson C, Le Loët X, Lioté F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC et al. La maladie de Still de l'adulte. II. Traitement, évolution, facteurs pronostiques. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1995 ; 62 : 815-824

[4] Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagyoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987 ; 14 : 1139-1146

[5] Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991 ; 70 : 118-136

[6] Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum* 1987 ; 17 : 39-57

[7] Sampalis JS, Esdaile JM, Medsger TA Jr, Partridge AJ, Yeadon C, Senecal JL et al. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. *Am J Med* 1995 ; 98 : 384-388

[8] Sampalis JS, Medsger TA Jr, Fries JF, Yeadon C, Senecal JL, Myhal D et al. Risk factors for adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 2049-2054

[9] Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease: clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986 ; 235 : 1055-1065

[10] Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 424-430

# MALADIES HÉRÉDITAIRES DU COLLAGÈNE ET DU TISSU ÉLASTIQUE

C FRANCÈS

**L**es fibres de collagène et du tissu élastique forment la charpente fibrillaire du tissu conjonctif de nombreux organes. Avec deux autres familles de macromolécules, elles constituent la matrice intercellulaire des organismes pluricellulaires (les protéoglycanes et les glycoprotéines de structure). Seules sont étudiées dans ce chapitre les maladies où l'altération majeure porte sur le collagène et/ou le tissu élastique. Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis l'identification d'anomalies géniques dans nombre de ces affections [2].

© Elsevier, Paris.

## SYNDROME D'EHRLERS-DANLOS

Décrit dès 1682 par Job Van Meeckeren, le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) [1, 3] regroupe des maladies génétiques ayant en commun une hyperélasticité cutanée, une hyperlaxité articulaire et une fragilité tissulaire en rapport avec des altérations du collagène. Plus de dix types distincts ont été individualisés sur des critères cliniques ou biochimiques.

Les manifestations cliniques peuvent être protéiformes : évidentes ou plus discrètes, mises en évidence par un examen clinique minutieux, de diagnostic parfois difficile en l'absence d'anomalie biochimique décelable.

### ● Manifestations dermatologiques

#### Hyperélasticité cutanée

La peau se laisse étirer de façon excessive (fig 1) puis, relâchée, elle revient aussitôt en position normale, contrairement aux peaux atrophiques où le pli cutané augmenté se maintient longtemps.

Elle est parfois évidente, à l'origine de clowneries attractives. Ailleurs, elle demande à être recherchée avec soin, à la face antérieure des cuisses, à la face postérieure des bras ou sur les joues. L'aspect cutané est théoriquement normal, la peau douce et fine.

#### Fragilité cutanée

La fragilité dermique ou dermatorrhexie est responsable de déchirures au moindre traumatisme, de retard de cicatrisation, de cicatrices disgracieuses. Elle rend les sutures difficiles. Les cicatrices caractéristiques atrophiques, en « pelures d'oignon »



1 Hyperélasticité cutanée chez un malade ayant un syndrome d'Ehlers-Danlos de type I.

plissées, pigmentées ou leucodermiques (fig 2), prédominent dans les zones les plus exposées aux traumatismes : genoux, face antérieure de jambes, coudes, front... Parfois, les cicatrices sont saillantes, pseudomolluscoïdes, formant des bourrelets brunâtres dépressibles comparés à des grains de raisin vidés de leur contenu.

De nombreuses autres manifestations dermatologiques ont été décrites au cours du SED : atrophie cutanée généralisée, spécifique du type IV, papules xanthomatoïdes, nodules profonds de petite taille, calcifications profondes, ecchymoses et hématomes liés à la fragilité vasculaire.

### ● Manifestations rhumatologiques

■ L'hyperlaxité articulaire, parfois modérée, est objectivée par la possibilité de dorsiflexion passive du cinquième doigt à plus de 90° sur la main, d'apposition passive du pouce sur la face de flexion de l'avant-bras (fig 3), d'hyperextension des coudes



2 Cicatrices atrophiques en « pelures d'oignon », témoins de la fragilité cutanée chez un malade ayant un syndrome d'Ehlers-Danlos de type I.



3 Hyperlaxité articulaire du poignet chez un malade ayant un syndrome d'Ehlers-Danlos de type III.

ou des genoux au delà de 10°, de flexion du tronc avec les mains à plat sur le sol sans flexion des genoux.



L'hyperlaxité s'accompagne parfois d'une instabilité avec luxations multiples souvent spontanément réductibles, d'entorses récidivantes, d'épanchements articulaires, voire d'hémarthroses, de spondylolisthésis avec risque de compression médullaire. Certaines articulations (hanche et coude) s'enraidissent progressivement du fait du développement d'une arthrose secondaire.

■ Une ostéoporose a été décrite.

● **Fragilité vasculaire**

■ La **fragilité vasculaire cutanée** ou **muqueuse**, fréquente, est à l'origine d'hématomes après un traumatisme insignifiant ou d'épistaxis. Elle n'a pas de signification pronostique. Il en est de même des varices dues à une insuffisance pariétovalvulaire.

■ En revanche, la **fragilité vasculaire des gros vaisseaux** (aorte, artères viscérales, artères cérébrales, artères des membres), **essentiellement observée dans le type IV, conditionne le pronostic vital**. Elle est à l'origine de catastrophes artérielles multiples, responsables de mort subite, d'hématomes, d'hémorragies, d'anévrismes, de fistules artérioveineuses. Une **très grande prudence** est alors nécessaire quant aux indications d'éventuelles interventions chirurgicales ou d'investigations paracliniques comportant une ponction artérielle.

● **Manifestations oculaires**

■ L'**atteinte anxieuse** conduit à l'évercement facile de la paupière supérieure, à un strabisme avec épicanthus, à un ptosis.

■ L'**atteinte du globe oculaire**, plus grave, peut retentir sur la vision. Elle donne un amincissement des membranes, avec sclérotiques bleues, un kératocône, un relâchement du ligament suspenseur du cristallin responsable de subluxation, une dégénérescence de la lame vitrée de la choroïde avec stries angioïdes, des hémorragies ou des déchirures des enveloppes oculaires pouvant entraîner des décollements parcellaires de la rétine, une dégénérescence maculaire.

● **Manifestations digestives**

La fragilité et la distensibilité des parois du tube digestif peuvent être responsables de prolapsus rectal, de dilatations des différents segments du tube digestif (méga-œsophage, atonie gastrique, mégaduodénum avec ou sans malabsorption liée à une pullulation microbienne, mégacôlon...) et de diverticuloses (gastrique, colique, vésiculaire...).

Les hernies sont fréquentes, favorisées par l'hypotonie de la paroi musculaire abdominale.

Les ruptures digestives, en particulier les coliques, souvent itératives lors de simples efforts de défécation et les hémorragies graves sont surtout à craindre dans le type IV.

● **Autres manifestations viscérales**

Les études échocardiographiques systématiques ont mis en évidence la fréquence d'un prolapsus valvulaire mitral. D'autres anomalies sont possibles : prolapsus tricuspïdien, sténose des valves aortiques et pulmonaires, dilatation du sinus de Valsalva, de la

Tableau I. – Caractéristiques des principaux types de syndromes d'Ehlers-Danlos (SED).

Type	Dénomination	Anomalie biochimique	Mode de transmission
SED I	Grave	Inconnue	AD
SED II	Moyenne	Inconnue	AD
SED III	Hypermobile	Inconnue	AD
SED IV IV-A IV-B IV-C IV-D	Vasculaire Acrogérique Acrogérique Ecchymotique Autres	Anomalies variées du collagène III	Hétérogène AD AR AD
SED V	Lié à l'X	Déficit inconstant en lysyloxydase	Lié à l'X
SED VI VI-A VI-B	Oculoscotiotique	Déficit lysyl-hydroxylase Lysyl-hydroxylase normale ?	AR
SED VII VII-A VII-B VII-C	Arthrochalasie Multiple congénitale	Anomalie de la chaîne pro-α1 (I) du collagène Anomalie de la chaîne pro-α2 (I) du collagène Déficit de la N-protéinase du procollagène I ?	Hétérogène AD AD AR
SED VIII	Périodontique	Inconnue	AD
SED IX	Éliminé	Actuellement classé dans les maladies du transport du cuivre	Lié à l'X
SED X		Anomalie de la fibronectine	AR
SED XI	Éliminé	Actuellement classé dans les syndromes familiaux d'hypermobilité articulaire	

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif.

crosse de l'aorte ou des artères pulmonaires, communication interauriculaire, tétralogie de Fallot, troubles de la conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire.

D'autres manifestations viscérales sont décrites, témoignant toutes de la déficience du tissu conjonctif dans les organes intéressés : pneumothorax spontané, pneumomédiastin, dilatation des bronches, diverticulose vésicale, chute des dents (type VIII), prolapsus génital...

● **Syndrome d'Ehlers-Danlos et grossesse**

Des complications maternelles graves du SED sont surtout à redouter dans les types I et IV, particulièrement dans la période du pré- ou du post-partum, avec de sévères hémorragies. Dans le SED de type IV, ce risque obstétrical est considérable, avec 10 à 25 % de mortalité par rupture intestinale, utérine ou vasculaire.

Ailleurs, les incidents sont moins dramatiques : accentuation de l'instabilité articulaire ou de varices des membres inférieurs, insuffisance cervicale pouvant conduire à un avortement ou à un accouchement prématuré, déchirures périnéales, élargissement de cicatrices d'épisiotomie, prolapsus utérins ou vésicaux...

Les complications fœtales comprennent essentiellement une rupture précoce des membranes si le fœtus est atteint et une prématurité, très fréquente dans le type I. Une présentation par le siège peut conduire à une luxation de hanche ou à une atteinte du plexus brachial.

● **Hétérogénéité du syndrome d'Ehlers-Danlos**

De nombreuses formes de SED ont été individualisées sur des bases cliniques, génétiques ou biochimiques. Actuellement, la nomenclature décidée en 1986 à Berlin est encore largement utilisée, identifiant neuf types différents<sup>[2]</sup>. Les anciens types IX et XI ont été exclus de cette classification (tableau I). De nombreux chevauchements existent entre ces types, et la classification précise d'un malade est souvent très difficile, surtout en l'absence d'études biochimiques difficilement réalisables et coûteuses. **Les trois premiers types sont les plus fréquents, représentant 80 % des cas.**

**Syndrome d'Ehlers-Danlos type I (grave)**

L'hyperélasticité, la fragilité cutanée et l'hyperlaxité articulaire sont importantes, avec de nombreuses cicatrices atrophiques et des complications de l'hyperlaxité. Les atteintes viscérales sont fréquentes : squelettiques (pieds plats, scoliose...), cardiovasculaires, gastro-intestinales (multiples hernies) et oculaires. Les malades ont parfois un visage particulier avec épicanthus,

Un diagnostic prénatal par étude de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou des protéines n'est théoriquement possible que dans les types de SED avec anomalies biochimiques caractérisées mais n'est pas encore de pratique courante.



4 Atrophie cutanée laissant voir le réseau veineux sous-jacent chez une malade ayant un syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV.

hypertélorisme et grandes oreilles. Aucune anomalie biochimique n'a été mise en évidence. Un défaut de l'assemblage des fibres et des fibrilles de collagène a été évoqué sans être démontré. La transmission est autosomique dominante.

#### Syndrome d'Ehlers-Danlos type II (moyen)

L'hyperélasticité et la fragilité cutanée sont plus modérées. L'hyperlaxité est limitée aux mains et aux pieds. Les atteintes viscérales sont beaucoup plus rares. Il n'y a pas de risque de prématurité en cas de grossesse. Le défaut biochimique est inconnu et la transmission autosomique dominante.

#### Syndrome d'Ehlers-Danlos type III (hypermobile)

Les manifestations cutanées sont minimes, contrastant avec une hyperlaxité importante et généralisée sans déformation squelettique.

Le défaut biochimique est inconnu et la transmission autosomique dominante. Le diagnostic peut être difficile avec le SED de type VII, différent du type III du fait de la stature, d'une micrognathie et des anomalies biochimiques. Le syndrome d'hypermobilité articulaire familiale est également très proche du SED de type III ; il en diffère par l'absence d'atteinte cutanée.

#### Syndrome d'Ehlers-Danlos type IV (ecchymotique ou artériel de Sack et Barabas)

À la différence des autres types de SED, l'hyperélasticité cutanée et l'hyperlaxité articulaire sont absentes ou modérées. Le diagnostic est évoqué devant la finesse de la peau, dont la transparence rend visible le réseau veineux sous-jacent (fig 4). Il existe une tendance ecchymotique avec un retard à la cicatrisation des plaies. Dans la forme acrogérique, l'aspect du visage est particulier avec un nez fin et pincé, des lèvres minces, des joues creuses, des yeux proéminents. La peau des mains et des pieds est alors particulièrement amincie et flétrie, avec disparition du tissu adipeux sous-cutané.

Les complications vasculaires et digestives dominent le pronostic : décès précoce par rupture artérielle spontanée ou traumatique, perforation intestinale ou hémorragie digestive.

Le diagnostic est essentiellement clinique.

Le dosage du propeptide aminoterminal du procollagène de type III, indicateur de la synthèse du

*L'histologie cutanée est évocatrice sans être spécifique :*

- ✓ hypoplasie du collagène avec des fibres élastiques paraissant augmentées et horizontalisées ;
- ✓ dilatation du réticulum endoplasmique granuleux ;
- ✓ fibroblastes visibles en électronique ;
- ✓ anomalies de l'immunomarquage par les anticorps anticollagène de type III.

procollagène de type III, a une mauvaise sensibilité mais une grande spécificité lorsqu'il est effondré.

L'analyse moléculaire du gène du collagène de type III (COL3A1), localisé sur le bras long du chromosome 2, a permis de caractériser plus d'une vingtaine de mutations.

La transmission du SED de type IV est essentiellement autosomique dominante.

#### Syndrome d'Ehlers-Danlos type VI (oculoscoliotique)

Il s'agit d'une forme sévère, proche du type I, avec hyperélasticité cutanée, hyperlaxité articulaire sévère, possibilité de ruptures vasculaires artérielles. S'y associent une cyphoscoliose, souvent présente à la naissance et s'aggravant avec l'âge, une hypotonie musculaire et des signes oculaires (microcornée, myopie, fragilité oculaire conduisant à des décollements de rétine ou à des ruptures du globe oculaire pour des traumatismes mineurs).

#### Syndrome d'Ehlers-Danlos type VIII (péridontal)

Il s'agit d'une forme rare, de transmission autosomique dominante, caractérisée cliniquement par une chute des dents lors de la troisième décennie, avec résorption alvéolaire.

#### Traitement

Il n'y a malheureusement pas de traitement satisfaisant de ces affections, et aucun protocole de thérapie génique n'est actuellement envisagé. L'intervention médicale est limitée au traitement symptomatique, aux mesures prophylactiques et au conseil génétique.

La majorité des SED sont bénins, ne contre-indiquant pas les interventions chirurgicales. Dans les formes sévères, en particulier dans les types I et IV, celles-ci sont à discuter au cas par cas, en fonction de leur risque.

#### PSEUDOXANTHOMÉ ÉLASTIQUE OU ÉLASTORRHÉXIE SYSTÉMATISÉE [3, 12]

#### Manifestations dermatologiques

Elles sont caractéristiques par leur aspect et leur localisation mais ne révèlent qu'exceptionnellement l'affection.

Les grands plis de flexion sont préférentiellement atteints : faces latérales du cou, aisselles, plis du



5 Papules jaunâtres des aisselles chez une malade ayant un pseudoxanthome élastique.



6 Épaississement cutané homogène avec peau lâche, pâteuse, des aisselles chez une malade ayant un pseudoxanthome élastique.

coude, région inguinale, creux poplités, mais aussi la région périombilicale et les anciennes cicatrices.

Habituellement bilatérales et symétriques, les lésions se présentent soit sous la forme de papules jaunâtres, donnant à la peau un aspect quadrillé ou de « peau d'oie plumée » (fig 5), soit sous la forme d'épaississement cutané homogène avec une peau lâche, pâteuse, ayant perdu son élasticité (fig 6).

L'étendue des lésions cutanées, très variable d'un malade à l'autre, ne permet pas de présumer de l'extension des lésions viscérales. Certaines atteintes dermatologiques infracliniques ne sont mises en évidence que par l'examen anatomopathologique systématique d'un pli de flexion ou d'une ancienne cicatrice. Des localisations muqueuses micronodulaires ont été rapportées dans la bouche et les muqueuses vaginale, rectale et gastrique.

À la nuque ou dans les zones exposées, le diagnostic peut se rapprocher d'une élastose solaire d'aspect voisin, mais habituellement absente dans les aisselles.

#### Manifestations oculaires

Elles sont très fréquentes, présentes dans environ 90 % des cas.

Les **stries angioïdes**, secondaires à la déchirure de la membrane élastique de Bruch, sont souvent asymptomatiques, variables dans leur nombre, leur aspect, leur couleur. Ce sont des craquelures volontiers bilatérales, roses, rouges ou grises, parfois anastomotiques, situées derrière le réseau vasculaire, rayonnant à partir d'un anneau grisâtre entourant la papille. Si elles sont hautement évocatrices d'élastorrrhexie systématisée, elles ne lui sont pas spécifiques, pouvant être détectées au cours d'autres affections du tissu conjonctif, de la maladie de Paget, d'hémoglobinoopathies, d'anomalies du métabolisme phosphocalcique ou de purpuras thrombopéniques immunologiques...



Les **lésions choroïdoriétiennes**, généralement plus tardives mais plus graves fonctionnellement, sont à l'origine d'une pigmentation donnant à la région maculaire un aspect sombre et granité en « peinture pochée », d'hémorragies et d'exsudats puis de plaques cicatricielles blanchâtres parsemées ou bordées de pigment noir.

L'**évolution des lésions oculaires** est lente et progressive, avec des poussées parfois déclenchées par des hémorragies ou une grossesse, aboutissant à une dégradation de la vision.

### ● Manifestations vasculaires

Les **artères de moyen ou de petit calibre sont préférentiellement touchées, donnant des tableaux cliniques d'oblitération artérielle ou d'hémorragie**. Leur apparition chez un sujet jeune doit faire évoquer une pathologie du tissu conjonctif.

L'atteinte artérielle des membres prédomine sur les artères distales. Les manifestations fonctionnelles sont exceptionnelles du fait de l'évolution lente des lésions permettant le développement d'une circulation collatérale efficace. Les pouls distaux sont souvent diminués ou abolis, et des calcifications artérielles sont visibles sur les clichés sans préparation. L'artériographie, quand elle est pratiquée, révèle une artériopathie diffuse avec une diminution parfois étagée des calibres artériels pouvant conduire à l'oblitération complète.

L'**atteinte coronarienne**, souvent silencieuse, se manifeste parfois par des douleurs de type angineux, associées ou non à des anomalies électriques ou à des calcifications coronariennes. Les infarctus sont plus rares.

L'**atteinte cardiaque** est le plus souvent asymptomatique, avec fréquemment un prolapsus mitral. Des insuffisances et des rétrécissements aortiques ou mitraux et des fibroses endomyocardiques ont également été signalés.

Les **accidents cérébro-méningés ischémiques ou hémorragiques** sont une des causes de décès précoce. Là encore, des calcifications accompagnent volontiers l'atteinte artérielle, notamment au niveau du siphon carotidien.

L'**hypertension artérielle** est plus fréquente que dans la population générale. Elle est rarement liée à une atteinte artérielle rénale spécifique. Elle doit être dépistée et traitée précocement, car elle aggrave les autres atteintes vasculaires et majore le risque hémorragique cérébral ou digestif.

L'**atteinte des artères digestives** se traduit plus souvent par des hémorragies que par des lésions ischémiques. Les hémorragies prennent l'aspect de melaena, ou surtout d'**hématémèses parfois abondantes ou récidivantes**, apparaissant volontiers avant 30 ans. Les explorations endoscopiques ou l'intervention révèlent des hémorragies diffuses de la muqueuse, éventuellement un granité jaunâtre, exceptionnellement une ulcération. La biopsie gastrique met inconstamment en évidence des altérations du tissu élastique vasculaire avec constitution de microanévrismes et de calcifications.

### ● Autres manifestations

Les autres manifestations viscérales sont rares, habituellement en rapport avec une atteinte artérielle responsable notamment de métrorragies ou d'hématuries.

Le tissu élastique pulmonaire est généralement respecté.

Le pseudoxanthome élastique (PXE) retentit peu sur le déroulement des grossesses : discrète augmentation du risque de fausses couches dans le premier trimestre et d'une souffrance fœtale en fin de grossesse. La grossesse favorise les hémorragies digestives.

### ● Anatomopathologie

L'aspect anatomopathologique est évocateur du fait d'un nombre important de fibres élastiques pathologiques situées dans le derme moyen et profond. Ces fibres sont épaissies, granuleuses, fragmentées, « enchevêtrées en fil de fer barbelé ». Le réseau élastique du derme superficiel est respecté. Des dépôts calciques, parfois importants, sont mis en évidence par la réaction de von Kossa, ou par l'étude ultrastructurale<sup>[3, 4]</sup>. En microscopie électronique, les fibres élastiques apparaissent fragmentées, granuleuses, lacunaires, riches en inclusions denses aux électrons.

Au niveau des artères, des altérations voisines sont observées dans la média, associées à un épaississement de l'intima, une rupture de la limitante élastique interne et une sclérose de l'adventice. Ces altérations sont beaucoup moins spécifiques que celles des lésions cutanées.

### ● Génétique

L'existence de phénotypes partiels de PXE, avec uniquement des lésions ophtalmologiques infracniques et/ou des anomalies histologiques cutanées, explique la difficulté des études génétiques<sup>[6]</sup> et l'incertitude quant à la prévalence exacte du PXE, estimée, suivant les auteurs, de 1/40 000 à 1/1 000 000<sup>[12]</sup>. Il s'agit en tout état de cause d'une **affection hétérogène de transmission plus souvent autosomique récessive qu'autosomique dominante**.

### ● Traitement

Il est symptomatique. Un geste de chirurgie réparatrice peut être proposé en cas de gêne esthétique. Une photocoagulation au laser est indiquée sur les néovaisseaux choroïdiens responsables de la dégénérescence maculaire. **Des mesures préventives sont indispensables, en particulier l'évitement de l'irradiation solaire et le contrôle de tous les facteurs de risque vasculaire.**

## MALADIE DE MARFAN [3, 8]

La maladie de Marfan est la **dystrophie héréditaire du tissu conjonctif la plus fréquente**. Il s'agit habituellement d'une affection autosomique dominante, apparaissant comme sporadique dans 15 à 25 % des cas.

### ● Manifestations ostéoarticulaires

Un morphotype particulier permet d'évoquer le diagnostic dès la naissance ou au cours de la première enfance. Les malades sont grands, longilignes, avec un allongement excessif des membres (dolichosténomélie) prédominant à leur extrémité. Les mains et les pieds allongés sont de plus décharnés, déformés en « pattes d'araignée » (arachnodactylie). Radiologiquement, les os des membres sont anormalement longs, les diaphyses et les épiphyses grêles. Les vertèbres sacrées peuvent être érodées par une ectasie durale. Le thorax est presque constamment déformé en carène, en entonnoir, en « bréchet de pigeon ». D'autres manifestations sont fréquentes : scoliose, diminution de la cyphose dorsale, voûte palatine ogivale, hyperlaxité ligamentaire...

#### Trois signes évoquant le diagnostic

- ✓ **L'envergure totale, bras et mains écartés à l'horizontale, dépasse la taille de 15 à 20 cm.**
- ✓ **Le troisième doigt a une longueur supérieure à une fois et demie celle de son métacarpien.**
- ✓ **Du fait de sa longueur et de l'hyperlaxité articulaire, le pouce plié dépasse nettement du poing fermé.**

### ● Manifestations cardiovasculaires

Présentes dans 95 % des cas, elles sont à rechercher systématiquement du fait de leur gravité (**90 % des décès**). **L'insuffisance aortique, la dissection et la rupture aortique sont les principales causes de décès précoces.**

Une dilatation de l'aorte ascendante, localisée ou diffuse, serait présente dans 80 % des cas, habituellement sous-estimée par la radiographie thoracique de face car se projetant sur la silhouette cardiaque. Elle est évaluée et surveillée par une échographie annuelle. Le risque d'insuffisance aortique, de dissection ou de rupture aortique, augmente avec la diffusion et le degré de la dilatation aortique. La pratique d'un scanner et/ou d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'aorte thoracique, tous les 2 ans, est également indispensable à la recherche d'un autre siège de dilatation aortique moins fréquent.

Un prolapsus affectant les deux feuillets mitraux est présent chez 60 à 80 % des malades, avec épaississement de type myxoïde et risque d'évolution vers une insuffisance mitrale. L'association à un prolapsus tricuspide est fréquente.

Plus rare est la survenue de dilatations anévrismales ou de dissections sur le réseau artériel pulmonaire ou les autres artères de gros ou moyen calibre.

### ● Manifestations oculaires

Les signes ophtalmologiques, présents dans 60 à 90 % des cas, sont parfois révélateurs. La



**subluxation du cristallin**, liée à l'insuffisance du ligament suspenseur, habituellement bilatérale et symétrique, est initialement asymptomatique, puis s'associe à une diminution de l'acuité visuelle. Elle doit être systématiquement recherchée par un examen à la lampe à fente. Elle peut se compliquer de glaucome aigu ou chronique, de décollement rétinien et de cécité. Une myopie, un allongement du globe oculaire, une cataracte, une coloration bleutée des sclérotiques ou un kératocône peuvent également être observés.

● **Manifestations du système nerveux central**

Les anomalies ostéoneuroméningées lombosacrées font à présent partie des critères diagnostiques considérés comme les plus spécifiques. Elles doivent être recherchées systématiquement par scanner et/ou IRM<sup>[11]</sup>. Une **ectasie durale** serait présente chez deux tiers des malades, correspondant à une expansion du sac dural résultant de la pression du liquide céphalorachidien sur une séreuse anormalement élastique. La localisation en est essentiellement sacrée, du fait d'une forte pression sous-arachnoïdienne à ce niveau. L'évolution peut se faire vers une érosion vertébrale lombosacrée, un kyste arachnoïdien, plus rarement vers un méningocèle pelvien antérieur. Ces lésions, le plus souvent asymptomatiques, peuvent se manifester par une compression des organes de voisinage, voire une méningite, après rupture spontanée ou fistulisation dans le rectum.

● **Manifestations cutanées**

Des vergetures sans cause évidente sont parfois présentes dans des localisations atypiques (pectorales, deltoïdiennes ou sur les cuisses). Des hernies inguinales ou sur des cicatrices sont signalées.

● **Autres manifestations**

Les pneumothorax spontanés et les lésions emphysémateuses apicales résultent de la fragilité du tissu conjonctif pleural et intervalvéolaire. Une diverticulose digestive est parfois notée.

● **Anatomopathologie**

**Au niveau des artères**, la média est préférentiellement touchée avec des fibres élastiques disloquées, hyperplasiées et une perte de cohésion des fibres musculaires lisses. Des zones lacunaires pseudokystiques sont remplies d'une substance prenant les colorations des protéoglycanes (bleu alcian, bleu de toluidine). L'examen histologique des valvules cardiaques révèle également cette dégénérescence fibromyxoïde non spécifique.

**Dans la peau**, le réseau élastique papillaire est raréfié alors que les fibres élastiques du derme moyen et profond sont nombreuses et irrégulières.

● **Diagnostic**

Évident dans les cas typiques, le diagnostic est plus difficile dans les formes paucisymptomatiques, notamment en l'absence d'antécédent familial. Une

**Tableau II. – Critères diagnostiques du syndrome de Marfan<sup>[2]</sup>.**

<b>Anomalies squelettiques</b>
Érosions des vertèbres sacrées par une ectasie durale
Déformation du thorax en carène (pectus carinatum)
Dolichosténomélie
Arachnodactylie
Scoliose
Diminution de la cyphose dorsale
Déformation du thorax excavé (pectus excavatum)
Grande taille
Hyperlaxité ligamentaire
<b>Anomalies oculaires</b>
Subluxation du cristallin
Globe oculaire allongé
Décollement de la rétine
Myopie
<b>Anomalies cardiovasculaires</b>
Dilatation de l'aorte initiale
Dissection aortique
Insuffisance aortique
Prolapsus tricuspide
Insuffisance mitrale
Dilatation de l'anneau mitral
Endocardite
Prolapsus valvulaire mitral
Arythmies
<b>Anomalies pulmonaires</b>
Pneumothorax spontané
Bulles d'emphysème apical
<b>Anomalies cutanées</b>
Vergetures (sans autre cause évidente)
Hernie sur cicatrice
Hernie inguinale
<b>Anomalies du système nerveux central</b>
Méningocèle pelvien antérieur
Ectasie durale
Troubles neuropsychiques (troubles de l'apprentissage, hyperactivité, troubles de l'attention)

Les manifestations sont classées suivant leur spécificité. Celles qui figurent en gras, considérées comme les plus spécifiques, constituent les critères majeurs.

réunion internationale d'experts a établi, en 1986, une liste de critères diagnostiques avec individualisation de critères majeurs (tableau II).

***En l'absence de maladie de Marfan typique chez un parent proche, le diagnostic ne peut être retenu que s'il existe une atteinte squelettique, une atteinte cardiovasculaire et une atteinte d'un autre appareil, avec au moins un critère majeur. S'il existe une maladie de Marfan chez un parent proche, le diagnostic ne requiert que la présence d'une atteinte squelettique et d'une atteinte d'un autre appareil<sup>[2]</sup>.***

● **Physiopathologie**

Une liaison génétique a été clairement établie entre plusieurs familles de maladie de Marfan et un des gènes des fibrillines (famille de glycoprotéines associées à l'élastine) situé sur le chromosome 15<sup>[7]</sup>. Dans ce gène (FBN1), plusieurs mutations ont été caractérisées. Toutefois, les mutations de FBN1 ne sont pas constamment retrouvées au cours de la maladie de Marfan. Par ailleurs, elles peuvent être également observées au cours de syndromes apparentés de pronostic différent (anévrisme aortique familial ou ectopia lentis). La traduction biochimique de ces mutations est variable avec des modifications de la synthèse, de la sécrétion, de l'incorporation de la fibrilline dans le milieu extracellulaire ou avec fibrilline apparemment normale<sup>[7]</sup>. Les progrès considérables de la génétique moléculaire devraient permettre, dans les prochaines années, d'affiner la corrélation entre phénotype, génotype et anomalies biochimiques, de dépister les sujets asymptomatiques, et de proposer un conseil génétique.

● **Traitement**

**L'utilité d'un traitement bêtabloquant dans la prévention des complications aortiques, principale cause de décès, est démontrée, depuis la publication récente d'une étude randomisée comprenant 70 malades présentant une maladie de Marfan, avec une dilatation minime à modérée de l'aorte ascendante<sup>[10]</sup>.** La progression du diamètre mesuré/diamètre théorique et le nombre d'événements cliniques (décès, insuffisance cardiaque ou aortique, dissection aortique ou chirurgie cardiovasculaire) étaient moins importants dans le groupe traité. Le mode d'action des bêtabloquants semble plus complexe que la seule réduction de la pression artérielle. Aussi, cette étude incite à débiter très précocement l'administration d'un traitement bêtabloquant au long cours. Une surveillance est indispensable, par échographie, scanner et/ou IRM. Étant donnée la corrélation entre le risque d'insuffisance aortique ou de dissection aortique et la taille de la racine de l'aorte, **un geste chirurgical préventif est actuellement proposé chez les malades dont le diamètre initial aortique dépasse 60 mm, voire 55 mm.** Ce geste associe un remplacement valvulaire aortique et un remplacement prothétique de l'aorte ascendante. La chirurgie de l'insuffisance mitrale fait actuellement plus volontiers appel à une réparation par plastie plutôt qu'au remplacement prothétique.

Le danger maternel de la grossesse dépend surtout de l'importance des manifestations cardiovasculaires avant le début de celle-ci<sup>[5]</sup>. Si la dilatation aortique ne dépasse pas 40 mm et l'atteinte cardiaque est minime, le risque est limité, mais jamais nul. Ailleurs, il existe un risque de dissection justifiant une surveillance étroite par échographie transœsophagienne, un traitement chirurgical en début de grossesse si l'anneau aortique dépasse 55 mm, l'utilisation prophylactique de bêtabloquants (métoprolol, aténolol) avec anticipation de leurs effets secondaires sur l'enfant (retard de croissance, bradycardie, hypoglycémie,

hyperbilirubinémie...), et la pratique systématique d’une césarienne avant le début du travail [5].

En tout état de cause, il est nécessaire d’interdire toute activité sportive et de pratiquer une prophylaxie de l’endocardite bactérienne en cas d’insuffisance valvulaire.

CUTIS LAXA

Le cutis laxa généralisé est une affection exceptionnelle, le plus souvent congénitale, parfois acquise, caractérisée par un aspect dermatologique particulier, et la possibilité de nombreuses lésions viscérales. Il en existe de nombreuses formes [9] dont la classification est résumée dans le tableau III.

● Manifestations dermatologiques

La peau, trop grande pour le revêtement cutané, forme de nombreux plis flasques, mobiles sur les plans profonds, donnant un aspect de sénilité précoce. Ces plis sont particulièrement nets sur le visage, le cou, les épaules, le tronc, la racine des membres. L’épaisseur cutanée est normale, la peau reste douce au palper mais a perdu complètement son élasticité, avec un pli cutané anormalement grand et persistant très longtemps. Ces modifications cutanées très disgracieuses sont mal tolérées par les malades qui paraissent prématurément vieillies.

● Manifestations pulmonaires

L’atteinte pulmonaire est la plus fréquente, surtout à type d’emphysème panlobulaire précoce et évolutif, avec risque de retentissement cardiaque et de décès précoce. Plus rarement, sont observés des pneumothorax, une trachéobronchomégalie, des bronchectasies, une fibrose interstitielle ou des infections bronchiques chroniques.

Tableau III. – Classification des cutis laxa.

Cutis laxa héréditaires

- Cutis laxa autosomique dominant
- Cutis laxa autosomique récessif type I
- Cutis laxa autosomique récessif type II :
  - hyperlaxité articulaire
  - retard du développement
- Geroderma osteodysplastica :
  - hyperlaxité articulaire
  - os wormiens
  - ostéoporose
- Syndrome de de Barys :
  - retard mental
  - opacités cornéennes
- Syndrome de la corne occipitale lié à l’X :
  - anciennement syndrome d’Ehlers-Danlos type IX
- Blepharochalasis

Cutis laxa acquis

- Élastolyse primaire généralisée
- Élastolyse généralisée après éruption cutanée
- Élastolyse généralisée avec amylose

Pseudocutis laxa accompagnant des maladies héréditaires du tissu conjonctif

- Syndrome d’Ehlers-Danlos
- Pseudoxanthome élastique

Le dosage sanguin d’alpha-1-antitrypsine est normal ou élevé.

● Manifestations cardiovasculaires

Elles sont soit secondaires à l’atteinte pulmonaire, aboutissant à un cœur pulmonaire chronique, soit liées à une atteinte du tissu élastique artériel, localisée principalement sur l’aorte et l’artère pulmonaire. Sont surtout observées : des sténoses artérielles pulmonaires ou des ectasies aortiques pouvant éventuellement se rompre. Des communications interventriculaires ont été également rapportées.

● Manifestations digestives

Elles ne mettent généralement pas en jeu le pronostic vital et témoignent de la diffusion de l’atteinte du tissu élastique. Elles sont responsables essentiellement de diverticuloses sur tout le tube digestif, le plus souvent asymptomatiques en dehors d’hémorragies, mais aussi de hernies diaphragmatiques, d’ulcères gastriques, de sténoses du pylore, de prolapsus rectaux, d’anomalies de positionnement colique. Le tube digestif est parfois engagé dans des hernies pariétales.

● Autres manifestations

Des diverticules vésicaux, une hydronéphrose par sténose de la jonction vésico-urétérale, des prolapsus génitaux, une hyperlaxité articulaire, une luxation congénitale de hanche, une rupture du tendon rotulien, un palais ogival, un ectropion bilatéral, peuvent être occasionnellement associés aux autres manifestations cliniques du cutis laxa.

Les dépressions, fréquentes, sont liées à un aspect physique difficile à assumer psychologiquement.

● Anatomopathologie

Quel que soit l’organe prélevé, il existe une diminution des fibres élastiques. Dans la peau, le réseau élastique, absent du derme superficiel, persiste sous la forme de quelques amas de fibres épaisses et granuleuses dans le derme profond. Les études ultrastructurales confirment la raréfaction du tissu élastique avec des anomalies variées de l’élastine et/ou des microfibrilles. Le collagène est normal ou altéré avec une irrégularité du diamètre de ses fibres.

● Génétique-physiopathologie

Les cutis laxa héréditaires sont transmis sur un mode autosomique dominant, autosomique récessif ou récessif lié à l’X (tableau III). Les lésions viscérales sont plus fréquentes et graves dans les formes autosomiques récessives. Le blépharochalasis est une forme localisée d’apparition tardive, à partir de l’adolescence, caractérisée par une ptose des paupières supérieures, avec raréfaction des fibres élastiques. L’association de cette ptose à un dédoublement de la lèvre supérieure définit le syndrome d’Ascher.

Les cutis laxa acquis peuvent être soit primitifs, soit secondaires. Les formes secondaires apparaissent à la suite d’une dermatose, le plus souvent aiguë (érythémateuse, urticarienne,

vésiculeuse, bulleuse, nodulaire...), ou sont en rapport avec une amylose éventuellement associée à un myélome, avec infiltration cutanée par la substance amyloïde.

Plusieurs hypothèses ont été émises quant à la physiopathologie de ces maladies, aucune n’ayant reçu de confirmation : défaut de synthèse de l’élastine, anomalies enzymatiques avec augmentation de l’activité élastasique tissulaire ou hypothèse immunologique, notamment pour les formes secondaires.

● Traitement

Il n’y a pas de traitement médical des cutis laxa en dehors des traitements symptomatiques. La chirurgie plastique est souvent pratiquée du fait de la bonne cicatrisation, de l’absence de fragilité cutanée ou d’anomalie de l’hémostase. Les résultats, souvent satisfaisants au début, ne sont pas très durables, d’où la nécessité d’interventions correctrices itératives.

OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE

C’est une ostéopathie génétiquement déterminée, en rapport avec des anomalies du collagène de type I de l’os. Ces anomalies sont très diverses d’une famille à l’autre, sans relation évidente avec l’aspect phénotypique [11].

● Manifestations osseuses

L’ostéoporose domine la symptomatologie clinique, avec une fragilité osseuse exposant à des fractures quasispontanées. Radiologiquement, il existe une hypertransparence diffuse du squelette, avec corticales minces et parfois gracilité des os. Les vertèbres sont volontiers aplaties ou biconcaves. Suivant le type d’ostéogenèse imparfaite, les fractures sont plus ou moins précoces, pouvant exister dès la naissance, survenir lors de la marche ou plus tardivement. Elles se consolident habituellement de manière satisfaisante, avec parfois un cal très volumineux. Les déformations osseuses sont surtout observées dans les formes sévères en rapport avec des fractures multiples et une malléabilité excessive des os : incurvation externe des fémurs, incurvation antérieure des tibias (en lame de sabre), tronc court par platyspondylie, saillie sternale, scoliose...

Un défaut d’activité ostéogène du périoste peut être à l’origine d’os minces et graciles, avec notamment un aspect filiforme du péroné. Le défaut de croissance en longueur explique la petite taille des sujets avec de nombreuses lignes transversales des os. Dans la forme précoce, l’ossification de la voûte crânienne peut être défectueuse, avec un aspect en mosaïque des os wormiens. Le bilan phosphocalcique est habituellement normal. Les phosphatases alcalines peuvent être élevées.

● Autres manifestations cliniques

La teinte bleu ardoisé des sclérotiques, caractéristique, est liée à la minceur de la sclère sur une choroïde noire (fig 7).





7 Sclérotiques bleues chez un malade ayant une ostéogénèse imparfaite de type I.

Dans un tiers des cas il existe une **surdité**, s'installant généralement entre 20 et 30 ans, en rapport avec des lésions de l'oreille moyenne proches de l'otospongiose, pouvant être améliorée chirurgicalement.

D'autres manifestations témoignent de la diffusion de l'atteinte collagénique : **hyperlaxité** et **fragilité ligamentaire**, **fragilité des dents** par anomalies de la dentine, **peau fine** avec ecchymoses fréquentes, hernies...

### ● Hétérogénéité de l'ostéogénèse imparfaite

L'ostéogénèse imparfaite est hétérogène, avec quatre formes principales.

Le **type I**, le plus classique, correspond à la **maladie de Lobstein**, de transmission autosomique dominante. Les sujets atteints ont une taille normale ou subnormale, avec peu ou pas de déformation des os. La fragilité osseuse est tardive, ne se manifestant qu'après le début de la marche. Les sclérotiques sont bleues. Il existe volontiers une surdité et une hypermobilité articulaire modérée. Un sous-groupe est caractérisé par une dentinogénèse imparfaite.

Le **type II**, léthal, est de transmission autosomique dominante, ou plus rarement récessive. La majorité des enfants atteints sont mort-nés ou meurent dans les semaines qui suivent la naissance. Ils ont de multiples fractures et déformations, avec absence presque complète d'ossification de la voûte crânienne et sclérotiques bleues.

Le **type III**, progressif et déformant, est également de transmission autosomique dominante, ou plus rarement récessive. La mortalité infantile est élevée, avec de multiples fractures souvent présentes dès la naissance, des déformations osseuses progressives,

une cyphoscoliose et une taille petite à l'âge adulte chez les survivants. Les sclérotiques sont blanches, la surdité rare, la dentinogénèse imparfaite commune.

Le **type IV**, de transmission autosomique dominante, ressemble au type I, avec des sclérotiques blanches et la possibilité de déformations très progressives, avec taille plus ou moins petite.

- ✓ Diminution de la production de collagène de type I dans le type I.
- ✓ Mutations ponctuelles des deux chaînes de collagène dans les autres types.

### ● Traitement

Il n'y a pas de traitement curatif de l'ostéogénèse imparfaite. L'efficacité des traitements classiques de l'ostéoporose n'est pas démontrée (œstrogènes, androgènes, anabolisants de synthèse, fluorure de sodium...). Un traitement chirurgical des fractures est parfois nécessaire, avec nécessité de réduire le temps d'immobilisation au minimum indispensable. Tous les traitements favorisant l'ostéoporose, telle l'héparinothérapie, sont à éviter au long cours.

Camille Francès : Professeur des Universités,  
service de médecine interne 2, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Francès. Maladies héréditaires du collagène et du tissu élastique.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0430, 1998, 7 p

## RÉFÉRENCES

[1] Beighton P. The Ehlers-Danlos syndromes (5<sup>th</sup> ed). In : McKusick VA ed. Heritable disorders of connective tissue (5<sup>th</sup> ed). Saint Louis : Mosby-Year Book, 1993 : 189-251

[2] Beighton P, Paepe (de) A, Danks D et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988 ; 29 : 581-594

[3] Beylot C, Bioulac-Sage P, Doutre MS, Vendeaud-Busquet M. Les dysplasies héréditaires du tissu conjonctif. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Dermatologie, 12-660-A-10, 4-1988 : 1-21

[4] Christiano AM, Lebowitz MG, Boyd CD, Uitto J. Workshop on pseudoxanthoma elasticum: molecular biology and pathology of the elastic fibers. Jefferson Medical College, Philadelphia, Pennsylvania, June 10, 1992. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 660-663

[5] Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, Mehra A. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 117-122

[6] Lebowitz MG, Halperin J, Phelps RG. Occult pseudoxanthoma elasticum in patients with premature cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1237-1239

[7] Milewicz DM, Pyeritz RE, Crawford ES, Byers PH. Marfan syndrome : defective synthesis, secretion and extracellular matrix formation of fibrillin by cultured dermal fibroblasts. *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 79-86

[8] Pyeritz RE, Francke U. The second international symposium on the Marfan Syndrome. *Am J Med Genet* 1993 ; 47 : 127-135

[9] Pope FM. Cutis laxa (5<sup>th</sup> ed). In : McKusick VA ed. Heritable disorders of connective tissue (5<sup>th</sup> ed). Saint Louis : Mosby-Year Book, 1993 : 253-279

[10] Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1335-1341

[11] Tsipouras P. Osteogenesis imperfecta (5<sup>th</sup> ed). In : McKusick VA ed. Heritable disorders of connective tissue (5<sup>th</sup> ed). Saint Louis : Mosby-Year Book, 1993 : 281-314

[12] Viljoen D. Pseudoxanthoma elasticum (5<sup>th</sup> ed). In : McKusick VA ed. Heritable disorders of connective tissue (5<sup>th</sup> ed). Saint Louis : Mosby-Year Book, 1993 : 335-336



# CÉPHALÉES ESSENTIELLES BÉNIGNES

H MASSIOU

6-0510

La céphalée est un symptôme extrêmement fréquent ; on estime qu'elle motive plus de 2 % des consultations de médecine générale. Il importe avant tout de distinguer les céphalées essentielles bénignes, de loin les plus fréquentes, des céphalées symptomatiques. Le profil évolutif de la céphalée est l'élément capital du diagnostic étiologique, qui repose donc sur l'interrogatoire du patient.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Une céphalée récente, d'installation brutale ou rapidement progressive, impose la pratique d'explorations complémentaires en urgence, à la recherche d'une pathologie neurologique organique (tableau I). En revanche, les céphalées chroniques qui évoluent par crises et les céphalées permanentes sont dans la grande majorité des cas des céphalées dites « essentielles bénignes ». L'examen neurologique, l'examen du fond d'œil et l'auscultation craniocervicale sont par définition normaux dans les céphalées essentielles bénignes, et les examens complémentaires inutiles lorsque le tableau clinique est typique.

## MIGRAINE

### ● Épidémiologie

La migraine est une affection très répandue : elle touche environ 12 % des adultes et prédomine nettement chez les femmes, qui sont atteintes deux à trois fois plus souvent que les hommes<sup>[5]</sup>. La migraine débute tôt dans l'existence, avant 40 ans dans 90 % des cas, et des cas très précoces, dès l'âge de 1 an, ont été rapportés. On évalue à 5 % le pourcentage d'enfants migraineux ; les garçons et

les filles sont touchés dans la même proportion jusqu'à l'âge de 12 ans, puis on observe une augmentation rapide du nombre de cas de migraine chez les filles aux alentours de la puberté, ce qui aboutit à la nette prépondérance féminine à l'âge adulte. Une chute nette de la prévalence s'observe après 60 ans.

### ● Clinique

Il existe plusieurs types de crises migraineuses ; les plus fréquentes sont la migraine sans aura (autrefois appelée migraine commune) et la migraine avec aura (migraine accompagnée, migraine ophtalmique).

#### Migraine sans aura

C'est la plus fréquente des migraines. L'International Headache Society (IHS) en donne une définition précise<sup>[4]</sup>, maintenant utilisée dans tous les travaux concernant cette affection (tableau II). La crise est souvent annoncée par des prodromes : troubles de l'humeur, asthénie, somnolence, sensation de faim, constipation. La céphalée atteint son maximum en quelques heures ; elle peut débiter à n'importe quel moment de la journée, et il n'est pas rare que le malade se réveille avec. Elle

peut se terminer avec le sommeil, ou se prolonger sur plusieurs jours. Elle est souvent pulsatile, classiquement unilatérale (hémicranie), mais peut être bilatérale. D'intensité variable, souvent sévère, elle gêne ou oblige à cesser l'activité quotidienne. Elle est aggravée par les efforts, la lumière, le bruit, et soulagée par le repos, le calme et l'obscurité. Elle s'accompagne généralement de nausées et vomissements, qui font parfois parler à tort de « crise de foie », de photophobie, phonophobie, osmophobie, d'une asthénie extrême, de troubles de l'humeur. On observe souvent une pâleur du visage, une saillie anormale des vaisseaux temporaux superficiels, plus rarement une obstruction ou un écoulement nasal, une hyperlacrimation.

#### Migraine avec aura

La céphalée y est précédée ou plus rarement accompagnée d'une « aura », qui est un dysfonctionnement neurologique focal transitoire. L'extension progressive de l'aura en 5 à 60 minutes, ce que l'on appelle la « marche migraineuse », est quasiment pathognomonique de l'affection. Elle est bien différente de l'extension en quelques secondes de l'aura épileptique, et de l'installation brutale des déficits neurologiques lors des accidents vasculaires cérébraux. Les auras les plus fréquentes sont visuelles et intéressent toujours les deux yeux. Les deux principales manifestations en sont le scotome scintillant, point lumineux et scintillant s'étendant par un de ses côtés vers la périphérie du champ visuel et laissant place au scotome, et les phosphènes, qui sont des taches, zigzags, éclairs, brillants ou colorés. Plus rares sont les phénomènes purement déficitaires, comme l'hémianopsie latérale homonyme, ou les troubles de la perception visuelle, tels que les métamorphopsies de l'enfant. Les auras sensitives font généralement suite à une aura visuelle ; il s'agit le plus souvent de paresthésies unilatérales de distribution cheiro-orale. Les troubles du langage et l'hémi-parésie sont encore plus rares. La céphalée s'installe généralement lors de la décroissance de l'aura. Lorsqu'elle est unilatérale, elle siège le plus souvent du côté opposé à l'aura. Elle est souvent plus courte que dans la migraine sans aura

Tableau I. – Céphalées symptomatiques d'urgences neurologiques.

<b>Céphalées d'installation brusque récente</b>
Hémorragie méningée
Accident vasculaire cérébral
Dissection des troncs supra-aortiques
Encéphalopathie hypertensive
<b>Céphalées d'installation rapidement progressive</b>
Hypertension intracrânienne (tumeur, abcès, hématome sous-dural, thrombose veineuse cérébrale, hypertension intracrânienne bénigne)
Méningite
Artérite temporale

Tableau II. – Critères diagnostiques de la migraine sans aura selon l'International Headache Society.

- A. Au moins cinq crises répondant aux critères B-D
- B. Crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (sans traitement)
- C. Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :
  - unilatéralité
  - pulsatilité
  - intensité modérée ou sévère
  - aggravation par les activités physiques de routine, telles que montée ou descente des escaliers
- D. Durant les céphalées, au moins l'un des critères suivants :
  - nausées et/ou vomissements
  - photophobie et phonophobie

et les nausées y sont moins fréquentes. La céphalée peut être absente et on parle alors d’« aura isolée ».

**Variétés rares de migraine**

Elles posent des difficultés diagnostiques et nécessitent, contrairement aux formes précédentes, la pratique d’explorations : imagerie par résonance magnétique (IRM) ou scanner, électroencéphalogramme (EEG), ponction lombaire selon les cas.

Dans la migraine basilaire, l’aura comporte, de façon diversement associée, des troubles visuels et sensitifs bilatéraux, des vertiges, une ataxie, une dysarthrie, une diplopie, des troubles de la vigilance.

La migraine hémiplégique familiale est une forme rare, transmise selon un mode autosomal dominant, dont l’aura comporte une hémiparésie ou une hémiplégie.

La migraine ophtalmoplégique, également très rare, débute presque toujours dans l’enfance. La céphalée y est suivie d’une paralysie unilatérale d’un ou plusieurs nerfs oculomoteurs, qui régresse en quelques jours à quelques semaines. C’est un diagnostic d’élimination, et **une paralysie douloureuse du III doit faire rechercher avant tout un anévrisme de la terminaison de la carotide interne**.

**Complications de la migraine**

L’état de mal migraineux est la persistance d’une céphalée qui a, au départ, les caractères d’une migraine et se transforme, au fil des jours, en céphalée chronique, presque toujours associée à un abus des médicaments de crise et à un état anxieux ou dépressif.

L’infarctus migraineux : on le rencontre exceptionnellement lors d’une crise de migraine avec aura ; les symptômes de l’aura ne sont pas réversibles et un infarctus est confirmé par la neuro-imagerie. Une étiologie migraineuse ne peut être retenue qu’une fois éliminées toutes les autres causes d’accident ischémique cérébral. Le bilan doit être complet et comporter une artériographie cérébrale, un bilan d’hémostase, un bilan inflammatoire et immunologique, une échographie cardiaque avec sonde transœsophagienne.

**Migraines symptomatiques**

Des crises migraineuses peuvent parfois être symptomatiques d’une lésion cérébrale, en particulier d’une malformation vasculaire. Lorsqu’elles surviennent toujours strictement du même côté et surtout lorsqu’existent des atypies sémiologiques ou des signes neurologiques d’examen, la poursuite des investigations est nécessaire. Une symptomatologie migraineuse peut aussi s’observer dans des maladies générales telles que le lupus, le syndrome des antiphospholipides, le cadasil, les thrombocythémies, les cytopathies mitochondriales.

**Migraine de l’enfant**

Elle diffère peu de celle de l’adulte. La céphalée est souvent frontale, les vomissements et les douleurs abdominales volontiers au premier plan. Le sommeil

est presque toujours réparateur. Les auras visuelles extraordinaires à type de micropsie, d’inversion d’image ne sont pas rares. Certains phénomènes récurrents observés chez l’enfant, tels que des douleurs abdominales, des vomissements cycliques, des vertiges aigus récidivants, sont considérés comme des « équivalents migraineux ». Il faut se garder de porter trop vite ce diagnostic et réaliser les examens complémentaires nécessaires pour éliminer une lésion organique<sup>[7]</sup>.

● **Migraine et vie quotidienne**

**Facteurs déclenchants des crises**

Leur liste est longue : facteurs psychologiques, aliments (chocolat, alcool...), modifications du rythme de vie (week-end, grasse matinée...), repas sautés, bruit, lumière, effort physique, odeurs... Il ne faut pas confondre la maladie et ses facteurs déclenchants : la migraine n’est pas plus une maladie psychologique parce que les crises surviennent après une contrariété qu’elle n’est une maladie digestive parce que le chocolat déclenche les crises. Il est rare qu’un patient identifie un facteur déclenchant unique, et la crise peut aussi survenir de façon totalement imprévisible.

**Profil évolutif de la migraine**

La migraine est une maladie capricieuse ; les crises sont variables d’un patient à l’autre, et chez un même patient, d’une période de la vie à l’autre. La fréquence moyenne des crises est de une à deux par mois, mais la variabilité est extrême entre les patients qui n’ont que quelques crises dans leur vie et ceux qui en ont plus de dix par mois.

**Migraine et vie hormonale de la femme**

La vie hormonale de la femme a une influence importante sur le cours de la maladie migraineuse. La prépondérance féminine de la migraine n’apparaît qu’après la puberté, période durant laquelle 20 % des migraineuses voient débiter leur maladie. Cinquante pour cent des femmes établissent un lien entre leurs migraines et leurs règles, et 5 % des migraineuses présentent uniquement des crises menstruelles. Durant la grossesse, la migraine s’améliore ou disparaît chez près de 70 % des femmes ; elle peut néanmoins rester inchangée ou s’aggraver. Contrairement à une idée reçue, la migraine ne disparaît pas toujours à la ménopause et elle a même tendance à s’aggraver transitoirement lors de l’installation de celle-ci. La contraception orale peut modifier l’évolution de la maladie migraineuse, dans le sens d’une aggravation ou d’une amélioration, ou la laisser inchangée. En cas d’apparition des migraines sous pilule, l’arrêt des contraceptifs n’apporte pas toujours une amélioration immédiate des crises et, dans certains cas, la maladie migraineuse continue d’évoluer pour elle-même. Plusieurs études récentes ont montré que la migraine représente un facteur de risque d’accident ischémique cérébral chez les femmes de moins de 45 ans<sup>[9]</sup>. Néanmoins, le risque absolu reste extrêmement faible : il est d’environ 6/100 000 par an chez les non-migraineuses et de 19/100 000 chez les migraineuses. Le risque est un

peu plus élevé en cas de migraine avec aura et augmente avec le tabac et les contraceptifs oraux, d’autant plus que leur contenu en œstrogène est élevé. **La migraine ne représente pas une contre-indication à la contraception orale, sous réserve de quelques règles de prudence** : une migraineuse sous œstroprogestatifs ne devrait pas fumer ; chez les femmes souffrant de migraines, il faut préférer les pilules faiblement dosées en œstrogènes ; une aggravation importante des migraines sous pilule nécessite d’interrompre celle-ci, surtout s’il s’agit de crises avec aura.

● **Physiopathologie**

La physiopathologie de la migraine reste encore mal connue. Selon les hypothèses actuelles, le cerveau migraineux serait caractérisé par des anomalies des fonctions corticales et hypothalamiques de régulation de la douleur et du tonus vasculaire. Chez ces sujets porteurs d’un « seuil migraineux » bas, un certain nombre de facteurs peuvent déclencher la crise : stimuli externes (stress, aliments, émotions, lumières vives, odeurs) ou internes (variations hormonales chez la femme...). Durant l’aura migraineuse, existe une diminution régionale du débit sanguin cérébral. La zone d’hypoperfusion progresse des régions postérieures vers l’avant, à la vitesse de 2 mm/min, et est contemporaine d’anomalies métaboliques. Cette progression est superposable à la marche migraineuse et s’expliquerait par un phénomène de dépression corticale propagée, qui cependant n’a été mis en évidence pour l’instant que chez l’animal, après stimulation du cortex. Un modèle animal de la céphalée migraineuse a été proposé par Moskowitz<sup>[1]</sup> : la stimulation antidromique des fibres du trijumeau qui innervent les vaisseaux méningés entraîne la libération de neuropeptides : substance P, *calcitonine-gene-related peptide* (CGRP) et neurokinine A. Il en résulte une inflammation neurogène de la dure-mère, avec vasodilatation, extravasation de protéines plasmatiques, dégranulation mastocytaire. Les fibres sensitives afférentes sont alors stimulées en retour dans le sens orthodromique et véhiculent l’influx vers les noyaux hypothalamiques et thalamiques et vers le cortex, ce qui rend compte des nausées, des vomissements et de la douleur. Durant la crise migraineuse, on a retrouvé chez l’homme une élévation du taux plasmatique de CGRP dans le sang veineux jugulaire du côté de la céphalée<sup>[2]</sup>.

Des récepteurs de la sérotonine 5 HT1 sont localisés sur les terminaisons du trijumeau et sur les artères cérébrales. Le sumatriptan, l’ergotamine, agonistes de ces récepteurs, sont des médicaments de la crise migraineuse ; ils sont vasoconstricteurs et bloquent l’inflammation neurogène de la dure-mère chez l’animal. Le système nerveux central est également riche en récepteurs sérotoninergiques, en particulier dans les structures du contrôle endogène de la douleur. Les récepteurs 5 HT<sub>1</sub> sont à ce niveau principalement inhibiteurs et les 5 HT<sub>2</sub> excitateurs ; certains traitements de fond antimigraineux sont des antagonistes des récepteurs 5 HT<sub>2</sub>.

Diverses anomalies ont été mises en évidence chez les migraineux : une diminution de la

concentration de magnésium cérébral, une élévation de certains acides aminés excitateurs, une hyperactivité catécholaminergique centrale, une formation excessive d’oxyde nitrique (NO), molécule susceptible de déclencher des crises migraineuses.

Le caractère familial de la migraine est bien connu. Les bases génétiques des variétés habituelles de migraine sont en cours d’exploration. Dans une forme rare de migraine, la migraine hémiplégique familiale, la moitié des familles atteintes ont une anomalie d’un gène du chromosome 19<sup>[6]</sup>, qui code pour un canal calcique<sup>[8]</sup>.

● **Approche thérapeutique**

Avant de lui prescrire un traitement, il est indispensable d’expliquer au patient que la migraine est une maladie à part entière, qu’il n’a pas une tumeur cérébrale, un problème vasculaire ou une « maladie de foie », et qu’il est inutile de pratiquer des examens complémentaires. **Tout en étant rassurant, il faut montrer que l’on prend en compte le caractère invalidant de sa maladie.** Les principaux facteurs déclenchants des crises seront rappelés, afin de les éliminer lorsque c’est possible. La différence entre le traitement de crise et le traitement de fond sera soulignée.

**Traitement de crise**

Quelques gestes simples peuvent aider à soulager la céphalée : application de froid ou de chaleur sur le crâne, pression sur la tempe, repos à l’abri du bruit et de la lumière, prise de thé ou de café. Quatre groupes de substances ont une efficacité démontrée dans le traitement de la crise migraineuse (tableau

Tableau III. – Médicaments de la crise migraineuse.
<b>Antalgiques</b> Aspirine Phénacétine (contenue dans de nombreuses spécialités) Dextropropoxyphène (contenu dans de nombreuses spécialités) Noramidopyrine (contenue dans de nombreuses spécialités dont Optalidon®) Paracétamol (contenu dans de nombreuses spécialités)  <b>Anti-inflammatoires</b> Ibuprofène (Brufen®, Nureflex®, Advil®...) Naproxène (Naprosyne®, Apranax®) Flurbiprofène (Cebutid®) Acide méfénamique (Ponstyl®) Diclofénac (Voltarène®) Indométacine (Indocid®)  <b>Dérivés de l’ergot de seigle</b> Tartrate d’ergotamine (Gynergène® caféiné : cp à 1 mg, supp à 2 mg ; Migwell® : cp à 2 mg) Dihydroergotamine (Dihydroergotamine-Sandoz® injectable IM, SC ou IV ; Diergo®.Spray nasal)  <b>Sumatriptan</b> Imigrane® : cp à 100 mg, injection SC à 6 mg
IM : intramusculaire ; SC : sous-cutanée ; IV : intraveineuse.

III). **Les antalgiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** sont des médicaments de première intention. Des anti-inflammatoires différents méritent d’être utilisés sur des crises successives car il n’y a pas d’efficacité croisée entre eux. En cas d’échec de ces traitements, on a recours

aux **antimigraineux dits « •spécifiques »** que sont les dérivés ergotés et le sumatriptan. Ces substances sont vasoconstrictrices, et il est nécessaire de respecter les contre-indications cardiovasculaires en rapport avec cette propriété (coronaropathie, hypertension artérielle sévère ou mal contrôlée, artériopathie). Certains médicaments adjuvants sont susceptibles d’augmenter l’efficacité des traitements de crise : la caféine, les anxiolytiques, les antiémétiques. Chez les migraineux qui souffrent de nausées et de vomissements, la voie orale est à déconseiller au profit des voies rectale, nasale ou injectable. Les traitements doivent être pris dès le début de la crise ; au moment de l’aura, il est préférable d’utiliser de l’aspirine ou des AINS. Les prises de médicaments de crise ne doivent pas être trop fréquentes, en raison de la toxicité propre des substances et surtout du risque d’accoutumance et d’apparition d’une céphalée chronique avec abus médicamenteux.

**Traitement de fond**

Il a pour objectif la réduction de la fréquence des crises. **Il est généralement proposé aux patients qui souffrent d’au moins deux crises par mois.** Son indication dépend aussi de la réponse aux traitements des crises, de la durée et de l’intensité de celles-ci, de leur retentissement sur la qualité de vie et du risque éventuel d’abus d’antalgiques. Les médicaments de fond majeurs, dont l’efficacité a été démontrée dans au moins deux essais contrôlés contre placebo sont : certains bêtabloquants, le pizotifène (Sanmigran®), le méthysergide (Désernil-Sandoz®), l’oxétorone (Nocertone®), la

Tableau IV. – Traitements antimigraineux de fond majeurs.			
	Posologie par jour	Effets secondaires	Contre-indications
<b>Bêtabloquants</b> Propranolol (Avlocardyl®) Métoprolol (Lopressor®, Seloken®) Timolol (Timacor®) Aténolol (Ténormine®)  Nadolol (Corgard®)	40-240 mg 100-200 mg 10-20 mg 100 mg  80-240 mg	Fréquents : asthénie, mauvaise tolérance à l’effort  Rares : insomnie, cauchemars, impuissance, dépression	Asthme, insuffisance cardiaque, bloc auriculoventriculaire, bradycardie, syndrome de Raynaud NB : possibilité d’aggravation des migraines avec aura. Potentialisation de l’effet vasoconstricteur du tartrate d’ergotamine
Pizotifène (Sanmigran®)	2 mg (3 cp) en une prise le soir	Somnolence, prise de poids	Glaucome, adénome prostatique
Oxétorone (Nocertone®)	120-180 mg (2-3 cp) en une prise le soir	Fréquents : somnolence Rares : diarrhée nécessitant l’arrêt du traitement	
Méthysergide (Désernil-Sandoz®)	4-6 mg (2-3 cp).  Arrêt nécessaire 1 mois tous les 6 mois	Fréquents : nausées, vertiges, insomnie Rares : ergotisme, fibrose rétropéritonéale	Hypertension artérielle, insuffisance coronarienne, artériopathies, ulcère gastrique, insuffisance hépatique et rénale
Flunarizine (Sibélium®)	10 mg (1 cp) le soir, pas plus de 6 mois d’affilée	Fréquents : somnolence, prise de poids Rares : dépression, syndrome extrapyramidal	Syndrome dépressif, syndrome extrapyramidal
Amitriptyline (Laroxyl®, Élavil®)	20-50 mg le soir	Sécheresse de la bouche, somnolence, prise de poids	Glaucome, adénome prostatique
<b>AINS</b> Ex : naproxène (Naprosyne®, Apranax®)	1 100 mg	Troubles digestifs, ulcère, baisse d’efficacité du stérilet	Ulcère digestif, stérilet
Valproate de sodium (Dépakine®)	500-1 000 mg	Nausées, prise de poids somnolence, tremblements, alopecie, atteinte hépatique	Pathologies hépatiques



flunarizine (Sibélium®), l’amitriptyline (Laroxyl®, Élavil®), les AINS et le valproate de sodium (Dépakine®). Leur posologie, leurs effets secondaires et contre-indications sont résumés dans le tableau IV. D’autres substances peuvent aussi être utilisées en traitement de fond : la dihydroergotamine, l’aspirine, l’indoramine (Vidora®), le vérapamil (Isoptine®). Un traitement de fond est jugé efficace lorsqu’il permet de réduire la fréquence des crises d’au moins 50 %, ce qu’il faut expliquer au patient qui pense souvent que ses crises vont complètement disparaître. Aucun essai contrôlé n’ayant démontré la supériorité d’un de ces médicaments par rapport à l’autre, le choix du premier traitement à essayer repose sur plusieurs éléments : les effets secondaires et les contre-indications de la substance, les éventuelles pathologies associées du patient et le type des crises migraineuses. Par exemple, la femme jeune préférera éviter les traitements qui font prendre du poids, le sujet sportif les bêtabloquants ; les migraines du réveil sont souvent sensibles à l’oxétorone et les migraines avec aura à l’aspirine. Dans la plupart des cas cependant, il est impossible de prédire quel médicament aura le meilleur rapport efficacité/tolérance chez un patient donné, et **il est souvent nécessaire d’essayer plusieurs traitements successivement avant de trouver le plus approprié.**

Les doses des médicaments seront toujours augmentées très lentement afin de limiter les effets secondaires fréquents chez ces patients. Si la tolérance est bonne, un traitement de fond doit être pris au moins pendant 2 à 3 mois, durant lesquels le patient tiendra un calendrier de ses crises. À la fin de cette période, en cas d’échec, un autre traitement sera mis en route. En cas de succès, la dose efficace est maintenue pendant environ 6 mois, puis diminuée très lentement afin d’essayer d’arrêter le traitement ou, au moins, de trouver la dose minimale efficace.

**Les traitements non médicamenteux :** l’acupuncture, la relaxation, les méthodes de *biofeedback* sont aussi susceptibles d’apporter une amélioration des migraines.

Cas particuliers

Chez certains patients, les crises de migraine sont strictement unilatérales et débutent toujours dans la région latérocervicale haute, avec un facteur

déclenchant positionnel. Dans ces cas très rares, les crises peuvent s’améliorer après infiltrations ou manipulations cervicales.

**La migraine cataméniale :** chez les femmes souffrant de migraines exclusivement cataméniales et dont les cycles sont réguliers, l’estradiol en gel percutané à la dose de 1,5 mg/j (Estrogel®, Estreva®) a une bonne efficacité préventive lorsqu’il est commencé 48 heures avant la date prévue de survenue de la migraine et poursuivi pendant les 7 jours suivants.

CÉPHALÉES DE TENSION

La définition qu’en donne l’IHS est purement descriptive : il s’agit de céphalées à type de pression ou de serrement, non pulsatiles, d’intensité modérée ou moyenne, le plus souvent bilatérales, ne s’aggravant pas avec l’effort physique. Les nausées, la photophobie et la phonophobie sont généralement absentes. Les céphalées de tension épisodiques, qui surviennent avec une fréquence inférieure à 15 jours par mois, touchent près de deux tiers de la population. Les céphalées de tension sont dites « chroniques » lorsqu’elles sont présentes au moins 15 jours par mois depuis plus de 6 mois ; leur prévalence est d’environ 3 %, avec une prépondérance féminine. La physiopathologie de ces céphalées reste obscure. Plusieurs mécanismes entrent certainement en jeu : un dysfonctionnement du contrôle central de la douleur, une tension excessive des muscles craniocervicaux, des troubles psychiques de nature très variable, une prédisposition génétique. **Le traitement des céphalées de tension épisodiques repose sur la relaxation, les antalgiques et les AINS.** Le traitement des céphalées de tension chroniques est souvent difficile. Il est essentiel de proscrire la prise quotidienne d’antalgiques, qui est un facteur d’aggravation. La relaxation, associée éventuellement au *biofeedback* musculaire, et de faibles doses d’amitriptyline peuvent apporter une amélioration. Lorsqu’il existe une pathologie psychiatrique bien définie, une prise en charge spécialisée est nécessaire.

Il n’est pas rare qu’un patient souffre à la fois de migraines et de céphalées de tension. Leurs traitements sont différents, et il est important de les distinguer par un interrogatoire extrêmement précis et la tenue d’un agenda des céphalées.

CÉPHALÉES LIÉES À UN ABUS D’ANTALGIQUES

Chez les patients souffrant de migraines ou de céphalées de tension, la prise trop fréquente de médicaments de crise, quelle qu’en soit la nature, peut conduire à une accoutumance responsable d’une céphalée chronique quotidienne. Cet abus d’antalgiques est loin d’être exceptionnel<sup>[10]</sup>, et il est souvent sous-estimé car le patient ne le mentionne pas spontanément. Le traitement nécessite impérativement l’arrêt des médicaments responsables, ce qui entraîne durant plusieurs jours un syndrome de sevrage avec recrudescence des céphalées, et parfois nausées et vomissements, anxiété, insomnie. Certains patients parviennent à interrompre l’abus d’antalgiques en externe, aidés par exemple par des doses modérées d’amitriptyline (30 à 50 mg) ; pour d’autres, une hospitalisation est nécessaire.

ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE

Beaucoup moins fréquente que la migraine, l’algie vasculaire de la face (AVF) a une prévalence d’environ 0,1 %. Elle touche l’homme cinq à six fois plus souvent que la femme, et débute généralement entre 20 et 30 ans. Le tableau clinique est stéréotypé : les douleurs sont strictement unilatérales à prédominance orbitaire et temporale, extrêmement sévères, évoluant par crises quotidiennes (de une à huit, en moyenne deux à trois), qui durent de 15 à 180 minutes. Les crises s’accompagnent souvent de signes homolatéraux à la douleur : injection conjonctivale, larmolement, congestion nasale, rhinorrhée, sudation de la face, myosis, ptosis, œdème de la paupière. Dans l’AVF épisodique – la plus fréquente –, les crises surviennent par salves, appelées « accès » ou « épisodes », qui durent de 2 à 8 semaines en

Tableau V. – Traitements de l’algie vasculaire de la face (AVF).		
Traitements préventifs	Posologie moyenne par jour	Traitements de crise autorisés
AVF épisodiques		
I <sup>re</sup> intention Vérapamil (Isoptine®)	360-480 mg	Imiject® ou oxygène
Si échec Méthysergide (Désernil-Sandoz®) Tartrate d’ergotamine (Gynergène caféiné®, Migwell®) Prednisone (Cortancyl®, Solupred®) Indométacine (Indocid®)	6-12 mg 1-4 mg 40-60 mg 75-150 mg	Oxygène seulement Oxygène seulement Imiject® ou oxygène Imiject® ou oxygène
AVF chroniques		
Substance	Posologie moyenne par jour	Traitements de crise autorisés
Vérapamil (Isoptine®) Lithium (Téralithe®)	360-480 mg 500-750 mg (lithiémie < 0,9 mEq/l)	Imiject® ou oxygène Oxygène seulement

moyenne et se reproduisent une à deux fois par an. Dix pour cent environ des patients souffrent d’une forme chronique avec des crises quotidiennes, soit d’emblée, soit après quelques années de forme épisodique. Les crises peuvent être déclenchées par l’alcool. La physiopathologie de l’AVF reste totalement inconnue.

Le but essentiel du traitement est la prévention des crises durant la période de l’accès dans les formes épisodiques ou au long cours dans les formes chroniques<sup>[3]</sup>. Les médicaments de fond de l’algie vasculaire de la face et leur mode d’utilisation sont résumés dans le tableau V. **En crise, seuls deux traitements ont fait la preuve de leur efficacité :** l’inhalation d’oxygène pur à un débit de 7 L/min pendant 15 minutes et le sumatriptan en injection sous-cutanée à la dose de 6 mg (Imiject®, remboursé dans cette indication sur prescription de médicament d’exception).

HÉMICRANIE PAROXYSTIQUE CHRONIQUE

Il s’agit d’une variante rare d’algie vasculaire de la face, caractérisée par la fréquence élevée des crises (de 5 à 30 par jour), leur brièveté (de 2 à 45 minutes), la forte prédominance féminine, et la disparition totale des crises sous indométacine (Indocid®) à la dose de 75 à 150 mg/j.

AUTRES CÉPHALÉES ESSENTIELLES

Céphalées en « coup de piolet » (icepick headaches)

Ce sont des douleurs extrêmement brèves et aiguës ressenties comme des « coups de poignard ». Dans les rares cas où un traitement est rendu nécessaire par leur fréquence, l’indométacine ou le propranolol peuvent être utilisés.

Céphalées liées à la toux

Elles sont bilatérales, de survenue soudaine, durant moins d’une minute après un effort de toux. Avant d’en affirmer le caractère bénin, il importe d’éliminer une pathologie intracrânienne, en particulier les malformations de la base du crâne et les tumeurs.

Céphalées d’effort

Elles doivent également faire l’objet d’une enquête étiologique approfondie, car bien des céphalées symptomatiques peuvent s’exacerber à l’effort. Les céphalées essentielles déclenchées par l’effort peuvent, chez certains patients, être prévenues par le propranolol ou l’indométacine.

Céphalées sexuelles bénignes

Elles apparaissent soit progressivement, soit brutalement au moment de l’orgasme. Lorsque la survenue de la céphalée est très brutale, en « coup de tonnerre », il est nécessaire d’éliminer un anévrisme. Le propranolol peut être proposé préventivement si leur fréquence devient gênante.

CONCLUSION

L’interrogatoire est l’élément essentiel du diagnostic d’une céphalée. En précisant son profil évolutif, il permet de distinguer les urgences neurologiques des céphalées essentielles bénignes. Celles-ci ne nécessitent, la plupart du temps, aucun examen complémentaire. La migraine est une maladie très fréquente et invalidante, que l’on peut, dans la majorité des cas, soulager en essayant de façon successive les médicaments de crise et, le cas échéant, les traitements de fond. L’abus d’antalgiques est un problème souvent sous-estimé chez les patients souffrant de migraines ou de céphalées de tension ; il est responsable d’une céphalée chronique quotidienne, qui nécessite un sevrage parfois très pénible. L’algie vasculaire de la face est une affection extrêmement douloureuse qui relève de traitements spécifiques. Son profil évolutif caractéristique permet de l’identifier aisément.

Hélène Massiou : Ancien interne des hôpitaux de Paris, ancien chef de clinique-assistant, médecin des Hôpitaux, neurologue, service de neurologie, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : H Massiou. Céphalées essentielles bénignes. Encycl Méd Chir (Elsevier; Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0510, 1998, 5 p

RÉFÉRENCES

[1] Buzzi MG, Bonamini M, Moskowitz MA. Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia* 1995 ; 15 : 277-280

[2] Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in the cerebral circulation: relevance to headache. *Cephalalgia* 1995 ; 15 : 272-276

[3] Ekblom K. Treatment of cluster headache: clinical trials, design and results. *Cephalalgia* 1995 ; 15 (suppl) : 33-36

[4] Headache classification committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988 ; 8 (suppl 17) : 1-96

[5] Henry P, Michel P, Brochet B, Dartigue JF, Tison S, Salomon R. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia* 1992 ; 12 : 229-237

[6] Joutel A, Bousser MG, Bioussé V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosomes 19. *Nat Genet* 1993 ; 5 : 40-45

[7] Massiou H. Migraine de l’enfant. *Neuro-Psy* 1996 ; 11 : 299-304

[8] Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Eijk RV, Oefner PJ, Hoffman SM et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996 ; 87 : 543-552

[9] Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglésias S, Alperovitch A, Chedru F, D’Anglejan Chatillon J et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *Br Med J* 1995 ; 310 : 830-833

[10] Vonkorf M, Galer BS, Stang P. Chronic use of symptomatic headache medications. *Pain* 1995 ; 62 : 179-186

# DYSPAREUNIES

S MIMOUN

**S**i la douleur est qualifiée de psychogène, la patiente le vit comme une non-« validation », une non-acceptation de sa plainte.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Les dyspareunies sont des rapports sexuels douloureux difficiles. Cette plainte, essentiellement féminine, s'observe avec une fréquence notable : 4 à 28 % des femmes en souffriraient<sup>[8]</sup>. Ces douleurs sont aiguës ou chroniques. La sphère vulvovaginale est un lieu d'une sensibilité intense, tant pour le plaisir que pour la gêne ou la douleur. Quand celle-ci devient obsédante, récalcitrante, la répercussion sur le psychisme est obligatoire, et ce même si des causes organiques existent.

Nous verrons qu'il est utile de tenir compte de cet état de fait si l'on veut renforcer l'impact thérapeutique et les chances de guérison.

## DÉFINITION

Les dyspareunies sont des douleurs génitales provoquées par le rapport sexuel, le rendant ainsi difficile.

On différencie habituellement les dyspareunies primaires (qui ont toujours existé) et secondaires (qui sont survenues après une période sans douleurs).

On distingue aussi la dyspareunie superficielle (douleurs à l'entrée du vagin), qui peut parfois empêcher la pénétration vaginale et la dyspareunie profonde (douleurs au fond du vagin), qui intéresse le pelvis.

Il est difficile de connaître la réelle prévalence de ce trouble car, à notre connaissance, il n'a pas été évalué isolément, mais si l'on considère le problème de la douleur pelvienne chronique (DPC) (qui cache une dyspareunie dans près de 40 % des cas d'après notre expérience clinique), on peut mieux repérer cette prévalence. **Trente pour cent des coelioscopies et 12 % des 600 000 hystérectomies annuelles réalisées aux États-Unis concernent cette DPC**, selon Reiter cité par Dellenbach<sup>[2]</sup>. Par ailleurs, nous savons que nombre de symptômes fonctionnels féminins (asthénie, troubles du sommeil, irritabilité...) qui motivent des consultations chez le généraliste ont comme origine une plainte sexuelle non dite. Parmi celles-ci, la dyspareunie occupe une bonne place.

Un examen clinique rigoureux est indispensable pour évaluer ce symptôme. Il s'appuiera sur l'interrogatoire, l'examen clinique et quelques examens complémentaires.

Quand la plainte est chronique ou répétitive, une prise en charge sur un mode psychosomatique est hautement souhaitable, éventuellement après l'avis d'un gynécologue chirurgien « peu interventionniste » pour les dyspareunies profondes, ou d'un dermatologue connaissant bien la pathologie vulvaire pour les dyspareunies superficielles.

## INTERROGATOIRE

Patient et minutieux, il cherchera à préciser :

- le siège de la douleur :
    - vulvaire, orificiel, parfois au niveau du vestibule, d'autres fois au niveau de l'anneau hyménéal diffus ou localisé ;
    - pelvien, médian ou latéralisé ;
  - l'intensité : permettant ou non l'intromission vaginale, inhibant ou non l'orgasme ;
  - le déclenchement : par le moindre contact (même l'effleurement parfois), les mouvements, les positions ;
  - la chronologie : au début, pendant ou à la fin du rapport ;
  - la constance : persistante, intermittente ou permanente, en sachant que 15 à 25 % des femmes éprouvent quelques douleurs coïtales plusieurs fois par an, selon Paniel<sup>[8]</sup> ;
  - les facteurs déclenchants éventuels : période du cycle, stress professionnel, conjugal ou autre...
- Bien que la part des facteurs psychiques soit toujours présente et parfois même prépondérante, les causes organiques doivent toujours être recherchées, avec soin bien sûr.

## EXAMEN

- Il doit être doux, progressif et méthodique :
- palpation de l'abdomen à la recherche d'une éventuelle tuméfaction abdominale ;

- palpation des aines à la recherche d'adénopathies inguinales ;
- examen de la vulve avec minutie et délicatesse pour déployer et observer le vestibule (orifice des glandes de Bartholin), l'orifice vaginal, l'hymen et le bas vagin. Des leucorrhées peuvent exister et orienter le diagnostic.

La mise en place, quand elle est possible, d'un spéculum lubrifié simplement à l'eau, permet d'inspecter le col utérin et le vagin. L'existence de leucorrhées peut orienter le diagnostic ici aussi. Cet examen permet enfin d'observer les modifications vulvaires éventuelles, susceptibles de générer une douleur (bride de la fourchette, hymen élastique distendu mais non rompu...).

Au terme de tout ceci, nous pourrions faire le diagnostic différentiel avec le vaginisme (contraction involontaire des muscles releveurs de l'anus qui enserrant le vagin, rendant la pénétration impossible).

## CAUSES

### ● Dyspareunies superficielles

**Étiologies des dyspareunies superficielles à rechercher systématiquement**

- ✓ **Vulvovaginites infectieuses.**
- ✓ **Causes iatrogènes.**
- ✓ **Causes générales :**
  - diabète ;
  - neuropathies.
- ✓ **Carence œstrogénique.**
- ✓ **Dermatoses :**
  - lichen scléreux vulvaire ;
  - lichen plan ;
  - vestibulite ;
  - VIN (néoplasie intraépithéliale vulvaire) de grade 3 (atypies cellulaires avec deux entités cliniques : la maladie de Bowen et la papulose bowénoïde).



■ Les vulvovaginites infectieuses : elles sont en général de début brutal, s'accompagnent de prurit, de leucorrhées et de lésions dermatologiques. Les infections les plus fréquentes sont les mycoses, les trichomonases et les infections à *Gardnerella vaginalis*. Plus rarement, les *Chlamydiae* (qui génèrent peu de douleurs vulvaires habituellement) ou l'herpès. Le plus souvent, ces causes infectieuses génèrent une dyspareunie aiguë. Si ces infections se répètent, le traitement de la cause infectieuse seulement ne suffit plus et on se met dans le cadre des douleurs chroniques.

■ Les causes iatrogènes :

- les toilettes ou irrigations vaginales répétées ;
- l'utilisation intempestive de tampons périodiques en dehors des périodes de menstruations ;

- les psychotropes et les hypotenseurs (qui induisent une hyperprolactinémie, donc une sécheresse vaginale) ;

- les suites opératoires de lésions vulvovaginales.

■ Les causes générales :

- le diabète ;
- les neuropathies.

■ Les causes hormonales : elles sont représentées essentiellement par toutes les causes de carence œstrogénique, dont l'atrophie physiologique postménopausique est la plus fréquente.

■ Les rares malformations congénitales de l'hymen et du vagin.

■ Les dermatoses :

- le lichen scléreux vulvaire ;
- le lichen plan ;
- la vestibulite ;
- les VIN de grade 3 (atypies cellulaires avec deux entités cliniques : la maladie de Bowen et la papulose bowénoïde).

## ● Dyspareunies profondes

### Étiologies des dyspareunies profondes

✓ Endométriose.

✓ Infections génitales hautes aiguës ou chroniques.

✓ Kystes fonctionnels ou organiques de l'ovaire.

✓ Syndrome de Masters et Allen.

Ce sont la plupart des causes responsables des douleurs pelviennes.

- L'endométriose : elle est diagnostiquée plus facilement si la femme a une dysménorrhée tardive (douleurs les deuxième ou troisième jours des règles). Le plus souvent, une coelioscopie est nécessaire pour faire le diagnostic.

- Les infections génitales hautes, aiguës ou chroniques, accompagnées de séquelles adhérentielles et de dysfonctionnement ovarien, sont sources de dyspareunies. Après la confirmation diagnostique par l'examen clinique et la coelioscopie, on pourra mettre en place un traitement anti-infectieux et anti-inflammatoire prolongé.

- Les kystes fonctionnels ou organiques de l'ovaire.

- Les rétroversions utérines sont classiquement décrites mais sont rarement en cause. Si c'est le cas, une douleur soudaine et brutale peut être retrouvée lors de la mobilisation du fond utérin à l'examen clinique. Il faut être très prudent avant de conseiller la cure de rétroversion.

- Le syndrome de Masters et Allen lié à la déchirure obstétricale de la face postérieure du ligament large. Il entraîne des dyspareunies paroxystiques. La mobilité anormale de l'utérus évoque le diagnostic qui sera confirmé par la coelioscopie.

- Les complications des fibromes en nécrobiose.

- L'hystérectomie totale peut être en cause en cas de raccourcissement du vagin, surtout s'il y a eu une curiethérapie associée.

Ce catalogue, un peu schématique, des différentes causes organiques ne doit pas faire perdre de vue cependant que, pour la femme, ce symptôme a peut-être un autre sens (conscient ou inconscient), surtout si la dyspareunie persiste depuis quelques mois ou quelques années, d'autant que ce symptôme a une interférence sur la fonction sexuelle et l'on sait que, dans les dysfonctions sexuelles, il y a dans tous les cas une participation des facteurs psychologiques (éventuellement associés aux causes organiques), cause ou conséquence du mal-être qui accompagne le trouble sexuel.

**C'est pourquoi il ne faut pas perdre de vue que, la plupart du temps, quand une femme vient nous consulter, elle cache sa plainte derrière d'autres termes et d'autres plaintes.** La douleur dans la dyspareunie semble être, pour certaines femmes, le seul symptôme sexuel présentable, alors que la frigidité ou l'insatisfaction sexuelle ne l'est pas, d'autant que le médecin est plus habitué (et habilité) à s'occuper de douleur que de plaisir.

D'autres fois la plainte est plus détournée. Les femmes parlent de mycose à répétition, exprimant ainsi leur inconfort vaginal ou leur prurit vulvaire. D'autres fois encore, ce sont les signes urinaires qui sont au premier plan : pollakiurie, miction impérieuse, cystalgie, troubles de la continence... Mais quelquefois, derrière cette plainte, on ne retrouve que le manque de lubrification<sup>[9, 10]</sup>.

La sécheresse vaginale est parfois découverte au cours de l'examen clinique. Précisons quand même que c'est surtout quand le médecin demande, de façon claire, « si le vagin est lubrifié » que la réalité apparaît.

Mais les dyspareunies ne s'expliquent pas toutes par la sécheresse : c'est pourquoi l'examen gynécologique est ici très important.

Si, comme toujours en médecine, le premier objectif de l'examen est de faire un diagnostic, ici il pourra nous permettre en outre d'évaluer le vécu psychologique de ce symptôme. En effet, le pronostic et la conduite à tenir ne sont pas les mêmes si l'examen gynécologique est possible, voire assez facile, ce qui est plutôt de bon augure, ou si au contraire le simple contact de la vulve est vécu comme insupportable.

Chez certaines femmes, la peur (véritable phobie) de la pénétration peut être telle que même la simple évocation imaginaire de celle-ci est intolérable.

## ● Causes psychologiques

### Causes psychologiques

✓ Problématiques psychosexuelles.

✓ Conflits conjugaux et/ou relationnels.

✓ Syndromes dépressifs (masqués).

✓ États névrotiques.

Elles sont en fait multiples. Elles peuvent être seules en cause, ou associées, intriquées aux causes organiques.

Schématiquement, on peut les répertorier comme suit, en allant des causes les plus immédiates, les plus superficielles, les plus conscientes, vers les causes les plus profondes, les plus inconscientes :

- les problématiques psychosexuelles ;
- les conflits conjugaux et/ou relationnels ;
- les syndromes dépressifs (masqués) ;
- les états névrotiques.

### Problématiques psychosexuelles

Ici se retrouvent toutes les causes susceptibles d'induire une frustration sexuelle :

- une éducation sexuelle stricte et/ou religieuse (avec la culpabilité de ressentir du plaisir) ;
- le manque d'expérience (quel que soit l'âge de la femme) ;

- l'angoisse due à un état gynécologique : infertilité, ménopause, hystérectomie, éventuellement le post-partum, mais aussi l'angoisse existentielle bien sûr ;

- des éventuels traumatismes passés : tentative de viol, voire d'inceste ;

- plus fréquemment, l'insatisfaction sexuelle qui induit la disparition de la lubrification vaginale et l'installation de la sécheresse vulvovaginale.

Rappelons que la lubrification résulte d'une transsudation à travers les parois de la muqueuse vaginale à partir de la stimulation érotique physique ou psychique. Il s'agit en fait d'un processus vasocongestif intéressant les plexus veineux, périvaginaux et périutérins. Le temps d'apparition de cette lubrification varie beaucoup selon l'âge et les situations : de 10 à 30 secondes chez l'adolescente, elle peut demander de 2 à 3 minutes chez la femme ménopausée<sup>[3]</sup>. Ce retard à la lubrification s'aggrave en cas d'interruption notable de l'activité sexuelle.

Le phénomène de lubrification vaginale chez la femme est en fait l'équivalent de la survenue de l'érection chez l'homme. Dans les deux cas, cela dépend des conditions physiologiques adéquates mais aussi, et en même temps, d'un contexte psychologique favorable, c'est-à-dire un contexte qui permette une détente et un laisser-aller, tout en autorisant une stimulation érotique suffisante. Si ces conditions font défaut, la lubrification sera insuffisante ou absente et, de ce fait, la qualité de la réponse sexuelle sera altérée et pourra engendrer inquiétude, frustration, sentiment d'échec, appréhension vis-à-vis des rapports ultérieurs et... des douleurs.

Enfin, n'oublions pas qu'un certain nombre de frustrations sexuelles féminines sont induites par un

trouble sexuel masculin, comme l'éjaculation prématurée ou les troubles de l'érection par exemple.

### Conflits conjugaux

Le conflit conjugal est en général peu propice à la détente et à la stimulation érotique. Il n'est donc pas étonnant que la sécheresse vaginale et la dyspareunie qui l'accompagne surviennent comme une vraie barrière entre les deux partenaires quand la mésentente conjugale s'installe.

Derrière ces conflits conjugaux, on peut retrouver une ambivalence affective vis-à-vis du conjoint, ou plus nettement son rejet, ou encore la peur d'être rejetée, donc un sentiment d'insécurité.

Quoi qu'il en soit, vis-à-vis du conjoint, il est plus facile de dire « j'ai mal ou je ne peux pas », que « je ne veux pas ».

Ici, le partenaire a un rôle dans l'économie défensive de ces patientes. Les uns sont décrits comme gentils et patients (quand ils acceptent l'absence de vie sexuelle), les autres sont décrits comme bougons et taciturnes.

### État dépressif

C'est, par définition, une inhibition dont l'inhibition et l'insatisfaction sexuelle ne sont qu'un des éléments. Cette dépression peut être évidente, tristesse, envie de rien, amertume, mais le plus souvent elle est masquée, le symptôme sexuel ou la douleur étant le seul signe apparent, le « j'ai mal » signifiant alors « je vais mal ». Prendre en compte cet état dépressif (cause ou conséquence des douleurs) est très utile en thérapeutique.

### États névrotiques

Certaines femmes ne peuvent faire entendre leur mal être, leur détresse, qu'en parlant de leurs douleurs, d'autant que ce n'est qu'à ce moment que certains médecins tendent l'oreille.

Dans ces cas, le symptôme peut avoir plusieurs fonctions, dont la plus évidente à percevoir est le bénéfice secondaire : évitements des rapports, se sentir « entourée »...

Mais il est très fréquent aussi qu'à l'origine du symptôme de vulvodynie, on retrouve le refus de la sexualité, voire de la féminité et/ou la peur du sexe masculin. L'acte sexuel est alors ressenti par la patiente comme quelque chose de persécutant. La dyspareunie est ici une manifestation corporelle de la frigidité.

Ce qui complique les choses, c'est que certaines formes de dyspareunies sont associées à une intense érotisation de la douleur, la douleur pouvant alors être, consciemment ou inconsciemment, recherchée.

Dans ces cas, le pronostic est plutôt réservé, du fait du fond dépressif et du vécu corporel très perturbé qui existe souvent chez ces femmes. Vaincre la dyspareunie et le rapport de couple sadomasochiste qui y est associé signifie donc aider la patiente à surmonter les difficultés qui l'empêchent de parvenir au plaisir.

Finalement, soulignons très schématiquement que ce qui semble prédisposer à la douleur génitale

chronique, c'est la concordance dans le temps entre une lésion initiale et une tension émotionnelle due à un autre événement (rupture sentimentale, deuil...). De ce fait, la patiente peut intimement lier ces deux événements. À chaque tension inexprimable, cet organe (devenu cible) risque de se manifester à nouveau par des douleurs.

C'est encore plus évident :

- lorsque l'événement marquant a été à l'origine de la douleur : une vaginite contractée à la suite d'un rapport adultérin du mari, par exemple, associera volontiers une vulvodynie chronique en « souvenir » de ce qu'il ne faut pas oublier ;

- lorsque le point d'appel du traumatisme initial est lourd de sens, par exemple une dyspareunie profonde après une interruption volontaire de grossesse, « imposée » par le conjoint.

D'une manière plus générale, la vulvodynie peut n'être qu'un prétexte, un alibi. Elle fait barrière entre la femme et son partenaire. Sur le plan sexuel, les femmes qui se plaignent de vulvodynies refusent souvent la sexualité dans son ensemble, nous l'avons dit. Elles sont agressives contre elles-mêmes (à l'inverse des femmes qui se plaignent de vaginisme qui sont plutôt anxieuses mais ne refusent pas le contact sexuel, tant que celui-ci évite la pénétration).

Sur un autre plan, il semblerait ressortir de nombreuses études sociopsychologiques [4, 12] que les femmes qui ont subi des abus sexuels dans l'enfance souffrent beaucoup plus fréquemment que les autres de douleurs gynécologiques.

## PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Une des principales difficultés rencontrées quand on est face à une femme qui se plaint de dyspareunies chroniques, c'est d'aborder la phase thérapeutique. Autant rechercher les éléments diagnostiques de ces troubles fait partie de la démarche habituelle de tout médecin, autant mettre en place une thérapeutique adaptée nécessite de faire appel à une association de moyens.

**En premier lieu, dans la démarche thérapeutique, nous n'avons pas pour objectif de séparer les patientes « organiques » de celles considérées comme psychogènes.**

D'ailleurs, pour la malade, cette séparation est un non-sens. Elle a mal dans son corps, donc elle vient consulter un médecin pour qu'il l'aide à vaincre cette douleur. Si la douleur est qualifiée de psychogène, la patiente le vit comme une non-validation, une non-acceptation de sa plainte.

Mais comme l'a montré J Paavonen dans une revue de la littérature [7], souvent la vulvodynie (et/ou la dyspareunie) reste un syndrome inexpliqué, comportant une dysfonction sexuelle et une difficulté psychologique.

En pratique, quand le médecin rencontre des dyspareunies chroniques ou une sécheresse vaginale persistante qui dure depuis longtemps (c'est-à-dire des troubles qui ont de fortes chances d'avoir des composantes psychologiques associées), il devrait se demander s'il souhaite prendre en

charge complètement cette patiente, tant pour les aspects physiologiques organiques que psychologiques, ou s'il préfère faire le tri diagnostique et l'adresser à un confrère.

En effet, mettre en place un traitement symptomatique ne suffit pas le plus souvent, et si ce traitement symptomatique est répété à plusieurs reprises et toujours sans succès, cela peut même induire une résistance à toutes les thérapeutiques qui vont suivre.

Pour apaiser ce type de plainte, il faut le plus souvent des consultations répétées qui associent les moyens médicamenteux certes, mais aussi une approche psychosomatique [6] qui aide ces femmes à percevoir les conflits sous-jacents qui s'expriment par leur plainte. Qu'il s'agisse de frustration sexuelle qui ne peut se formuler, de désamour de soi, ou encore de difficultés relationnelles, la plainte mise en avant peut être alors un appel à l'aide.

En fait, quand une femme consulte pour ces troubles, il s'agit le plus souvent de mettre en place les moyens thérapeutiques suivants :

- en cas de pathologie vulvovaginale organique, le traitement dépend bien sûr de la cause ;
- en cas de carence hormonale, le traitement général et/ou local sera mis en place, s'il n'y a pas de contre-indications ;

- comme il s'agit de troubles affectant la sphère sexuelle et psychoaffective, les sexothérapies et les divers types de psychothérapies, associées aux traitements symptomatiques, seront indispensables.

Pour ce troisième point, il nous faut garder clairement à l'esprit que pour ces femmes qui ont mal dans leur corps, c'est presque toujours sur le plan somatique qu'il nous faut débiter la prise en charge et installer la relation de confiance médecin-patient qui va être le moteur du changement.

Pour pouvoir aider ces femmes, il faut s'appuyer sur ce que l'on sait de la physiologie (et des conseils que celle-ci nous pousse à donner) et sur un certain nombre d'éclairages que la psychologie peut nous apporter.

Les **conseils** et le **soutien du médecin** se doivent d'être aussi détaillés que son ordonnance, plus encore même quand le contexte est angoissant (dyspareunie postintervention mutilante pour cancer par exemple).

L'information à donner à la femme, la modification des perceptions locales du fait des divers traitements (ovules, pommades, crèmes, bains de siège, préparations pharmaceutiques, lubrifiant, polycarbophile) aide beaucoup à faire en sorte que la patiente croit à nouveau à sa guérison et qu'elle veuille aussi se prendre en charge.

**L'objectif premier de la thérapie est de ne pas aggraver le symptôme par des actions chirurgicales, ou même par des actions médicales trop ponctuelles et limitées** (comme le fait de prescrire uniquement des ovules ou des crèmes pendant des semaines), sans prendre en compte le fait qu'il s'agit aussi et d'abord d'un symptôme sexuel. C'est pourquoi, le plus souvent, une formation à l'approche des difficultés sexuelles est souhaitable pour venir compléter le traitement médical.

En effet, pour ce type de symptôme, il est indispensable de soulager le symptôme « insatisfaction sexuelle » dans son ensemble, d’autant que nous savons que le meilleur antidouleur, c’est le plaisir<sup>[5]</sup>. Mais pour cela, il faut pouvoir aider la patiente pour qu’elle cesse d’être dans la loi du tout ou rien, loi qui la maintient dans l’attente d’une cessation complète de la douleur avant qu’elle ne s’autorise à tenter la recherche du plaisir.

Une **thérapeutique sédatrice**, ainsi que des méthodes psychocorporelles, peuvent être associées aux conseils sexothérapeutiques.

Dans une étude en cours, la **prescription de petites doses d’amineptine** (Survector® 50 à 100 mg), associée à une prise en charge sexothérapeutique, à 52 patientes souffrant de dyspareunies, a permis la cessation de la plainte chez 41 d’entre elles (79 %).

Cependant, n’oublions pas qu’indépendamment de toute prescription, il est parfois indispensable de résoudre d’abord des **éventuels problèmes relationnels avec le conjoint**, donc d’entreprendre une psychothérapie de couple. Le symptôme vulvopérinéal est bien placé pour servir de rempart contre les rapports sexuels. Aussi, la prise en compte plus directe de la problématique sexuelle et conjugale aide parfois à éclaircir et à résoudre les conflits latents, qui cherchent souvent à s’exprimer à travers ces symptômes.

D’autres fois, ce sont des troubles plus inconscients qui peuvent gêner la résolution du

**Erreur à ne pas commettre**

- ✓ **Ne pas dire « vous n’avez rien » ou même « c’est psychologique ».**
- ✓ **Ne pas aggraver le symptôme par des actions chirurgicales, ou même par des actions médicales trop ponctuelles et limitées.**

symptôme, ce qui évoque la nécessité d’une prise en charge psychanalytique plus introspective (avec un autre thérapeute).

Dans de nombreux cas, la **relaxation** ou l’**hypnose éricksonienne** (relaxation mentale) est un excellent adjuvant thérapeutique. Si la patiente peut détourner son attention de son périnée, l’obsession de son symptôme perd de son acuité.

Cette approche médicale et psychologique dynamise les patientes et les couples qui se sentent soutenus par ces moyens thérapeutiques. Très souvent, au début de leurs troubles, les femmes se sentent dépassées par leurs symptômes qui les bloquent et les obligent à « tourner en rond ».

La mise au point d’un « programme thérapeutique » les aide et elles reprennent confiance.

On se rend vite compte, dans ce domaine, que la personnalité du médecin et sa compétence psychologique sont des facteurs thérapeutiques, au même titre que sa compétence technique. Pour

prendre en charge la douleur, le médecin doit croire à cette douleur et au potentiel de changement de la patiente. De ce fait, il peut agir au moins sur la dimension psychologique de la perception de cette douleur, c’est-à-dire la souffrance.

Dans ce contexte, l’impression d’impuissance thérapeutique est en général éphémère si nous ne nous laissons pas gagner par le découragement, l’agressivité et le renvoi de la patiente, ou encore si nous ne nous lançons pas, sans aucun recul, dans une escalade thérapeutique qui ne peut qu’induire une escalade de la résistance du symptôme.

Quelquefois, cependant, il apparaît clairement que le symptôme a une fonction (dans la dynamique psychique) qu’il est utile de respecter.

L’objectif thérapeutique n’est alors plus le même puisque la douleur est ici un « moindre mal » et que sa suppression, si tant est que l’on puisse le faire, fait courir le risque d’une décompensation psychologique.

Globalement, par cette approche multidirectionnelle qui cherche à s’adapter au cas par cas, les divers travaux<sup>[1], [5], [11]</sup> soulignent le fait que l’on peut aider de 50 à 80 % des patientes, et ce même si la douleur est installée depuis plusieurs années.

C’est à travers cette communication, par le biais de la thérapie personnalisée, au cas par cas, telle que nous l’avons définie, que pourra s’établir, pensons-nous, le processus de guérison.

Sylvain Mimoun : Gynécologue responsable de l’unité de gynécologie psychosomatique et d’études de la sexualité humaine, service de gynécologie-obstétrique de l’hôpital Robert-Debré (Pr Blot), 45, rue de Maubeuge, 75009 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : S Mimoun. Dyspareunies. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0590, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Consoli SG. L’approche psychanalytique du syndrome des brûlures vulvaires. *Contracept Fertil Sex* 1988 ; 16 : 1045-1048

[2] Dellenbach P, Haeringer MT. Douleur pelvienne chronique. L’expression d’un problème psychologique. *Presse Med* 1996 ; 25 : 615-620

[3] Germain B, Landis P. La sexualité : regards actuels. Paris : Maloine, 1990

[4] Jehu D. Clinical significance of sexual abuse. In : Wijna K, von Schoultz B eds. *Reproductive Life*. Camforth, United Kingdom : Parthenon Publishing Group, 1992

[5] Mimoun S. Les dyspareunies : approche psychosomatique et sexologique. In: Chapron C, Benhamou D, Belaisch-Allart J, Dubuisson JB eds. *La douleur en gynécologie*. Paris : Arnette Blackwell, 1997

[6] Mimoun S. Des maux pour le dire. Les troubles psychosomatiques en gynécologie. Paris : Edition J’ai lu, 1998

[7] Paavonen J. Diagnosis and treatment of vulvodynia. *Ann Med* 1995 ; 27 : 175-181

[8] Paniel BJ, Haddad B, Meneux E. Les dyspareunies : approche gynécologique. In : Chapron C, Benhamou D, Belaisch-Allart J, Dubuisson JB eds. *La douleur en gynécologie*. Paris : Arnette Blackwell, 1997

[9] Reid R, Omoto KH, Precop SL, Berman NR, Rutledge LH, Dean SM et al. Flashlamp-excited dye laser therapy of idiopathic vulvodynia is safe and efficacious. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 1684-1701

[10] Sonnendecker EW, Sonnendecker HE, Wright CA, Simon GB et al. Recalcitrant vulvodynia. A clinicopathological study. *South African Med J* 1993 ; 83 : 730-733

[11] Steg G. La douleur vulvovaginale et ses obsessions. *Contracept Fertil Sex* 1987 ; 15 : 1211-1217

[12] Wijma B, Wijma K. Physical and sexual abuse of women: an obscured health care problem. In : Wijna K, von Schoultz B eds. *Reproductive Life*. United Kingdom : Parthenon Publishing Group, 1992



# DYSPEPSIE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE

B COFFIN

**L**a dyspepsie chronique idiopathique (DCI) motive 2,5 % des consultations non spécialisées et 10 à 25 % des consultations de gastroentérologie. C'est un diagnostic d'interrogatoire ; les examens complémentaires sont le plus souvent inutiles. Le traitement, largement empirique, fait appel aux antiacides, aux antisécrétoires ou aux prokinétiques. La prise en charge du patient sur le plan psychologique fait partie intégrante du traitement.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Parmi les patients ayant une pathologie fonctionnelle du tube digestif, un grand nombre se plaint de symptômes chroniques dont l'origine est attribuée au tractus digestif haut. Parmi ceux-ci, la majorité répond à la définition de la dyspepsie chronique idiopathique qui, étymologiquement, signifie « difficultés à digérer ». Ces dernières années, des techniques d'exploration de plus en plus sophistiquées ont permis d'objectiver de nombreuses anomalies fonctionnelles au cours de la dyspepsie chronique idiopathique, essentiellement au niveau de la sphère gastroduodénale.

## SYNDROME DYSPÉPTIQUE

### ● Définition

Longtemps, la multiplicité des termes utilisés pour qualifier la dyspepsie (dyspepsie chronique idiopathique, non ulcéreuse, essentielle, motrice, estomac irritable) témoignait de l'absence de définition consensuelle de cette entité. Depuis le début des années 1990, un accord s'est établi après de nombreuses réunions d'experts internationaux. Le terme de dyspepsie chronique idiopathique (DCI) doit être utilisé en présence de symptômes chroniques, évoluant depuis au moins 3 mois, qui semblent émaner de l'estomac. Les autres qualificatifs ne doivent plus être utilisés. Ces symptômes comprennent une sensation de satiété précoce avec difficultés à terminer un repas normal, une sensation de plénitude gastrique postprandiale, une distension siégeant dans la région épigastrique en période postprandiale, des nausées et des vomissements alimentaires et une impression de digestion lente. La douleur épigastrique vraie,

Tableau I. – Principales causes des symptômes dyspeptiques.

- Dyspepsie chronique idiopathique
- Obstruction (tumeurs gastriques et duodénales, inflammatoires...)
- Dermatomyosite, sclérodermie, dystrophies musculaires et autres collagénoses
- Neuropathies viscérales (diabétique, amylose, dysautonomies primitives)
- Myélopathie, hypertension intracrânienne, anorexie mentale
- Médicaments (dopaminergiques, anticholinergiques, psychotropes, opiacés)
- Gastro-entérites virales
- Séquelles de la chirurgie gastrique (vagotomie)

pouvant faire évoquer une pathologie ulcéreuse, est parfois présente. Le plus souvent, les patients se plaignent davantage d'une sensation d'inconfort digestif, désagréable. Bien que la gêne soit difficile à quantifier, ces symptômes interfèrent directement avec la qualité de vie des patients. L'absence d'amaigrissement doit être soulignée.

La DCI est de loin la cause la plus fréquente de ces symptômes, mais certaines pathologies organiques, parfois exceptionnelles, peuvent provoquer la même symptomatologie (tableau I). Elles seront recherchées au moindre doute, notamment l'existence d'une obstruction par une endoscopie et la prise de médicaments susceptibles d'interférer avec la vidange gastrique par un interrogatoire soigneux.

### Les symptômes de la dyspepsie chronique sont :

- ✓ *satiété précoce ;*
- ✓ *plénitude gastrique postprandiale ;*
- ✓ *distension épigastrique postprandiale ;*
- ✓ *nausées, vomissements ;*
- ✓ *douleur épigastrique ;*
- ✓ *sensation d'inconfort digestif en l'absence d'amaigrissement.*

Ils doivent être présents, depuis au moins 3 mois, en l'absence de prise médicamenteuse susceptible d'interférer avec la vidange gastrique.

En cas de doute clinique, il faut éliminer, par endoscopie, une pathologie ulcéreuse ou obstructive.

### ● Dyspepsie chronique idiopathique et autres pathologies fonctionnelles digestives

Il existe un chevauchement considérable entre les différentes pathologies fonctionnelles digestives. L'interrogatoire soigneux d'un patient se plaignant de DCI retrouve fréquemment des signes évocateurs de reflux gastro-œsophagien ou d'autres évoquant un syndrome de l'intestin irritable. Il est admis de considérer le reflux gastro-œsophagien comme une entité propre, répondant à un mécanisme physiopathologique précis, et de ne plus l'intégrer dans le cadre de la DCI, comme cela a été fait, à tort, pendant longtemps. Les liens entre la DCI et le syndrome de l'intestin irritable, c'est-à-dire une douleur améliorée par l'émission de selles ou de gaz, ou des troubles du transit digestif, sont extrêmement forts. Des études épidémiologiques ont montré qu'avec le temps, la symptomatologie était susceptible de se modifier du syndrome de l'intestin irritable à la dyspepsie et inversement.

Dans tous les cas, c'est le symptôme qui prédomine et qui motive la consultation qui

permettra de classer le patient dans un cadre nosologique particulier, de réaliser les explorations éventuellement nécessaires et d'entreprendre un traitement adapté.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Plusieurs études épidémiologiques, réalisées essentiellement dans les pays anglo-saxons et scandinaves, ont montré que la DCI est une pathologie particulièrement fréquente. Entre 20 et 40 % des sujets interrogés signalent des symptômes dyspeptiques. Il est possible que ces différences soient dues à des variations géographiques, mais il est plus probable qu'elles soient dues aux problèmes de définition. En France, la fréquence de cette pathologie est certainement très proche de ces chiffres. Actuellement, on estime que la DCI motive 2 à 5 % des consultations non spécialisées et 10 à 25 % des consultations en gastroentérologie.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Le développement de nombreuses techniques d'exploration fonctionnelles a permis de mieux saisir la physiopathologie de la DCI.

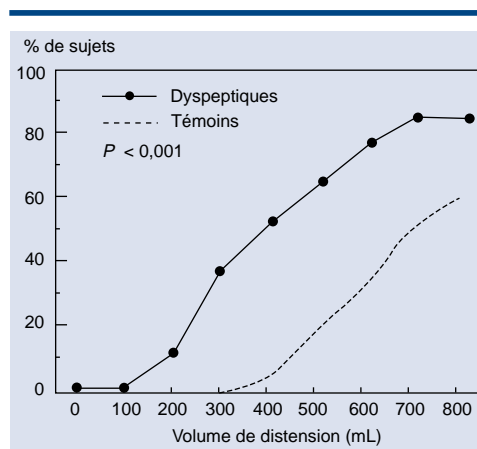
### Physiopathologie de la dyspepsie idiopathique chronique

On évoque :

- ✓ des anomalies motrices avec une hypomotricité antrale et duodénale, à jeun et surtout en période postprandiale ;
- ✓ des anomalies de la sensibilité gastrique avec une hypersensibilité viscérale à la distension ;
- ✓ un abaissement par la sécrétion gastrique acide du seuil douloureux lors de la distension mécanique ;
- ✓ le rôle déclenchant de certains aliments, souvent évoqué, est possible mais non démontré ; il n'y a pas d'allergie alimentaire vraie. Il n'y a pas de profil psychologique particulier.

### ● Anomalies motrices

La première anomalie qui a été clairement démontrée chez ces patients était l'existence de troubles de la motricité gastroduodénale. À jeun, il existe une hypomotricité antrale et duodénale. Mais c'est surtout en période postprandiale que les anomalies sont les plus marquantes. Les études de transit scintigraphiques ont montré qu'environ 50 % des patients sont atteints de gastroparésie. Le retard de la vidange gastrique porte aussi bien sur la vidange des solides que sur celle des liquides, mais



**1** Pourcentage de sujets dyspeptiques ressentant une douleur lors d'une distension gastrique par un ballonnet. Le seuil douloureux est obtenu pour des volumes de distension plus faibles chez les patients que chez les sujets sains contrôles (d'après Lémann et al) [6].

des dissociations sont parfois possibles. À partir de la seule analyse des symptômes, il est difficile d'isoler nettement les patients ayant des troubles moteurs. Seule la sensation d'une digestion lente semble avoir une certaine valeur prédictive pour l'existence d'une gastroparésie. Cette stase gastrique postprandiale est sous-tendue par une hypomotricité antrale en période postprandiale. Outre ces anomalies de la motricité antrale, il existe fréquemment une mauvaise coordination de la région antropyloroduodénale et, parfois, des anomalies de la motricité intestinale.

Le rôle physiopathologique de ces anomalies de la motricité gastrique reste discuté. D'une part leur présence est inconstante, d'autre part l'utilisation de prokinétiques, qui corrigent le retard de vidange gastrique chez ces patients, ne fait pas totalement disparaître les symptômes.

### ● Anomalies de la sensibilité gastrique

Au cours des autres pathologies fonctionnelles digestives, comme les douleurs thoraciques non angineuses et le syndrome de l'intestin irritable, certains travaux ont montré qu'il existait chez ces patients une hypersensibilité viscérale à la distension. Cette anomalie a été également retrouvée au cours de la DCI. Lorsqu'on effectue des tests de distension par un ballonnet placé dans la cavité gastrique, la douleur survient pour des volumes ou des pressions de distension plus faibles chez les patients que chez les sujets sains contrôles (fig 1). Cette hypersensibilité gastrique à la distension n'est pas due à un défaut d'« extensibilité » de l'estomac. En effet, la compliance, c'est-à-dire les caractéristiques mécaniques des cellules musculaires lisses, était toujours normale. Dans la majorité des cas, ces tests de distension permettent de reproduire les symptômes spontanément ressentis par les patients. Cela suggère fortement que cette anomalie soit directement impliquée dans la genèse des symptômes. Cette hypersensibilité viscérale n'est pas associée à une hypersensibilité somatique, qui est toujours normale. Mais comme les anomalies de la motricité, cette hypersensibilité viscérale n'est pas

constante. D'après les données publiées dans la littérature, on estime qu'elle est présente chez environ 60 % des patients. Aucune corrélation avec les anomalies de la motricité gastrique n'a été retrouvée.

Le siège de cette anomalie sensitive, localisé à l'estomac ou diffuse à l'ensemble du tube digestif, reste encore discuté. Certaines études suggèrent que l'atteinte serait uniquement gastrique ; dans d'autres travaux, cette anomalie serait diffuse à l'ensemble du tube digestif comme au cours des autres troubles fonctionnels digestifs.

Cette anomalie de la sensibilité viscérale s'intègre peut-être dans le cadre d'une neuropathie viscérale sensitivomotrice diffuse évoluant à minima. En effet, un travail a montré qu'il existait, chez ces patients, des anomalies d'une boucle réflexe duodénogastrique.

L'origine de cette hypersensibilité viscérale au cours de la DCI, mais aussi au cours des autres pathologies fonctionnelles digestives, reste encore méconnue, compte tenu de la multiplicité des structures nerveuses mises en jeu et des nombreux mécanismes régulateurs impliqués. Les nouvelles techniques d'exploration neurophysiologique qui apparaissent actuellement, comme la scintigraphie à émission de positron ou la résonance magnétique nucléaire fonctionnelle, permettront sans doute d'élucider les questions qui restent en suspens.

### ● Sécrétion gastrique acide

Plusieurs études ont tenté de faire la preuve d'une anomalie de la sécrétion gastrique acide chez les patients ayant une DCI. Il est aujourd'hui relativement clair qu'une telle anomalie n'est pas en cause chez ces patients. Parfois, les patients décrivent une symptomatologie qui reproduit à s'y méprendre une symptomatologie ulcéreuse. Certains d'entre eux sont même manifestement soulagés par la prise d'un antiacide ou d'antisécrétoires. Cette efficacité a été confirmée lors d'études randomisées contre placebo selon les méthodes classiques, mais aussi en utilisant de nouveaux plans thérapeutiques, dits en *multicrossover*, permettant de comparer le traitement au placebo selon un ordre aléatoire chez un même patient. Ces résultats suggèrent que certains patients pourraient présenter une hypersensibilité gastrique à l'acide. Cette hypothèse n'a pas encore été confirmée chez des patients, mais un travail récent vient de montrer que l'acide chlorhydrique était capable de modifier le seuil douloureux lors d'une distension mécanique chez le sujet sain. L'acide chlorhydrique agirait comme un sensibilisateur.

### ● Reflux duodénogastrique

L'hypothèse d'un reflux duodénogastrique de sécrétions biliaires ou pancréatiques a aussi été évoquée. À ce jour, aucune étude n'a permis de mettre en évidence une telle anomalie chez ces patients.

### ● Gastrite et *Helicobacter pylori*

La découverte histologique d'une gastrite inflammatoire localisée ou diffuse n'est pas corrélée à l'existence des symptômes.

Plus récemment, le rôle d'*Helicobacter pylori* (*Hp*) a été évoqué. Dans ce cas, son éradication, par une association d'antibiotiques et d'antisécrétoires, devrait entraîner une disparition rapide et durable des symptômes. Malheureusement, les résultats sont contradictoires. Dans certains travaux, l'éradication de *Hp* entraîne une diminution, voire une disparition, des symptômes, alors que dans d'autres, cet effet n'est pas retrouvé. Dans la majorité des études, l'efficacité sur les symptômes était jugée à court terme (4 à 8 semaines). Deux études ont cherché à déterminer si l'éradication de *Hp* entraînait une amélioration symptomatique à long terme. Dans ces travaux, alors que l'amélioration symptomatique était faible au bout de 4 semaines chez les patients éradiqués, au bout de plusieurs mois, les symptômes finissaient par disparaître. Cela pourrait suggérer un rôle de *Hp* dans la genèse des symptômes, mais pourrait aussi être seulement le reflet de l'histoire naturelle de la maladie.

Concernant l'étude de la sensibilité viscérale, les seuils douloureux à la distension ne sont pas différents chez les patients à *Hp* positif et ceux à *Hp* négatif. Ces résultats suggèrent que le rôle de *Hp* est limité dans la genèse des symptômes et n'invitent pas à effectuer une éradication systématique de ce germe chez les patients ayant une DCI.

● **Profil psychologique**

Plusieurs travaux avaient montré que les patients ayant des troubles fonctionnels digestifs avaient des profils psychologiques particuliers, comme une tendance hypochondriaque ou une personnalité hystérique. Ces études initiales étaient biaisées car réalisées chez des patients consultant pour leur pathologie. Plus récemment, d'autres travaux éliminant ce biais n'ont pas confirmé l'existence de ces anomalies. Seuls les patients consultants ont parfois une personnalité particulière, qui ne s'intègre pas dans un cadre physiopathologique précis. Le rôle du stress dans l'apparition des symptômes est difficile à apprécier. Plus que l'importance du stress, il semble que ce soit la manière dont il est ressenti par les patients qui doit être prise en compte.

● **Alimentation**

Le rôle déclenchant de certains aliments est très souvent évoqué par les patients. Mais il ne faut pas parler d'allergie alimentaire vraie, qui est exceptionnelle chez l'adulte. Il est possible que certains aliments, comme ceux riches en lipides, par les libérations hormonales qu'ils induisent, en particulier la cholécystokinine, favorisent l'apparition d'anomalies motrices ou une hypersensibilité gastrique.

PLACE DES EXPLORATIONS COMPLÉMENTAIRES

Des examens complémentaires seront éventuellement réalisés en fonction des données obtenues par l'interrogatoire et l'examen clinique (tableau II). Dans la majorité des cas, ils sont inutiles, le diagnostic de DCI reposant sur l'interrogatoire. Le problème essentiel est la réalisation ou non d'une fibroscopie œsogastroduodénale. Il semble légitime de la

Tableau II. – Place des examens complémentaires nécessaires chez des patients ayant un syndrome dyspeptique sans signes de gravité.

**Examen indispensable :**

- aucun

**Examens possibles :**

- fibroscopie œsogastroduodénale
- glycémie
- mesure de la vidange gastrique (par un centre de référence)
- test de sensibilité gastrique (par un centre de référence et dans le cadre d'un protocole)

**Examens inutiles :**

- fibroscopies œsogastroduodénales répétées (sauf modifications récentes du tableau clinique)
- transit œsogastroduodénal
- recherche d'*Helicobacter pylori* (quelle que soit la méthode)

réaliser en cas de syndrome douloureux d'allure ulcéreuse, et si les symptômes sont apparus récemment chez un patient âgé de plus de 45 ans. La prévalence du cancer de l'estomac et du lymphome gastrique est faible en France, mais cette hypothèse diagnostique doit être gardée à l'esprit.

Dans les autres cas, aucun consensus ne se dégage. Des études comparant le rapport coût/bénéfice thérapeutique d'un traitement empirique versus un traitement précédé d'une fibroscopie ont été réalisées, essentiellement en Grande-Bretagne et aux États-Unis, deux pays qui se différencient nettement de la France par les possibilités d'accès aux soins et par le coût des examens complémentaires. Dans ces études, aucune différence significative de coût entre les deux stratégies ne se dégage. L'avantage à réaliser rapidement une endoscopie est d'éliminer avec certitude une pathologie organique, ce qui rassurera le patient et confortera le médecin traitant dans son diagnostic. Cependant, il ne faut jamais répéter cet examen de manière itérative, sauf modifications importantes de la symptomatologie clinique.

Les autres examens complémentaires, comme la mesure de la vidange gastrique par scintigraphie, ou l'étude de la sensibilité viscérale par des tests de distension, sont réservés aux patients ayant une forme clinique sévère, adressés à des centres de référence de type CHU et, si possible, dans le cadre de protocoles de recherche clinique ou thérapeutique précis.

La recherche de *H pylori* par biopsies, cultures ou tests sérologiques n'est pas souhaitable à titre systématique.

Les examens radiologiques, comme un transit œsogastroduodénal, n'ont aucune place dans l'évaluation diagnostique de ces patients et doivent être abandonnés. Peu sensible et peu spécifique, le transit œsogastroduodénal ne permet pas d'apprécier quantitativement la vidange gastrique.

Dans tous les cas, sauf modifications récentes du tableau clinique ou devant l'existence d'une altération de l'état général, il est totalement inutile de les répéter.

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

Les différentes approches pharmacologiques qui vont être proposées au patient dépendent du mécanisme physiopathologique établi ou supposé être à l'origine des symptômes.

● **Antiacides et antisécrétoires**

Certains patients sont nettement améliorés par la simple prise d'un antiacide ou par des antisécrétoires, anti-H<sub>2</sub> ou inhibiteurs de la pompe à protons. Cette efficacité laisse supposer un rôle physiopathologique à la sécrétion gastrique acide. Les anti-H<sub>2</sub> devraient être préférés aux inhibiteurs de la pompe à protons, compte tenu essentiellement d'un coût plus faible. Ils peuvent être administrés sous leur forme classique ou sous leur forme effervescente, qui comporte également des antiacides. Dans cette indication, il est probable que des prises répétées dans la journée, deux à trois fois par jour, soient plus efficaces qu'une prise unique le soir, bien qu'aucune étude n'ait comparé ces deux protocoles thérapeutiques.

● **Prokinétiques**

Les différents prokinétiques disponibles et leurs mécanismes d'action sont rapportés dans le tableau III. À l'exception de l'érythromycine, l'efficacité des prokinétiques a été démontrée dans de nombreuses études au cours de la DCI. Dans l'ensemble, ils améliorent significativement les symptômes et, quand cela a été étudié, ils accélèrent la vidange gastrique. Quant à l'érythromycine, son action prokinétique a été montrée au cours de la gastroparésie diabétique avec de faibles doses (125 mg), mais n'a pas été confirmée au cours de la DCI. De nouvelles molécules dérivées de l'érythromycine, sans action antibiotique et avec un effet moteur plus important, sont en cours d'élaboration.

● **Modificateurs de la sensibilité viscérale**

La recherche de molécules ayant une action spécifique sur la sensibilité viscérale est un des grands challenges de la recherche pharmaceutique pour ces prochaines années. Des résultats encourageants ont été obtenus avec certaines molécules en cours de développement, comme la fédotozine, un agoniste des récepteurs opiacés périphériques, ou certains antagonistes des récepteurs de type 3 (les anti-5HT-3) à la sérotonine. Cependant, aucune de ces molécules n'est encore disponible sur le marché.

● **Modificateurs de l'humeur**

Peu d'études ont cherché à mettre en évidence une efficacité des anxiolytiques ou des antidépresseurs à faible dose au cours de la DCI. Dans certains



Tableau III. – Différents prokinétiques avec leurs mécanismes d'action proposés pour le traitement de la DCI.

Molécule	Action	Mécanisme d'action	Nom commercial® et posologie
Métoclopramide	Accélère la vidange gastrique, centre des vomissements	Facilite la libération d'acétylcholine ?	Primpéran, Anausin Métoclopramide, Prokinyl LP, Primpéroxane 1cp x 3/j
Dompéridone	Accélère la vidange gastrique. Améliore la coordination antropyloroduodénale	Antidopaminergique	Motilium, Péridys 1cp x 3/j
Cisapride	Accélère la vidange gastrique	Agoniste des récepteurs 5-HT-4 Faciliterait la libération d'acétylcholine	Prepulsid 1 cp x 3/j
Érythromycine	Accélère la vidange gastrique (à faibles doses)	Agoniste de la motiline	Éry (nourrisson) 125 mg x 3 j

cas, cette option thérapeutique est parfois nécessaire. Elle ne doit en aucun cas être systématique.

● **Prise en charge psychologique**

La prise en charge du patient sur le plan psychologique fait partie intégrante du traitement. L'efficacité de techniques de relaxation plus ou moins profonde, dont l'hypnose fait partie, a été bien établie au cours du syndrome de l'intestin irritable, mais pas spécifiquement au cours de la DCI. Sans pousser les patients à entreprendre de tels traitements, il est indispensable de les rassurer sur la bénignité de leurs symptômes en leur expliquant, si possible, les mécanismes physiopathologiques évoqués. Les notions d'« estomac paresseux » ou d'« estomac trop sensible » sont bien acceptées par les patients et les aident à mieux vivre avec leurs symptômes. En revanche, nier l'origine digestive des symptômes, les rejeter sur une anomalie psychologique, et orienter d'emblée les patients vers une consultation psychiatrique, ou une prise en

charge psychologique, sont des attitudes très mal ressenties. Elles ne font qu'augmenter le désarroi du patient.

● **Quelle option thérapeutique choisir ?**

Le traitement de la DCI est largement empirique. On utilisera plus facilement les antisécrétoires en cas de douleurs d'allure pseudo-ulcéreuse et les prokinétiques en cas de symptômes évoquant une pathologie motrice. Aucun schéma thérapeutique standardisé n'est reconnu. Dans la mesure du possible, il faut réaliser initialement un traitement de 4 à 6 semaines et juger, à ce terme, de l'évolution symptomatique. Si les symptômes disparaissent, il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement d'entretien. En cas de récurrence, toujours possible, un traitement à la demande est souvent suffisant. En revanche, si les symptômes persistent malgré un traitement bien conduit, il est logique, soit d'essayer certaines associations thérapeutiques, soit de compléter les investigations. L'association de plusieurs prokinétiques ayant des mécanismes

d'action différents, ou l'association de prokinétiques et d'antisécrétoires n'ont jamais été testées dans des études randomisées.

Un régime alimentaire draconien n'est justifié en aucun cas. Par lui-même, le patient aura tendance à éliminer certains aliments susceptibles de majorer ses symptômes.

CONCLUSION

La DCI est une pathologie fonctionnelle bénigne particulièrement fréquente. Grâce aux nombreux progrès technologiques réalisés ces dernières années, de nombreuses avancées ont été réalisées sur le plan physiopathologique, avec, notamment, la mise en évidence d'anomalies de la motricité et de la sensibilité viscérale. Il est probable que dans les années à venir, des prokinétiques puissants et des antalgiques agissant spécifiquement sur la douleur viscérale verront le jour. Ils permettront sans doute une meilleure prise en charge de ces patients.

Benoît Coffin : Ancien chef de clinique, assistant des Hôpitaux, service de gastro-entérologie, hôpital Saint-Lazare, 107 bis, rue du Faubourg-Saint-Denis, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : B Coffin. Dyspepsie chronique idiopathique. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0570, 1998

RÉFÉRENCES

[1] Barbera R, Feinle C, Read NW. Nutrient-specific modulation of gastric mechanosensitivity in patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 : 1636-1641

[2] Coffin B, Azpiroz F, Guarnier F, Malagelada JR. Selective gastric hypersensitivity and reflex hyporeactivity in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 1345-1351

[3] Coffin B, Flourié B. Sensibilité gastrique : de la physiologie à la clinique. In : Sensibilité digestive : données récentes en physiologie, pathologie, thérapeutique. Paris : Elsevier, 1996 : 113-124

[4] Coffin B, Lémann M, Jian R. La sensibilité viscérale digestive. *Med Sci* 1994 ; 10 : 1107-1115

[5] Jian R, Ducrot F, Ruskone A, Chaussade S, Rambaud JC, Modigliani R et al. Symptomatic, radionuclide and therapeutic assessment of chronic idiopathic dyspepsia : a double-blind placebo-controlled evaluation of cisapride. *Dig Dis Sci* 1989 ; 34 : 657-664

[6] Lémann M, Dederding JP, Flourié B, Franchisseur C, Rambaud JC, Jian R. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia : the irritable stomach. *Dig Dis Sci* 1991 ; 36 : 1249-1254

[7] Talley NJ. A critique of therapeutic trials in Helicobacter pylori positive functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994 ; 106 : 1174-118

# FACTEURS PSYCHOLOGIQUES DES RACHIALGIES CHRONIQUES : DE L'ÉVALUATION À LA PRISE EN CHARGE

S PERROT

**L'**approche du rachialgique chronique doit être multiple. Cherchant à analyser les facteurs mécaniques, elle devra prendre en compte les facteurs psychologiques intriqués, cette prise en compte permettant d'éviter des erreurs diagnostiques et thérapeutiques.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

La douleur est un phénomène complexe difficilement évaluable qui fait très souvent discuter une origine organique prouvée ou une atteinte dite psychogène, la réalité étant le plus souvent une intrication des deux. Les douleurs rachidiennes sont très fréquentes dans les pays occidentaux, à l'origine d'un nombre élevé de consultations et de journées d'arrêt de travail, représentant un réel problème de société et de santé publique. Les rachialgies occupent une place particulière dans la douleur car pour les patients, elles ne sont pas forcément liées à un problème médical. **En revanche, la prise en charge classique des rachialgies a tendance à être essentiellement médicamenteuse, alors que les facteurs professionnels, psychologiques ou d'hygiène de vie sont au premier plan et restent négligés.** Ce mal de dos, que l'on qualifie souvent de « mal du siècle », n'est souvent que l'expression somatique de personnes vivant dans un environnement difficile, dans des conditions de vie et de travail pénibles et devant des responsabilités lourdes à assumer.

Il faut donc actuellement envisager une autre approche des douleurs chroniques, en particulier des rachialgies, le médecin se trouvant confronté à une demande qui souvent le dépasse et qui ne pourra être raisonnablement satisfaite par des moyens médicaux habituels et strictement rhumatologiques. Ainsi, nous envisagerons dans un premier temps les modalités de l'évaluation psychologique des lombalgies, qui doit aller au-delà de la différenciation classique entre les douleurs du dos et celles qui ne seraient que « dans la tête ». Nous tenterons ensuite de définir une prise en charge globale des rachialgies qui devrait éviter les dérives iatrogènes, souvent néfastes, mais qui viserait aussi à ne pas faire supporter par le médecin tous les problèmes que le dos des patients n'est plus à même d'assumer.

## PHYSIOPATHOLOGIE : DES MÉCANISMES COMPLEXES ENCORE MÉCONNUS

### ● Altérations morphologiques rachidiennes

Elles n'ont aucune corrélation avec le niveau de douleur. La cause des rachialgies reste encore mystérieuse. On sait maintenant que tous les composants rachidiens et périrachidiens participent à la genèse de la sensation douloureuse et que le disque intervertébral n'est pas le seul en cause. Des nocicepteurs sont présents dans toutes les structures locales : plateaux vertébraux, ligament commun intervertébral postérieur, muscles paravertébraux, articulations interapophysaires postérieures et jouent un rôle dans les différentes composantes de la douleur rachidienne chronique. La part inflammatoire est mieux connue grâce aux progrès récents de l'imagerie rachidienne qui ont permis de mettre en évidence des anomalies inflammatoires des plateaux vertébraux en postopératoire, après une nucléolyse ou dans les discarthroses destructrices rapides.

Malgré tout, les niveaux de douleur sont très différents selon les patients pour des atteintes rachidiennes comparables et **il ne semble pas exister de parallélisme entre l'imagerie rachidienne quelle que soit la technique employée et le niveau de douleur ou de handicap.** L'imagerie n'est utile que lorsqu'elle se confronte à l'analyse sémiologique pour permettre d'éliminer des diagnostics de gravité.

### ● Caractéristiques psychologiques du rachialgique

Les facteurs psychologiques jouent un rôle majeur dans les rachialgies<sup>[1]</sup>, mais on ne peut définir précisément si c'est la douleur qui modifie les caractéristiques psychologiques des patients ou si, à l'inverse, ces rachialgies surviennent sur un terrain prédisposé. On sait ainsi que des rachialgies peuvent révéler une dépression dite masquée. À l'inverse, des

lombalgies particulièrement invalidantes pourront avoir des conséquences sur l'humeur des patients, notamment dans des contextes professionnels manuels où la perte d'activité peut entraîner des conséquences dramatiques pour la famille de ces patients. La représentation symbolique de la colonne rachidienne a un rôle majeur et il n'est pas rare de remarquer que tout s'effondre quand la colonne ne tient plus. On considère que les rachialgies chroniques qui ne sont pas résolues en moins de 6 mois se compliquent presque inéluctablement de désordres psychologiques tels que dépression, anxiété voire somatisation dans d'autres sphères physiques. Certains patients lombalgiques chroniques sont typiquement déprimés, coléreux, préoccupés par leurs symptômes physiques, la sévérité de l'atteinte étant corrélée à la durée des symptômes<sup>[8]</sup>. En fait, ce point reste controversé, et dans une étude sur des mineurs, Leino et Magni<sup>[7]</sup> n'ont pas confirmé que les lombalgies chroniques prolongées pouvaient se compliquer de dépression au long cours.

Malgré tout, si la douleur chronique est à l'origine d'un retentissement psychologique important, les caractéristiques préalables de la personnalité des patients semblent jouer un rôle important dans la détermination de l'extension, de la nature et de la sévérité des symptômes psychologiques<sup>[2]</sup>. Il est donc important d'évaluer précisément ces patients et de tenter de démêler ce qui relève de leur structure psychologique et de problématiques préalables et ce qui découle de la douleur et de sa pérennisation.

## ÉVALUATION PSYCHOLOGIQUE DES PATIENTS RACHIALGIQUES

Lorsqu'un patient consulte pour rachialgie, l'évaluation physique va reposer sur des critères d'examen clinique et des techniques d'imagerie adaptées. Dans une rachialgie chronique, même sur un terrain ne présentant pas de caractéristiques psychologiques morbides évidentes, on sait que

vont s'intriquer rapidement des difficultés professionnelles, sociales, parfois financières et conjugales [6]. Il est donc indispensable que l'évaluation clinique soit complétée par une évaluation psychologique. Cette évaluation peut se faire par le médecin traitant, ne nécessitant pas de techniques particulières, devant suivre un plan précis tel que nous l'envisageons. Parfois, dans le cadre de protocoles de recherche, d'évaluation des soins ou de thérapeutiques, il peut être utile de s'aider de tests psychométriques et de questionnaires réalisés par des spécialistes. Nous verrons ainsi que l'évaluation du rachialgique chronique est proche de celle de tous les douloureux chroniques, à ceci près qu'ici les facteurs professionnels, les litiges et le handicap sont des éléments incontournables.

### ● Évaluation du contexte psychologique

À l'interrogatoire, les antécédents de dépression, de traumatismes (guerres, accidents, viols...), de deuils dans la vie antérieure sont des éléments importants à prendre en compte. Plusieurs auteurs ont récemment insisté sur le lien possible entre les traumatismes sexuels de l'enfance et certains tableaux douloureux chroniques de l'âge adulte, mais de nombreux biais méthodologiques se posent dans les séries publiées, le plus souvent américaines. La vie conjugale et le vécu actuel du patient devront être analysés avec tact et discrétion. Les études épidémiologiques ont ainsi montré que le risque de lombalgie chronique est majoré chez les personnes seules, divorcées ou veuves. En revanche, le risque de lombalgie est minoré par la présence d'enfants au foyer.

La **problématique conjugale** joue un rôle important dans les lombalgies. Les cas d'impuissance masculine ou de frigidité féminine sont fréquents, la relation entre les douleurs et les troubles sexuels pouvant être envisagée de deux façons. Les relations sexuelles sont écartées car ressenties comme douloureuses, et parfois la dévalorisation physique qui accompagne le tableau des rachialgies peut également entraîner des troubles du désir. À l'inverse, comme dans la migraine, les rachialgies peuvent être un moyen d'éviter les problématiques conjugales et les difficultés relationnelles.

La **dégradation de l'image de soi** et la restriction ressentie des capacités sont des éléments importants dans les rachialgies chroniques. En effet, un grand nombre de patients rachialgiques sont relativement jeunes, sportifs et actifs et l'apparition de ces symptômes est vécue comme les premiers signes d'un vieillissement, voire d'une dégradation. Les médecins sont souvent en cause dans ce contexte : il n'est pas rare d'entendre un médecin dire à un patient de 30 ans qu'il a le dos d'un patient de 85 ans !

À côté de l'évaluation globale de ces patients, une **analyse sémiologique psychologique** plus fine peut parfois être nécessaire, aidée par un psychiatre ou un psychologue. Ainsi, l'anxiété, la dépression, l'inhibition psychomotrice, des éléments hypocondriaques ou conversifs, voire paranoïaques, peuvent jouer un rôle. Ils semblent qu'ils aient surtout une valeur prédictive sur l'évolution des

malades souffrant d'une lombalgie aiguë [7]. Si ces éléments sont retrouvés, les risques de développer une lombalgie chronique après un épisode aigu sont multipliés par deux à cinq.

### ● Évaluation du contexte psychosomatique et du « coping »

Les rachialgiques chroniques sont plus souvent atteints de céphalées et de syndromes douloureux divers tels que la fibromyalgie. Les antécédents morbides psychologiques et somatiques sont importants à préciser dans ce contexte. Des antécédents de maladie chronique modifient également la perception du rachialgique chronique en particulier sur ses capacités de guérison. De nombreuses recherches en cours étudient les liens entre mémoire et douleur en particulier grâce aux apports de la psychologie comportementale [5].

Le patient rachialgique chronique est souvent maintenu dans une passivité délétère par tous les intervenants, médicaux ou non. **Le concept de « coping », c'est-à-dire la façon de faire face à la douleur, a permis de mieux analyser les possibilités d'évolution des patients en fonction de leur attitude face au symptôme.** La douleur ne doit pas guider la vie des patients et les médecins ont trop longtemps favorisé cette attitude. On a très souvent préconisé du repos prolongé dès la moindre douleur et des arrêts de travail prolongés dès la moindre rachialgie aiguë. Tous ces conseils ont pour conséquence de désinsérer le patient de son milieu professionnel et social et rendent plus difficile toute reprise d'activité. Actuellement, on insiste sur le concept de réactivation à l'effort qui permet à certains patients travailleurs manuels de reprendre une activité professionnelle.

### ● Évaluation du contexte professionnel

Il est couramment admis que les facteurs positionnels sont importants dans le travail : les personnes sédentaires, travaillant sur écran ou conducteurs, se plaignent plus souvent de dorsalgies qui pourront être réglées par des conseils posturaux ou par l'adaptation du poste de travail aidée par une analyse ergonomique. Or, l'analyse du contexte professionnel ne doit pas se limiter à l'évaluation des contraintes mécaniques [6]. Les contraintes psychologiques sont probablement encore plus déterminantes, notamment dans des périodes de difficultés économiques. Le stress, les conflits, les tensions sociales peuvent influencer sur les douleurs et la façon de les gérer. Une faible qualification professionnelle, l'inadaptation physique aux contraintes, un travail monotone ou pénible, dans un environnement désagréable ou bruyant, favorisent l'absentéisme et l'invalidité. L'absence de possibilités d'aménagement du poste de travail au décours d'un épisode lombaire est un facteur péjoratif. Enfin, l'insatisfaction au travail, la faible ancienneté au poste et une mauvaise évaluation hiérarchique des employés, les facteurs linguistiques, le bas niveau des ressources... sont des facteurs corrélés à la gravité des lombalgies. Des questionnaires permettent d'identifier les patients à risque en milieu professionnel.

D'autre part, dans un contexte d'accident de travail, les litiges éventuels en cours avec l'employeur, les organismes d'assurance ou les organismes sociaux ne permettent pas d'envisager d'amélioration notable de la douleur. Vouloir supprimer une douleur dans un contexte de litige est illusoire : la douleur en cause est l'élément sur lequel s'appuie le patient, à tort ou à raison, pour faire valoir ses droits face à une décision considérée comme injuste.

### ● Évaluation de la demande du patient

Avant de débiter une prise en charge, il est important de savoir analyser la demande du patient, de décrypter les espoirs et les priorités en jeu. Il est ainsi abusif de promettre un soulagement total des douleurs dans certains cas : un déménageur lombalgique chronique ne pourra pas être totalement soulagé tant qu'il continuera son activité professionnelle sans adaptation de celle-ci, ce qui n'est pas toujours possible. Il faut donc faire évoluer la demande, l'aménager de façon réaliste sous peine de se trouver dans une impasse thérapeutique.

Le médecin se place souvent sous la pression de la demande du patient et il est tenu de dépister la cause des douleurs et si possible de soulager rapidement les symptômes. **Dans les rachialgies, les spécialistes sont nombreux (chirurgiens, rhumatologues, ostéopathes, manipulateurs, kinésithérapeutes, paramédicaux...) à promettre trop rapidement une guérison sans séquelles, dans des délais rapides, conduisant à des escalades thérapeutiques iatrogènes et dramatiques pour la vie des patients.** Cette demande insistante des patients, que parfois rien ne peut satisfaire, en cache d'autres plus profondes, la plainte douloureuse n'étant plus que le seul moyen d'exister pour certains patients. Vouloir dans ce cas-là supprimer la douleur rachidienne est illusoire, voire dangereux, pour la survie du patient. Il faudra auparavant faire évoluer la vie du patient grâce à une prise en charge globale intégrant éventuellement un travail psychothérapique. Il faut attendre le moment où le patient pourra se détacher de sa douleur sans rencontrer le vide.

## PRISE EN CHARGE GLOBALE DES RACHIALGIES

Ce n'est qu'après une évaluation complète et exhaustive des facteurs participant à la genèse des rachialgies chroniques, qu'il paraît possible d'envisager une prise en charge thérapeutique adaptée et réaliste [4].

### ● Prise en charge psychologique

Pour certains patients, une prise en charge psychologique sera utile, permettant de démêler les intrications avec un passé difficile et un présent conflictuel. Dans tous les cas, cette approche doit être librement consentie, préparée et adaptée, le suivi médical devant se faire en parallèle, sans abandonner les patients aux psychothérapeutes. Une collaboration active entre le psychothérapeute et le médecin peut être nécessaire, à l'image des



protocoles mis en place dans les centres de traitement de la douleur.

### ● Réactivation des patients

La réactivation des patients implique une réactivation psychologique et physique, basée sur des principes d'approche comportementale. Fordyce [5] a proposé une théorisation du comportement du douloureux selon le modèle opérant. Ce conditionnement, également dénommé skinérien, signifie qu'un comportement est déterminé par les conséquences qui suivent sa réalisation. Ce concept assez récent va à l'encontre des habitudes médicales et des patients qui ont trop souvent préconisé le repos et l'inactivité dans les douleurs rachidiennes. On distingue ainsi des techniques d'approche comportementale globale, associant des rééducateurs, des psychologues et des rhumatologues. On décrit également des programmes de réactivation à l'effort, proposés sur plusieurs semaines, qui se rapprochent de programmes d'entraînements intensifs pour sportifs. La réactivation physique et psychique se fait au prix d'une réactivation douloureuse transitoire acceptée, que prennent en charge des antalgiques parfois majeurs et à fortes doses. **Cela nécessite une inversion de la prescription médicale et des habitudes en cours qui visent encore trop souvent à mettre les patients au repos en prescrivant des doses minimales d'antalgiques alors que l'inverse est nécessaire.**

### ● Relaxation et techniques dérivées

La reprise d'une activité physique doit chercher à redonner au patient une place à son corps, à son dos. La maîtrise du stress, des douleurs, de l'anxiété doit faire partie de cette prise en charge physique et psychologique. Dans ce cadre, de nombreuses techniques psychologiques peuvent être bénéfiques pour gérer le stress et la douleur : la relaxation, le yoga, le *biofeedback*, voire l'hypnose, peuvent être utiles.

### ● Psychotropes dans les rachialgies chroniques

#### Antidépresseurs

Les propriétés antalgiques des antidépresseurs sont connues depuis quelques années, en particulier dans les lombalgies [3, 9]. Ce sont essentiellement les antidépresseurs tricycliques qui sont utilisés dans ces indications. Seules l'imipramine (Tofranil®) et l'amitriptyline (Laroxyl®) ont l'autorisation de mise sur le marché dans des indications antalgiques. Les doses utilisées sont ici moins importantes que dans la dépression, de l'ordre de 20 à 50 mg/j. Il n'y a pas d'indication à introduire de traitement par voie injectable, en dehors du traitement d'une véritable dépression associée. Il est important d'expliquer aux patients les raisons de la prescription d'antidépresseurs en différenciant l'effet antalgique de l'effet antidépresseur recherché. Ces molécules sont assez souvent utilisées dans les rachialgies rebelles, en particulier persistant après chirurgie rachidienne.

### Benzodiazépines

Elles sont fréquemment utilisées dans les rachialgies [3]. Elles n'ont pas d'effet formellement démontré sur les douleurs. En revanche, elles sont utiles pour diminuer les contractures musculaires paravertébrales et l'anxiété liée aux douleurs aiguës.

## CONCLUSION

L'approche psychologique des patients rachialgiques chroniques est indispensable, que les facteurs psychologiques soient ou non au premier plan et nécessite de laisser de côté de nombreuses idées reçues. Dans l'évaluation du patient, il faut éviter de différencier les douleurs du dos et celles qui seraient « dans la tête », les mécanismes étant intriqués la plupart du temps. Dans la prise en charge des patients, la négligence des facteurs psychologiques risque d'être source de difficultés thérapeutiques, voire de conduites iatrogènes. Malgré la prise en compte de tous ces facteurs, l'échec de la prise en charge de certains patients rachialgiques chroniques déborde largement le problème médical, rejoignant les problèmes économiques et les choix de société. Dans ces cas dramatiques, il reste à se demander si seule l'éthique médicale doit se trouver confrontée à ce problème.

Serge Perrot : Praticien hospitalier, ancien chef de clinique-assistant, consultation d'algésie et service de rhumatologie A, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : S Perrot. Facteurs psychologiques des rachialgies chroniques : de l'évaluation à la prise en charge. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 6-0515, 1998, 3 p

## RÉFÉRENCES

[1] Croft PR, Papageorgiou AC, Ferry S, Thomas E, Jayson MI, Silman AJ. Psychologic distress and low-back pain. *Spine* 1995 ; 20 : 2731-2737

[2] De Groot KI, Boeke S, Van den Berge HJ, Duivenvoorden HJ, Bonke B, Passchier J. The influence of psychological variables on postoperative anxiety and physical complaints in patients undergoing lumbar surgery. *Pain* 1997 ; 69 : 19-25

[3] Deyo RA. Drug therapy for back pain. Which drugs help which patients? *Spine* 1996 ; 21 : 2840-2850

[4] Elkayam O, Ben Itzhak S, Avrahami E, Meidan Y, Doron N, Keidar I et al. Multidisciplinary approach to chronic back pain: prognostic elements of the outcome. *Clin Exp Rheumatol* 1996 ; 14 : 281-288

[5] Fordyce WE. Behavioral factors in pain. *Neurosurg Clin North Am* 1991 ; 2 : 749-759

[6] Gatchel RJ, Polatin PB, Mayer TG. The dominant role of psychosocial risk factors in the development of chronic low back pain disability. *Spine* 1995 ; 20 : 2702-2709

[7] Leino P, Magni G. Depressive and distress symptom as predictors of low back pain, neck shoulder pain and musculo-skeletal morbidity. *Pain* 1993 ; 23 : 89-94

[8] Pilowsky I. Spine update. Low back pain and illness behavior (inappropriate, maladaptive or abnormal). *Spine* 1995 ; 20 : 1522-1524

[9] Turner JA, Denny MC. Do antidepressant medications relieve chronic low back pain? *J Fam Pract* 1993 ; 37 : 545-553

# GLOSSODYNIES

H SZPIRGLAS, S ZUCCA-QUESEMAND

**C**'est une langue qui brûle, une souffrance qui n'empêche pas de dormir et qui disparaît lors des repas. La langue, comme le reste de la cavité buccale, est le plus souvent normale, ce que confirme l'examen stomatologique spécialisé. Il faut d'abord et toujours reconnaître la réalité de cette souffrance au niveau de la langue.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Les glossodynies (de glosso : langue et odynie : douleur) sont des douleurs de la langue d'un type très particulier, des sensations de brûlures plus ou moins importantes ; plus étendues dans la cavité buccale, on parle alors de stomatodynies ; sans support organique elles sont qualifiées de façon plus précise de dysesthésies buccales psychogènes<sup>[3]</sup> mais le terme de glossodynie reste, en pratique, le plus souvent utilisé au sens large.

- Deux particularités sont à retenir d'emblée :
- le diagnostic d'une glossodynie doit être évoqué par tout médecin confronté à un patient qui se plaint de sensations de brûlures de la muqueuse buccale : ce diagnostic encore trop souvent méconnu est relativement simple à établir ;
  - un patient glossodynique est un patient qui souffre : il revient au médecin de reconnaître cette souffrance, tout en rassurant son patient sur l'absence d'organicité sous-jacente.

## DIAGNOSTIC CLINIQUE

La plainte est assez remarquablement constante : sensations de brûlures évoquant l'idée de piment, de poivre, de picotements électriques, quelquefois avec un goût métallique, ou amer, quelquefois avec une sensation de corps étrangers comme du sable.

Ces sensations, dysesthésies plutôt que douleurs, atteignent le plus souvent la pointe de la langue, et les bords latéraux ; mais souvent elles affectent aussi les gencives, les lèvres, le palais, soit isolément, soit associées aux brûlures de la langue.

L'intensité des douleurs est variable : le plus souvent, la sensation de brûlure est discrète au réveil et augmente au cours de la journée, avec un pic maximal en fin d'après-midi ; elle n'empêche pas de dormir.

Un élément quasi pathognomonique : les repas sont un moment d'accalmie ; certains patients sont d'ailleurs soulagés par le grignotage, la mastication de gommes ou de bonbons.

Cette douleur peut être accompagnée d'une plainte de bouche sèche, qu'il convient d'apprécier de façon grossière mais suffisante par le test au sucre : un morceau de sucre placé sous la langue fond normalement en trois minutes ; au delà de trois minutes le degré d'hyposialie est proportionnel au temps mis par le sucre à fondre. L'hyposialie est fréquente chez les patients âgés et aggravée dans tous les cas par l'action atropinique des psychotropes, sédatifs, antidépresseurs et neuroleptiques. Quelquefois les patients se plaignent de salivation excessive ; elle correspond le plus souvent à des troubles de la déglutition ou à des dyskinésies linguales.

L'intensité de la glossodynie est très variable d'un patient à l'autre ; simple gêne pour certains, elle peut envahir la vie d'un patient dont toutes les activités sociales, conviviales, familiales, sont littéralement organisées autour de cette brûlure de la langue ; pour certains patients elle est un symptôme douloureux parmi d'autres : œsophagite, gastrite, colite...

Cette bouche qui brûle est, par ailleurs, d'autant plus inquiétante pour le sujet, que personne en général dans son entourage n'a entendu parler d'un tel symptôme : contrairement au migraineux ou au colopathe qui entendra toujours raconter, un jour ou l'autre, autour de lui, l'histoire d'un autre migraineux ou d'un autre colopathe, le glossodynique est isolé et la description de sa plainte suscite souvent l'incrédulité de son entourage. Affection chronique, elle entraîne de nombreuses consultations médicales dont la conclusion est trop souvent « vous n'avez rien ! » Pourtant l'anxiété, l'angoisse ou, selon les cas, un syndrome dépressif peuvent d'emblée se manifester dans le discours du patient, ce qui donne à la tonalité de la consultation du patient glossodynique une résonance particulière.

L'examen clinique par le médecin généraliste est un moment très important : la langue comme le

reste de la cavité buccale, est le plus souvent normale. Mais l'examen spécialisé stomatologique reste un recours nécessaire pour rassurer totalement le patient, souvent cancérophobe, et quelquefois aussi pour rassurer le médecin.

## DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

L'examen de la bouche n'est jamais « négatif » ; dans une bouche normale, des anomalies mineures ou plus ou moins pathologiques peuvent être rencontrées au niveau de la muqueuse, des gencives et des dents, des restaurations dentaires ou prothétiques sans pour autant être incriminées dans les glossodynies ; quelquefois on hésite si la sécheresse buccale est manifeste ou si la muqueuse linguale est un peu érythémateuse :

- il faut alors éliminer un problème anémique sur les résultats d'un hémogramme, le fer sérique, la ferritine, le dosage de la vitamine B<sub>12</sub> ;
- ou un problème salivaire en vérifiant l'issue de salive aux ostiums des canaux excréteurs, le test au sucre, en écartant la xérostomie du syndrome de Gougerot-Sjögren, ou plus souvent celle associée à une prise médicamenteuse ;
- on peut vérifier l'absence d'une mycose buccale, fréquemment évoquée et abusivement traitée pendant des mois ; elle sera éventuellement confirmée par un examen mycologique d'un frottis de la langue, en rappelant que le *Candida albicans* est un saprophyte occasionnel de la cavité buccale et que seule une culture positive avec plus de 20 ou 30 colonies est significative ;
- le lichen plan buccal sera diagnostiqué sur l'examen des muqueuses, surtout les joues, ou il se manifeste par un réseau blanc kératinisé caractéristique ;
- enfin, l'absence de tumeur linguale doit toujours pouvoir être attestée sans ambiguïté, surtout par exemple au niveau des amygdales linguales, grosses papilles dont la découverte par le patient anxieux est très inquiétante.

Les glossodynies doivent aussi être distinguées des douleurs sans cause apparente qualifiées de « névralgies atypiques » dont le siège est fixe, point de départ d’irradiations faciales, souvent accompagnées de manifestations vasculaires, d’intensité constante, permanentes pendant les repas qui deviennent une épreuve redoutée.

QUE DIRE À UN PATIENT QUI  
CONSULTE POUR UNE GLOSSODYNIE ?

Dans un premier temps, reconnaître et admettre la réalité de la souffrance au niveau de la langue, même s’il n’y a rien de visible, mais faire comprendre que, comme pour les douleurs d’un membre amputé, la douleur de la langue a son siège ailleurs.

Il s’agit dans un second temps de rassurer et d’expliquer.

■ La glossodynie n’est pas un cancer. Il est important de l’affirmer, car beaucoup de patients, sans être tous cancérophobes, pensent que cette douleur inconnue de tant de médecins déjà consultés, est forcément suspecte ; la biopsie et le scanner sont inutiles.

■ La glossodynie n’est pas non plus une mycose. Les antifongiques par voie générale ou topiques sont superflus.

■ La glossodynie n’est pas une infection. Les bains de bouche sont plutôt néfastes, beaucoup sont irritants et augmentent les brûlures ; il n’y a par ailleurs aucun risque de contagion et on peut embrasser ses petits enfants !

■ La glossodynie n’est pas une allergie. Les régimes, les évictions ou restrictions alimentaires sont inutiles ; on peut manger tout ce que l’on aime.

■ La glossodynie enfin n’est pas en relation avec une nouvelle prothèse, ou le bridge posé il y a quelques mois.

Il arrive certes parfois qu’une glossodynie se dédénche à la suite de soins dentaires. Dans ce cas, bien plus qu’un processus mécanique, c’est un processus psychopathologique de déplacement et de focalisation de l’angoisse qui est en cause.

Il s’agit aussi d’informer, car cette douleur n’est ni mystérieuse, ni exceptionnelle et d’autres patients en souffrent ; dire en quelques mots « cette douleur dont vous vous plaignez s’appelle la glossodynie » ; c’est le témoignage d’une difficulté ou d’un état soit anxieux, soit dépressif, et c’est cet état là qu’il convient de soigner afin que ces brûlures puissent cesser ou au moins s’atténuer : ces mots là ont une grande importance, ils authentifient la souffrance, trop souvent niée par les médecins, dès lors qu’elle n’a pas de support organique.

À l’inverse, il importe de ne pas dramatiser à l’excès, en portant un diagnostic de chronicité irrémédiable à la glossodynie : la glossodynie a en effet, un cheminement insidieux, sur plusieurs mois ou plusieurs années selon les cas ; mais elle peut aussi se manifester de façon très passagère, voire fugitive.

Au fil du temps le patient lui-même va remarquer que cette brûlure n’est pas obligatoirement

permanente, qu’elle varie parfois, mais pas toujours, en fonction de différents paramètres de la vie, activités, distractions, rencontres. Il devient alors possible de souligner ces moments de rémission pour nuancer la notion de chronicité, laissant émerger l’espoir de guérison ; cela constitue un premier temps du traitement, peut être le plus important.

FORMES CLINIQUES  
DES GLOSSODYNIES

Les patients sont très souvent des femmes ; la description classique des glossodynies en faisait l’apanage de la femme ménopausée âgée ; la réalité clinique est moins restrictive. Des femmes plus jeunes et des hommes, plus rarement il est vrai, consultent aussi pour une glossodynie.

On peut schématiquement distinguer deux cas de figures.

● *Glossodynie isolée de la femme âgée*

À l’occasion d’un traumatisme (deuil, maladie d’un proche...) ou d’un repli obligé, retraite, départ des enfants, la langue se met à brûler, imposant à ces femmes, pratiquement à leur insu, un questionnement amer sur leur vie passée, une intolérance à la solitude, à laquelle s’ajoute une appréhension révoltée de la mort.

La notion de dépression masquée peut alors souvent être évoquée chez ces femmes qui ne présentent par ailleurs aucun autre élément de syndrome dépressif : seule la glossodynie signe la souffrance morale, plus ou moins volontiers reconnue.

● *Glossodynie associée*

La glossodynie s’inscrit d’emblée comme un épiphénomène parmi d’autres symptômes au sein d’un tableau clinique riche en éléments psychopathologiques.

On peut rencontrer plusieurs situations. La plus fréquente est la glossodynie survenant dans un tableau dépressif évident :

– soit il s’agit d’un syndrome dépressif connu depuis de longues années, authentifié par la longue liste d’antidépresseurs, d’hospitalisations, de médecins que le ou la patiente décline dès son arrivée ;

– soit Il s’agit d’un syndrome dépressif débutant, avec perte de l’élan vital, désintérêt, aboulie, tristesse, insomnie ;

– soit il s’agit au contraire d’un syndrome dépressif récent apparemment résolu dont la glossodynie exprime un reliquat.

Plus rarement chez des hommes et des femmes plus jeunes, la glossodynie peut s’intégrer à un cortège de symptômes témoignant d’une angoisse plutôt que d’un syndrome dépressif. Il s’agit souvent d’un patient surmené, professionnellement très actif ; des manifestations somatiques, palpitations, sueurs, boule dans la gorge, manifestations dites spasmophiles, sont alors retrouvées, soit en même temps, soit en alternance ou en relais de la glossodynie.

Dans de rares cas, les glossodynies s’accompagnent de sensation de brûlures génitales.

Encore plus rarement les hypocondriaques, si difficiles parfois à repérer comme tels dans les premiers entretiens, peuvent présenter une glossodynie, rarement isolée. On peut aussi rencontrer un patient délirant, la glossodynie survenant sur une personnalité paranoïde, patient revendicant, accusateur, dont l’activité délirante s’est organisée autour de cette bouche brûlante, hyperalgique.

THÉRAPEUTIQUE

Dans un grand nombre de cas l’écoute et la réassurance du patient constituent une attitude thérapeutique suffisante ; elles peuvent être assurées par le médecin habituel ou le stomatologiste, ou tout autre spécialiste attentif et patient, assidûment fréquenté par le malade ; en effet chaque consultation peut être suivie d’une amélioration suffisante, voire d’une rémission complète, qui dure jusqu’à l’approche du rendez-vous suivant ; un bon rythme s’établit entre 4 et 6 mois.

Mais lorsque la glossodynie est très intense, douloureuse, envahissante, invalidante parfois, trois modes d’approche peuvent être envisagés et éventuellement associés.

● *Écoute psychothérapique*

Lorsqu’il semble évident que le malade, à partir de cette brûlure de la langue, commence à élaborer un questionnement sur une souffrance autre, une psychothérapie est conseillée. Il peut s’agir d’une psychothérapie de soutien, d’une thérapie d’inspiration psychanalytique, voire dans quelques cas d’une psychanalyse. Mais il ne s’agit pas pour autant, d’assurer ou de promettre qu’au bout de quelques mois d’une telle démarche, la langue ne brûlera plus. La glossodie est une douleur têtue et imprévisible dans sa durée. Parler, travailler dans le cadre d’une écoute psychothérapique ou analytique peut néanmoins se révéler tout à fait important. La glossodynie peut y perdre son caractère incurable, elle peut surtout être reconnue comme le signe d’un mal-être psychique, familial ou social, et non plus comme un symptôme uniquement somatique. Le médecin, généraliste ou spécialiste, peut être amené à prendre contact avec le thérapeute pour l’informer du diagnostic de glossodynie, souvent mal connue des psychothérapeutes, et confirmer l’absence de pathologie buccale sous-jacente.

● *Médicaments*

Mais il arrive que les patients, ou quelquefois leurs praticiens, se refusent à toute idée d’entretiens psychothérapiques ; dans certains cas les patients très âgés sont peu mobilisables psychiquement, rétifs à la notion de toute prise en charge, d’autres sont incapables de s’exprimer, voire d’entendre ou de comprendre ; d’autres encore présentent de toute évidence un syndrome dépressif plus ou moins



grave ; enfin, certains présentent une douleur si massive que la seule approche par la parole semble irréaliste.

Dans tous ces cas la chimiothérapie peut être envisagée, en évitant la multiplicité des thérapeutiques et la poursuite des traitements inutiles.

Quels sont les médicaments dont dispose le médecin ?

En cas d’angoisse prédominante, et/ou de glossodynie modérée, on peut utiliser les anxiolytiques, benzodiazépines, comme le bromazépam (Lexomil® ¼ à 1 comprimé/24h) en doses fractionnées, ou le donazépam (Rivotril® 1 à 10 gouttes). Il faut adapter la posologie à l’âge, proscrire l’automédication de ces médicaments trop largement utilisés et surveiller de près l’escalade des doses.

Les antidépresseurs tricydiques sont utilisés en cas de glossodynie très sévère ou associée à un syndrome dépressif. Ils sont prescrits à doses progressives en tenant compte des contre-indications cardiovasculaires ou prostatiques ou

glaucomateuses : domipramine (Anafranil®, 25 à 150 mg), amitriptyline (Laroxyl®, 75 à 150 mg), utilisés à ½ dose chez le sujet âgé ; de petites doses peuvent donner de bons résultats, parfois après un certain temps ; les effets desséchants des muqueuses doivent rendre vigilants, mais sont inconstants pour les faibles doses.

Les antidépresseurs antisérotoninergiques, fluoxétine (Prozac®, 1 comprimé le matin), paroxétine (Deroxat®, 1 ou 2 comprimés le matin), ont l’avantage d’être mieux tolérés, mais leur effet antalgique est peut-être moins évident.

Les neuroleptiques utilisés à dose antidépressive, amisulpride (Solian®), sulpiride (Dogmatil®, 50 à 200 mg), peuvent être adoptés dans certains cas.

Il existe évidemment des cas rebelles à tout traitement médical pour lesquels il faut savoir éviter le passage à une médicalisation chronique inefficace, dont les inconvénients se surajoutent à la douleur chronique. D’autres approches sont alors recherchées par les patients et peuvent avoir un effet bénéfique au moins passager, l’acupuncture par

exemple, ou la relaxation, qu’il est légitime d’encourager, en évitant les dérives ésotériques.

CONCLUSION

Les glossodynies sont fréquentes et faciles à reconnaître ; dans tous les cas le médecin doit être à la fois ferme et précis dans son diagnostic, tout en donnant au patient le temps d’exprimer sa souffrance, ses doutes, ses interrogations. S’il le pense nécessaire, le médecin peut se faire aider dans la prise en charge par un psychiatre ou un psychothérapeute, en choisissant le moment adéquat, surtout sans rejet du malade et sans éluder la poursuite d’une relation médicale confiante ; cette double approche est la plus utile.

De la clarté du cadre thérapeutique mis en place dépendent l’établissement et la permanence du lien avec ces malades difficiles, en espérant leur épargner un nomadisme médical qui, loin de les soulager, ancre leur souffrance dans la déception à l’égard des médecins.

Henri Szpirglas : Stomatologue,  
service de chirurgie maxillofaciale et stomatologie, groupe Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l’Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.  
Sylvie Zucca-Quesemand : Psychiatre, psychanalyste,  
1 bis, rue Friant, 75014 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : H Szpirglas et S Zucca-Quesemand. Glossodynies.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0520, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Demange C, Husson C, Poi Vet D, Escande JP. Paresthésies buccales psychogènes et dépression. Une approche psychanalytique. *Rev Stomatol Chir Maxillo-fac* 1996 ; 97 : 244-252

[2] Fleury JE, Deboets D, Assaad C, Maffre N, Duboc B, Ferrey G. Les glossodynies. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1990 ; 91 : 276-280

[3] Kuffer R. Paresthésies buccales psychogènes (stomatodynies et glossodynies). *Ann Dermatol Venerol* 1987 ; 114 : 1589-1596

[4] Poire M. Étude clinique et thérapeutique des glossodynies, à propos de 130 cas. [Mémoire pour le CES de psychiatrie], Faculté de médecine Saint-Antoine, 1981

# HYPOGLYCÉMIE RÉACTIVE

AJ SCHEEN, PJ LEFEBVRE

**L'**hypoglycémie réactive postprandiale est rare. Son diagnostic repose sur le dosage de la glycémie (inférieure à 3 mmol/L) au moment du malaise. Une glycémie inférieure à 3 mmol/L lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) ne permet pas, à elle seule, d'affirmer l'existence d'une hypoglycémie réactive. Le traitement fait appel à la fragmentation de l'alimentation et à la limitation des apports en glucides à index glycémique élevé. L'acarbose peut donner de bons résultats. En revanche, un « malaise neurovégétatif » postprandial, sans hypoglycémie concomitante, est beaucoup plus fréquent. Le diagnostic peut être fait à l'interrogatoire. Il faut éliminer une attaque de panique ou un malaise vagal. Le traitement est purement symptomatique, essentiellement empirique.

© Elsevier, Paris.

## CONCEPT

La notion d'hypoglycémie réactive a longtemps fait l'objet de controverses, certains allant même jusqu'à nier sa réalité. Il existe cependant des individus, par ailleurs parfaitement normaux, qui peuvent présenter, dans la vie de tous les jours, une diminution excessive de la concentration plasmatique de glucose (au-dessous de 3 mmol/L ou 54 mg/dL) dans les heures suivant un repas. Ce phénomène peut s'accompagner de symptômes désagréables, voire chez certaines personnes très incommodants : il est alors qualifié d'hypoglycémie réactive ou réactionnelle<sup>[3]</sup>. Ce type d'hypoglycémie appartient aux **hypoglycémies dites fonctionnelles** ; c'est également le cas des hypoglycémies en rapport avec une pathologie gastrique (gastrectomie partielle, vagotomie, etc) auxquelles il est proposé de réserver le terme d'**hypoglycémies alimentaires**<sup>[2]</sup>.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes par lesquels la glycémie retourne à sa valeur de départ après un repas ont été bien étudiés. L'ingestion d'aliments, surtout riches en glucides, représente une source de glucose exogène qui, par la stimulation de l'insulinosécrétion qu'elle entraîne, inhibe la production endogène (hépatique) de glucose. À distance du repas doit s'opérer une transition harmonieuse vers un processus inverse : l'épuisement progressif de la source de glucose exogène doit faire place à une réaugmentation de la production hépatique de glucose. Tout asynchronisme dans cette dynamique risque de faire apparaître une hypoglycémie réactive. Cette dernière peut être favorisée dans certaines circonstances particulières, comme après l'ingestion simultanée de glucides et d'alcool.

La physiopathologie de l'hypoglycémie réactive reste encore imparfaitement comprise. Diverses causes ont été invoquées, dont une réponse excessive

### Hypothèses physiopathologiques de l'hypoglycémie réactive :

- ✓ **réponse excessive de l'insulinosécrétion ;**
- ✓ **sensibilité exagérée des tissus cibles à l'insuline ;**
- ✓ **déficit des hormones de contre-régulation (glucagon, catécholamines).**

de l'insulinosécrétion, un déficit des hormones de la contre-régulation à l'hypoglycémie et une sensibilité exagérée à l'insuline. Parmi ces différentes causes, c'est certainement l'hyperinsulinisme réactionnel qui est le plus facile à mettre en évidence, par exemple lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), lors d'un test au saccharose ou même après un repas mixte riche en glucides. Cependant, certains sujets semblent bien présenter des hypoglycémies réactionnelles sans que l'on puisse mettre en évidence une réponse excessive de l'insulinosécrétion. Un déficit des hormones de la contre-régulation représente une hypothèse intéressante, mais qui n'a jamais pu vraiment être objectivée. Rappelons que c'est le glucagon qui représente la première hormone de défense, suivi par les catécholamines, alors que le cortisol et l'hormone de croissance ne jouent qu'un rôle tardif et accessoire. Enfin, une augmentation de la sensibilité à l'insuline a été bien documentée chez certains sujets, grâce à la technique du « glucose clamp euglycémique hyperinsulinémique » ou, plus récemment, par la méthode de l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse avec modélisation mathématique (*minimal model*).

## SYMPTOMATOLOGIE

L'hypoglycémie réactive, comme toute hypoglycémie, doit être évoquée devant toute symptomatologie récurrente témoignant soit d'une réaction neurovégétative adrénergique (sudations,

tremblements, sensation de faim impérieuse, plus rarement palpitations), soit d'une souffrance cérébrale (asthénie, vue trouble ou diplopie, troubles du comportement, etc).

### Signes négatifs lors d'une hypoglycémie réactive :

- ✓ **survenue de malaises identiques à jeun ou à l'effort ;**
- ✓ **symptômes digestifs à type de diarrhées ou de vomissements ;**
- ✓ **sensation de soif d'air avec hyperventilation ;**
- ✓ **perte de connaissance.**

Des travaux expérimentaux ont pu mettre en évidence l'existence d'une hiérarchie, dans l'apparition des symptômes, au fur et à mesure que la glycémie diminue. La séquence normale est la suivante : activation des hormones de la contre-régulation (lorsque la concentration de glucose plasmatique sur du sang veineux artérialisé tombe à 3,7 mmol/L environ), puis symptômes neurovégétatifs dits adrénergiques (à une valeur de 3,2 mmol/L), enfin seulement symptômes neuroglucopéniques et détérioration des fonctions cognitives (à une valeur de 2,7-2,8 mmol/L). Dans certains cas, les individus peuvent donc se plaindre de symptômes d'hyperactivité adrénergique alors que le seuil d'hypoglycémie biochimique n'est pas atteint (glycémie aux environs de 3,7 mmol/L, soit bien supérieure à la valeur seuil classique de 3 mmol/L). La terminologie d'hypoglycémie réactive ne peut alors être utilisée stricto sensu, mais peut être remplacée par celle de « **syndrome adrénergique postprandial** »<sup>[1]</sup>.

Classiquement, les hypoglycémies réactives n'évoluent jamais jusqu'à une perte de conscience totale (coma ou convulsions). Si tel est le cas, le médecin doit évoquer un autre diagnostic, non lié à une hypoglycémie ou alors associé à une hypoglycémie organique (insulinome) ou factice (prise de médicaments antidiabétiques chez un sujet non

**Malaise adrénergique postprandial : La survenue de facteurs évocateurs d’hypoglycémie réactive en l’absence d’hypoglycémie vraie (glycémie supérieure à 3 mmol/L) doit faire évoquer un syndrome adrénergique postprandial idiopathique, mais il faut éliminer une attaque de panique ou un malaise vagal.**

diabétique). Le caractère stéréotypé des manifestations chez un patient donné et l’amélioration, ou la disparition, des symptômes, rapidement après la prise d’un repas sucré, sont des arguments en faveur du diagnostic. Il n’est pas inutile de rappeler qu’une symptomatologie évocatrice ne permet jamais d’affirmer le diagnostic d’hypoglycémie chez un sujet non diabétique et que l’étape d’authentification de l’hypoglycémie est rigoureusement indispensable.

DIAGNOSTIC

L’anamnèse est une étape capitale pour préciser le diagnostic d’hypoglycémie (tableau I). Dans le cas d’hypoglycémie réactive, il conviendra d’être plus particulièrement attentif à l’horaire des manifestations. Typiquement, les malaises surviennent, en effet, 2 à 3 heures après un repas, surtout si celui-ci est sucré. Des antécédents de chirurgie gastrique peuvent favoriser

Tableau I. – Étapes successives conduisant à l’établissement d’un diagnostic positif d’hypoglycémie réactive <sup>(1)</sup>.

- Symptomatologie évocatrice d’hypoglycémie
- Horaire compatible par rapport au repas
- Amélioration de la symptomatologie par la prise de sucre
- Authentification de l’hypoglycémie par une mesure au moment d’un malaise
- Prévention de la symptomatologie par des mesures diététiques appropriées
- Si échec, prévention de la symptomatologie par un inhibiteur des α-glucosidases digestives

<sup>(1)</sup> Toute étape où la réponse n’est pas positive doit faire remettre en doute le diagnostic.

une symptomatologie plus précoce, et devront faire penser à l’hypoglycémie alimentaire.

L’authentification de l’hypoglycémie au moment d’un malaise, dans les conditions de vie habituelle, est strictement indispensable pour établir le diagnostic <sup>[2, 4]</sup>. Elle peut être facilitée par l’utilisation de lecteurs de glycémie, si possible à mémoire. L’HGPO ne peut, à elle seule, constituer la base du diagnostic. En effet, des valeurs glycémiques basses peuvent se rencontrer chez des sujets strictement normaux au cours de la phase tardive d’une HGPO. En revanche, une fois le diagnostic posé, le recours à une HGPO peut être utile pour éventuellement confirmer l’association symptômes-glycémie basse ou pour apprécier un hyperinsulinisme fonctionnel, associé ou non à une diminution de la tolérance au glucose, dans les premières heures de l’épreuve.

Nous avons préconisé dans les hypoglycémies alimentaires et réactionnelles l’utilisation d’une HGPO utilisant une dose de 75 g de saccharose, méthode qui permet le cas échéant d’objectiver l’efficacité sur le syndrome d’un inhibiteur des α-glucosidases digestives. En cas de suspicion d’hypoglycémie alimentaire, une étude radiologique ou radio-isotopique de la vidange gastrique peut être utile.

TRAITEMENT

La base du traitement de l’hypoglycémie réactive est le respect de conseils diététiques simples. Ceux-ci reposent sur deux principes élémentaires :

- d’une part, il convient de respecter un fractionnement de l’alimentation en trois repas et trois collations, pour éviter une période de jeûne interprandial trop importante ;
- d’autre part, il faut éviter la prise de sucres simples (ou à index glycémique élevé) qui stimulent la réponse insulinaire précoce et favorisent la survenue d’hypoglycémie réactionnelle tardive.

Comme la chronologie particulière des hypoglycémies réactives fait qu’elles surviennent de façon préférentielle en fin de matinée, il est important, chez les sujets à risque, d’insister sur l’absence de sucres simples au petit déjeuner et sur la prise d’une collation au milieu de la matinée. Il faut également éviter la consommation de boisson sucrée alcoolisée, surtout à jeun, et recommander d’enrichir l’alimentation en fibres. Ce n’est que si les mesures diététiques bien conduites ne permettent pas d’améliorer de façon

substantielle la symptomatologie qu’il faut envisager le recours à un éventuel traitement pharmacologique. Avant de prescrire celui-ci, il n’est cependant pas inutile de remettre en doute le diagnostic, si aucune amélioration de la symptomatologie n’est observée avec le seul régime alimentaire (tableau I).

Diverses approches médicamenteuses ont été proposées. Elles visent à ralentir la vidange gastrique (par les dérivés atropiniques), à réduire l’hyperinsulinisme réactionnel (par la metformine, surtout s’il coexiste une diminution de la tolérance au glucose ou chez le sujet obèse), ou encore à ralentir et étaler la résorption des sucres simples dans l’intestin grêle (par les inhibiteurs des α-glucosidases digestives). De ces différentes approches pharmacologiques, c’est certainement celle faisant appel aux inhibiteurs des α-glucosidases digestives qui donne les résultats les plus spectaculaires. Le seul agent de cette classe actuellement commercialisé est l’acarbose (un autre composé, le miglitol, est toujours en cours de développement). Dans cette indication, le traitement par acarbose se révèle remarquablement efficace, déjà à faibles doses, par exemple 25 mg avant le petit déjeuner ou, si nécessaire, avant les trois repas principaux. Dans notre expérience, ce traitement permet de prévenir la symptomatologie associée à l’hypoglycémie réactive vraie et améliore nettement la qualité de vie des patients au quotidien <sup>[5]</sup>.

MESSAGE ESSENTIEL

L’approche de l’hypoglycémie réactive doit se faire avec la même rigueur scientifique que celle de toute autre pathologie métabolique. La démarche recommandée est la suivante <sup>[4]</sup> :

- interroger soigneusement le patient présentant des symptômes évocateurs d’une hypoglycémie ;
- authentifier l’hypoglycémie, idéalement dans les conditions de vie habituelle (utilisation d’un lecteur de glycémie à mémoire) ;
- éventuellement, explorer le patient par une hyperglycémie provoquée par voie orale, un test au saccharose ou un repas-test ;
- proposer un traitement approprié, en privilégiant les mesures hygiénodiététiques, et en réservant les approches pharmacologiques (dérivés atropiniques, metformine et surtout acarbose) aux cas réfractaires.

André J Scheen, Pierre J Lefèbvre :  
Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, département de médecine, CHU Sart-Tilman, B-4000 Liège 1, Belgique.  
  
Toute référence à cet article doit porter la mention : AJ Scheen et PJ Lefèbvre. Hypoglycémie réactive.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0600, 1998, 2 p

RÉFÉRENCES

[1] Berlin I, Grimaldi A, Landault C, Cesselin F, Puech AJ. Suspected postprandial hypoglycemia is associated with β-adrenergic hypersensitivity and emotional distress. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 1428-1433

[2] Lefèbvre P. Stratégie d’exploration des hypoglycémies de l’adulte. *Ann Endocrinol* 1993 ; 54 : 409-412

[3] Lefèbvre PJ. Hypoglycemia or non-hypoglycemia. In : Rifkin HG, Colwell JA, Taylor SI eds. Diabetes. Amsterdam : Elsevier Science Publishers, 1991 : 757-761

[4] Lefèbvre PJ, Andreani D, Marks V, Creutzfeldt W. Statement on postprandial or reactive hypoglycemia. *Acta Diabetol Lat* 1987 ; 24 : 353, *Diabetologia* 1988 ; 31 : 68-69, *Diabetic Med* 198 ; 5 : 200, *Diabetes Care* 1988 ; 11 : 439-440

[5] Lefèbvre PJ, Scheen AJ. The use of acarbose in the prevention and treatment of hypoglycaemia. *Eur J Clin Invest* 1994 ; 24 (suppl 3) : 40-44



# Automédication

A. Baumelou, S. Lauraire, S. Tachot, M. Flachaire

*En France les médicaments non inscrits sur une liste de substances vénéneuses peuvent être achetés par le public sans prescription médicale préalable. Ils constituent la classe des médicaments dits de prescription médicale facultative. De nombreux principes actifs ont subi au cours des 10 dernières années une exonération de la liste des substances vénéneuses, par la procédure dite de délistage ou « switch ». Ces délistages ont contribué à modifier le champ des indications cliniques concernées par l'automédication. Longtemps cantonnée à des traitements de courte durée pour des symptômes ou des affections bénignes, l'automédication concerne aussi maintenant des affections chroniques ou des problèmes majeurs de santé publique (addiction tabagique, contraception d'urgence). L'automédication reste néanmoins en France un mode marginal de traitement. Les ventes des spécialités non listées non remboursées ne représentent que 6 % des ventes totales de médicament. Les facteurs favorisant le développement de ce comportement : éducation thérapeutique, consumérisme, sont contrebalancés par un certain corporatisme de la profession médicale, une anxiété des pharmaciens face à un élargissement de leur activité de soins mais surtout l'attachement des patients à la classe des médicaments remboursés.*

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Automédication ; Prescription médicale facultative ; Législation pharmaceutique ; Éducation thérapeutique ; Délistage

## Plan

■ Introduction	1
■ Définition du médicament d'automédication	1
■ Statut réglementaire du médicament d'automédication	2
■ Classe des médicaments de prescription médicale facultative	3
■ Automédication et Europe	3
■ Comportement d'automédication et acteurs	3
■ Risques de l'automédication	4
■ Avenir de l'automédication	4

## ■ Introduction

L'automédication est un comportement. Face à un symptôme ou une maladie le patient prend un médicament qu'il croit bénéfique pour sa santé. Ce comportement suppose que l'individu connaît ou reconnaît le symptôme ou la maladie, qu'il connaît cet agent extérieur comme ayant des effets bénéfiques sur son état et qu'il a suffisamment confiance en lui et dans le médicament pour se l'administrer sans avis médical <sup>[1]</sup>. Dans cette démarche le patient peut s'aider de nombreux autres avis.

Nous envisageons successivement les médicaments susceptibles d'être ainsi consommés et les caractéristiques de ce comportement.

Les législations concernant l'automédication étant très différentes d'un pays à l'autre, notre analyse se borne à étudier la situation française et les évolutions de la réglementation européenne.

## ■ Définition du médicament d'automédication

Il n'existe pas en France de définition réglementaire du médicament d'automédication. Comme pour tout médicament, les autorités sanitaires vérifient a priori que c'est un médicament et lui accordent une autorisation de mise sur le marché (AMM) : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, ou modifier leurs fonctions organiques. »

En France, la prescription est obligatoire pour toute spécialité inscrite sur une liste (listes I, II, stupéfiants). D'après le Code de la Santé publique (article L.5132-6), ces listes comprennent « les substances, les médicaments, les produits insecticides ou acaricides ou tout autre produit ou substance susceptible de présenter pour la santé des risques directs ou indirects ». Dans le droit français, seuls les médicaments inscrits sur une liste sont soumis à prescription médicale préalable. A contrario on en déduit que tous les médicaments non inscrits sur une liste

peuvent faire l'objet d'automédication mais cette définition positive n'est jamais formulée. On peut substituer au terme de « médicament d'automédication » le terme de médicament de prescription médicale facultative (PMF) puisque réglementairement ces médicaments peuvent bien sûr être prescrits par un médecin. Ce terme correspond exactement au terme anglais « *non prescription drug* » [2]. Les termes autrefois utilisés de médicament-conseil, de médicament semi-éthique n'étaient pas plus réglementairement définis que celui d'automédication. Ils ne sont plus guère utilisés. Le terme OTC (« *over-the-counter* ») [3] n'est pas utilisable car il désigne les « *General sale list medicines* » délivrées sans recours au pharmacien, mode de délivrance qui n'existe pas en France.

Les classifications en rapport avec le remboursement par les organismes sociaux et les modes de délivrance à l'officine n'interviennent pas dans cette définition : on connaît en France de nombreux médicaments non listés qui sont remboursés (antalgiques par exemple) et des médicaments listés qui sont non remboursés (médicaments des troubles de l'érection par exemple). Il est, en France, habituel de considérer que le médicament d'automédication n'est pas remboursé par les organismes sociaux puisqu'il ne peut y avoir de remboursement sans prescription médicale initiale.

## ■ Statut réglementaire du médicament d'automédication

Le médicament non inscrit sur une liste de substances vénéneuses ou médicament de PMF doit faire l'objet avant sa commercialisation d'une autorisation préalable par le ministre chargé de la santé dite autorisation de mise sur le marché ou AMM. Elle est proposée par le directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) sur avis de la commission d'AMM. L'analyse des dossiers de ces médicaments est réalisée par un groupe de travail ad hoc. Les conditions d'analyse des dossiers avant autorisation ne diffèrent pas de celles définies pour les médicaments listés. Elles sont définies par l'avis aux fabricants du 27 mai 2005 [4].

Une voie spécifique de la mise sur le marché de ces médicaments consiste en l'exonération de la liste des substances vénéneuses. Elle est aussi appelée procédure de « délistage ». Le terme anglais de « *switch* » est souvent utilisé. Actuellement, cette procédure consiste pour le fabricant à demander pour un médicament déjà commercialisé et dont la substance active est inscrite sur une liste des substances vénéneuses une exonération à la réglementation des dites substances. Cette exonération est accordée selon des conditions particulières concernant la forme pharmaceutique, le dosage unitaire et le conditionnement. Cette exonération peut ne concerner que certaines indications thérapeutiques. Le processus est scientifiquement et réglementairement bien défini. Des critères pharmacologiques et cliniques permettant d'envisager pour un principe actif un délistage ont été proposés. L'accent est mis sur la démonstration de la sécurité de la spécialité dans les conditions réelles d'un usage sans prescription médicale.

Au niveau européen une recommandation pour la constitution d'un dossier en vue d'un délistage a été publiée en septembre 1998. Cette recommandation a été actualisée début 2006 [5]. Le **Tableau 1** donne la liste des principes actifs exonérés en France depuis 1996.

L'ampliation d'AMM d'une spécialité non soumise à prescription médicale comporte quatre annexes. L'annexe I ou résumé des caractéristiques du produit est destinée aux professionnels de santé, l'annexe II concerne notamment des données pharmaceutiques ainsi que les conditions de délivrance, l'annexe IIIA définit les mentions obligatoires concernant l'étiquetage, l'annexe IIIB définit les modalités d'information du public, la notice destinée au patient. Un soin tout particulier est apporté à la rédaction de cette notice, vecteur direct auprès du patient de l'information spécifique au médicament mais aussi vecteur

**Tableau 1.**  
Principes actifs exonérés en France depuis 1996.

Voie orale	
Dextrométhorphan bromhydrate	
Famotidine	
Nicotine	
Ranitidine	
Kétoprofène	
Nifuroxazide	
Cétirizine dichlorhydrate	
Lopéramide	
Cimétidine	
Lévonorgestrel	
Ibuprofène	
Métopimazine	
Voies locales	
Diclofénac	
Aciclovir	
Hydrocortisone	
Kétoconazole	
Cromoglycate de sodium	
Minoxidil	
Acide niflumique	
Ibuprofène	
Terbinafine chlorhydrate	
Béclométasone chlorhydrate	

possible de conseils d'éducation sanitaire et document de référence pour le contrôle de la publicité auprès du public [4].

La publicité du médicament de PMF est soumise à une réglementation spécifique. Pour les spécialités remboursées par les régimes obligatoires d'assurance maladie, la publicité dirigée vers le public est interdite et seule la publicité dirigée vers les professionnels de santé est autorisée. Cette publicité fait l'objet d'un contrôle a posteriori.

Pour les médicaments ni listés ni remboursés il y a possibilité de publicité auprès du public sauf restriction spécifique dans l'AMM. Celle-ci fait l'objet d'un contrôle a priori. Ce contrôle porte tout particulièrement sur la conformité des allégations aux mentions de l'AMM.

En France le seul lieu de délivrance d'un médicament (prescrit ou non) est l'officine pharmaceutique. La délivrance du médicament de PMF doit être faite par un pharmacien. Elle doit être accompagnée d'un conseil thérapeutique en vue du bon usage de ce médicament.

Le système français de notification des effets indésirables, la pharmacovigilance, fait obligation aux professionnels de santé de notifier les éventuels effets indésirables des médicaments. La fréquence des notifications concernant les médicaments de PMF est néanmoins très faible [6].

## “ Points essentiels

Le médicament de prescription facultative (PMF) est une spécialité dont le(s) principe(s) actif(s) n'est (ne sont) pas inscrit(s) sur une liste de substances vénéneuses. Les conditions d'autorisation de ces spécialités sont définies dans un avis au fabricant publié au Bulletin officiel de la République Française du 15/09/2005.

La procédure administrative de sortie de liste d'un principe actif est appelée délistage ou exonération ou « *switch* ». Les conditions d'obtention d'un délistage par un fabricant sont définies par des recommandations européennes mises à jour en janvier 2006.

## ■ Classe des médicaments de prescription médicale facultative

Les médicaments délivrés sans ordonnance (c'est-à-dire achetés spontanément par le patient) ne représentent qu'une très faible part de la consommation pharmaceutique globale. Encore faut-il distinguer à l'intérieur de cette classe ceux qui sont présentés au remboursement et ceux que l'on pourrait considérer comme correspondant réellement à un comportement d'automédication. Le **Tableau 2** donne le marché en France du médicament non prescrit, en distinguant la part remboursée et la part non remboursée.

Ces médicaments couvrent les classes pharmacothérapeutiques suivantes : affections des voies respiratoires, antalgie, affections du tractus digestif, affections cutanées, vitamines et minéraux. Le **Tableau 3** représente les parts des principales classes pharmacothérapeutiques de ce marché.

Les indications de ces médicaments définissent le champ d'exercice d'une prise en charge personnelle du soin : elles étaient traditionnellement définies comme des symptômes bénins et de courte durée [7]. Ce champ s'est notablement accru et cette tendance commune aux autres pays européens et aux États-Unis [8] s'est illustrée en France par deux décisions gouvernementales récentes : les délistages des médicaments de la contraception d'urgence et des substituts nicotiniques. Dans un cas comme dans l'autre, les affections concernées ne sont ni des symptômes, ni des affections bénignes et le traitement (par les substituts nicotiniques) peut s'étendre sur plusieurs mois.

Dans certains pays le champ de l'automédication peut s'étendre à la prévention [9]. La Grande-Bretagne est le premier pays à avoir autorisé une statine (hypolipémiante inhibiteur de la HMG CoA estérase) en automédication. La simvastatine a été

**Tableau 2.**

Le marché en France des médicaments de prescription médicale facultative.

	2002	2003	2004
En millions d'euros prix consommateur			
MPT	23447	24403	25323
HPT	5384	5383	5201
AM	1555	1575	1493
Variation en % par rapport à l'année antérieure			
MPT	+ 2,9	+ 4,1	+ 3,8
HPT	- 2,41	0	- 3,4
AM	- 8,2	+ 1,2	- 5,2
Pourcentage du marché pharmaceutique total			
HPT	23	22,1	20,5
AM	6,6	6,4	5,9

MPT : marché pharmaceutique total, HPT : marché de la prescription médicale facultative remboursée et non remboursée, AM : marché de la part non remboursée de la PMF (source : AESGP).

**Tableau 3.**

Principaux domaines d'utilisation des médicaments d'automédication (prescription médicale facultative non remboursée).

En millions d'euros prix consommateur	2002	2003	2004
ORL et respiratoire	360	377	350
Antalgiques	176	172	168
Digestif	211	198	194
Dermato	176	172	168
Vitamines et minéraux	133	125	119
Fatigue	67	58	53
Substituts nicotiniques	86	132	119
Autres	346	340	321
<b>Total</b>	<b>1555</b>	<b>1575</b>	<b>1493</b>

autorisée à la dose de 10 mg sur la liste P (délivrance sans ordonnance en officine et par le pharmacien). L'autorisation a été accordée au vu des résultats de la Heart Protection Study. Cette autorisation fait l'objet de polémiques importantes. D'autres pays ont ouvert de nouvelles perspectives de délistage : l'Australie a délisté l'orlistat dans le traitement et la prévention de l'obésité.

Suivant cette orientation générale visant à élargir le champ des indications de la prise en charge personnelle de la maladie, une réflexion commune entre agences et industriels a défini les champs possibles des nouvelles indications. Celles-ci sont répertoriées en fonction de leur orientation vers les domaines de la prévention ou du traitement, pour des maladies aiguës ou des poussées aiguës de maladies chroniques.

## ■ Automédication et Europe

Dans le domaine du médicament la réglementation européenne est un élément moteur majeur des modifications de la réglementation française. Une directive européenne récente (2004/27/CE 31.03.04) introduit des modifications dont la transposition dans le droit national va modifier à coup sûr certains fonctionnements.

En cas d'innovation thérapeutique ou en cas d'intérêt majeur pour la santé publique, la procédure d'examen de l'autorisation du médicament pourra être centralisée au niveau européen. Sera alors aussi décidée au niveau central par l'EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) la non-inscription sur liste.

Des recommandations européennes susceptibles de favoriser cette procédure centralisée ont été rédigées. Elles concernent les procédures de délistage, les règles de dénomination de ces spécialités, les conditions d'autorisation des spécialités utilisant des principes actifs dits d'usage médical bien établi.

Concernant le délistage, la directive précitée introduit une protection des données d'une durée de 1 an à dater de l'octroi du délistage lorsque la modification de la classification d'un médicament a été accordée sur la base d'essais précliniques ou cliniques dits « significatifs ». Cette protection est aussi accordée en cas de nouvelle indication pour des substances d'usage médical bien établi.

La création au sein de l'EMA d'une structure spécialisée dans la réglementation des spécialités de prescription médicale facultative est en discussion.

## ■ Comportement d'automédication et acteurs

Le comportement qui consiste à vouloir se soigner seul est très ancien. Au XVIII<sup>e</sup> siècle Furetière voulait même lui donner un nom. Il distinguait les situations où on se « médecine » (automédication) de celles où on se « médique » (sur prescription). Il faut rappeler qu'en 1950 la naissance de la sécurité sociale de l'ordre de 50 % de notre pharmacopée n'était pas inscrite sur liste.

L'objet d'un développement de l'automédication comme élément normal du soin suscite donc une profonde modification des comportements des nombreux intervenants sur ce sujet. Le comportement d'automédication correspond pour le patient (certains dans le cadre de ce comportement l'appellent le consommateur) à des situations très différentes [10]. Certaines peuvent être a priori considérées comme dangereuses ou illicites et doivent être découragées : réutilisation dans l'armoire à pharmacie de médicaments de prescription médicale obligatoire, autoprescription de médicaments hors de leurs indications, délivrance pharmaceutique de médicaments inscrits sur liste, prescription a posteriori par le médecin traitant aux fins de remboursement (pratique qui touche près d'un achat sur deux de médicament non listé).

Nous n'envisageons ici que le comportement dit vertueux où l'individu a reconnu son symptôme, sait le traiter, connaît les limites de cette prise en charge personnelle et assume la



responsabilité financière de son achat. Ce comportement est rare dans la population française, en comparaison notamment avec les pays voisins du Nord de l'Europe. Deux facteurs concourent au faible développement de cette pratique. D'une part le mouvement d'« empowerment » [11, 12] qui soutient dans les pays anglo-saxons les pratiques de « managed care », de « collaborative care » est beaucoup moins développé en France. D'autre part, l'absence de remboursement hors prescription médicale préalable et le coût plus élevé de ces médicaments par rapport à ceux de prescription constituent à notre avis les freins majeurs.

Pour le pharmacien [12], la délivrance d'un ou plusieurs médicaments de PMF exige une bonne connaissance de la pharmacie clinique, lui permettant la reconnaissance de la plainte, la connaissance des signes rendant préférable un avis médical, une délivrance adaptée et le conseil thérapeutique. L'enseignement de la pharmacie clinique au cours des études de pharmacie pourrait être renforcé mais surtout une formation professionnelle continue dans ce domaine est indispensable. De plus, l'acte de délivrance idéal est long et exige de la confidentialité. Les conditions matérielles de l'organisation des pharmacies en France ne sont pas toujours adaptées. Un espace de confidentialité, une meilleure accessibilité et un affichage des prix de ces médicaments devront accompagner un éventuel développement de ce marché.

Pour le médecin il existe deux obstacles majeurs à la prescription de ces médicaments. Le premier est la méconnaissance par le corps médical des médicaments composant cette classe. Fort peu de ces médicaments sont catalogués dans le Vidal, principal dictionnaire en France des spécialités pharmaceutiques, les monographies sont rares [13, 14], les réseaux de visite des laboratoires commercialisant ces médicaments sont dirigés principalement vers le pharmacien. Le second est la demande par le malade de médicaments remboursés. Un développement de la pratique d'automédication serait contemporain d'un changement radical de l'attitude du médecin, orientant son rôle vers des pratiques d'information, d'éducation thérapeutique, d'aide à la prévention [15].

## “ Points essentiels

### Recommandations aux pharmaciens

Les bonnes questions lors de la délivrance d'un médicament de PMF :

- Pour qui ce médicament ?
- Quels sont les symptômes ?
- Ça dure depuis quand ?
- Quels autres médicaments prenez-vous (prend-il ou elle) ?

### Conduite à tenir concernant l'automédication lors d'une consultation médicale

- Demander au patient s'il prend un (des) médicament(s) non prescrit(s).
- Se renseigner sur leur composition (boîte, notice, pharmacien, fabricant).
- Vérifier l'absence de cumul de dose d'un principe actif avec d'autres médicaments prescrits ou non.
- Apprécier les risques d'interaction médicamenteuse.

## ■ Risques de l'automédication

Le terme automédication a en France une connotation négative. Le drame de la thalidomide commercialisée hors prescription par les laboratoires Grunenthal en Allemagne est à notre avis pour beaucoup dans cette image. Rappelons que dans tous les autres pays où elle était commercialisée avec prescription médicale obligatoire, l'incidence des accidents n'a pas été

profondément différente. L'erreur était une erreur d'évaluation initiale. Les remèdes ont été une modification profonde de la législation pharmaceutique internationale, dont une inscription sur liste presque systématique pour tous les nouveaux principes actifs.

Les risques d'un mésusage en automédication existent : usage en automédication de médicaments listés antérieurement prescrits, erreurs de conditionnement, abus médicamenteux, de psychotropes notamment, dopage, usage chez la femme enceinte [16, 17].

Le risque globalement le plus reproché à l'automédication est celui de perte de chance. À notre connaissance ce risque n'a jamais été évalué de manière scientifique. La prescription médicamenteuse ne garantit nullement dans notre contexte sanitaire la qualité du dépistage. Les conditions actuelles d'autorisation de ces médicaments doivent apporter de bonnes garanties en termes de santé publique ; en particulier les indications retenues pour un usage en automédication doivent comporter un risque de perte de chance le plus faible possible. La délivrance pharmaceutique est une autre sécurité.

Deux risques actuellement sont mal évalués. Le risque de surdosage est accru par la dénomination de la spécialité : un patient peut absorber sous des dénominations différentes plusieurs doses d'un même principe actif. Ce risque est réel, notamment avec le développement des marques « ombrelle » (déclinaison d'une gamme de produits ayant le même principe actif) même si l'agence française veille à ce que cette information soit clairement mentionnée sur les notices et dans les conditionnements. Le risque d'interaction médicamenteuse existe également, interaction notamment entre les médicaments prescrits et non prescrits [18].

## ■ Avenir de l'automédication

Le développement d'un comportement d'automédication dans la population n'est pas une fin en soi. Il a pour objectif de développer l'initiative des patients dans des domaines définis, ce faisant de soulager dans le domaine du soin primaire le praticien d'un certain nombre de prises en charge et donc de lui offrir la possibilité de recentrer son action sur la prévention, l'éducation thérapeutique et la prise en charge de pathologies lourdes.

Une grande part du conseil thérapeutique sur ces indications bien définies sera déléguée au pharmacien. La responsabilisation financière du patient est un gage de bonne observance et diminuera sans doute le gaspillage.

Les moyens de ce développement seront apportés par le délistage (ou exonération) de principes actifs médicamenteux d'efficacité prouvée et pourront être accélérés par des procédures de déremboursement sur des classes pharmacothérapeutiques.

Les conséquences financières de cette évolution pour le patient seront peut-être limitées par des prises en charge partielles ou totales de certains de ces médicaments par des assurances complémentaires.



## ■ Références

- [1] Bader JP. Réflexions sur le bon usage du médicament. *Concours Méd* 1995;117(1839-42, 1912-4, 1980-2, 2049-51, 2113-7):1758-60.
- [2] Bowen D. Nonprescription drug regulation in the United States. *Drug Inf J* 2000;34:323-7.
- [3] Soller RW. The over-the-counter scientific/regulatory paradigm. *Drug Inf J* 1999;33:799-804.
- [4] Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité. Avis du 27 mai 2005 aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative. Bulletin Officiel n°2005-8. Annonce n°32.
- [5] European Commission. *A guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use*. 2005.
- [6] Hanser E. Surveillance des effets indésirables des médicaments non prescrits. [thèse de doctorat en médecine], UER Pierre et Marie Curie, 2000.

- [7] Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité. Médicaments d'automédication. Avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché. Bulletin Officiel 91/9bis.
- [8] AESGP. France. In: *Economic and legal framework for non prescription medicines*. June; 2005. p. 160-79.
- [9] Cohen JP, Paquette C, Cairns CP. Switching prescription drugs to over the counter. *BMJ* 2005;**330**:39-41.
- [10] Laure P. Enquête sur les usagers de l'automédication : de la maladie à la performance. *Thérapie* 1998;**53**:127-35.
- [11] Blenkinsopp A, Bradley C. Patients, society and the increase in self medication. *BMJ* 1996;**312**:629-32.
- [12] Bond C, Bradley C. The interface between the community pharmacist and patients. *BMJ* 1996;**312**:758-60.
- [13] THERA. *Dictionnaire des médicaments et des produits de parapharmacie*. Paris: Éditions du Vidal; 2005.
- [14] *Vidal de l'automédication*. Paris: Éditions du Vidal; 2004.
- [15] Droz C, Guilbert JJ. Que sera le médecin du patient de demain. *Med Hyg (Geneve)* 1998:2240-1.
- [16] Bouvier N, Trenque T, Gabriel R, Quereux C, Millart H. Risques iatrogènes de l'automédication chez la femme enceinte. *Presse Med* 2001;**30**:37-40.
- [17] Leclerc C, Debas A, Bagheri H, Montastruc JL. À propos d'une enquête prospective systématique de pharmacovigilance à l'officine. *Thérapie* 1996;**51**:563-4.
- [18] Honig PK, Gillepsie BK. Drug interactions between prescribed and over-the-counter medication. *Drug Saf* 1995;**13**:296-303.

A. Baumelou (alain.baumelou@psl.aphp.fr).

Hôpital Pitié-Salpêtrière, département Biospim (Santé Publique-Biostatistiques-Information Médicale), 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

S. Lauraire.

S. Tachot.

AFSSAPS, 143-147, boulevard Anatole-France 93285 Saint-Denis cedex, France.

M. Flachaire.

AFIPA, 8, rue Saint-Saëns 75015 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Baumelou A., Lauraire S., Tachot S., Flachaire M. Automédication. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 1-0153, 2006.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



# CROYANCES MÉDICAMENTEUSES : ALLER CONTRE OU FAIRE AVEC

C BRETON

**L**a maladie, plus particulièrement la maladie chronique, confronte chacun d'entre nous à la fragilité humaine de notre corps, mais aussi à l'imaginaire de ce corps puisque nous sommes des êtres parlants et désirants, et enfin aux inventions humaines et aux différentes théories médicales qui ont été découvertes.

Il s'agit d'un véritable nœud de représentations que le médicament va actualiser lors de sa prise, mais aussi de l'imaginaire de la ou des théories médicales de chacun.

La croyance actuelle est que nous serions des êtres rationnels non modifiables par le traumatisme de la maladie et donc qu'une explication claire suffirait à éliminer d'autres croyances. Or, qu'est-ce qu'une croyance ? C'est souvent une capacité d'illusion qui est une force, et qui trouve son origine dans la détresse et la souffrance (Freud, L'avenir d'une illusion). Le rapport à la thérapeutique est infiltré de croyances :

- croyance médicale qui centre le savoir sur le corps biologique ;
- croyance en la toute-puissance de la pensée qui permettrait de guérir ;
- croyance en la nature qui serait toujours bonne ;
- croyance en un objet thérapeutique tout-puissant ou au contraire destructeur.

Mais n'est-ce pas là l'étymologie même du mot pharmakon (« poison » et « remède ») que nos croyances actualisent ? Je pense qu'il est irrationnel, en médecine, de ne pas écouter chaque personne dans sa subjectivité, lorsqu'elle est prise dans le désir de prescription et dans l'histoire de ce médicament-là. Car c'est oublier que l'homme n'est pas un animal biologique, même s'il l'est aussi, et que, en s'humanisant dans le désir, la parole, le manque et la souffrance, il revendique aussi sa place de sujet.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** croyance et détresse, corps anatomique et corps imaginaire et symbolique, médicament représentant le soin et la maladie.

## INTRODUCTION

Le rapport de l'homme malade, mais aussi de tous les hommes, à la médecine et au médicament fait partie intégrante de chaque culture. Cependant, la thérapeutique s'adresse à l'homme malade (cliniquement, radiologiquement, biologiquement) ou possiblement à risque de maladie, c'est-à-dire à une personne pour qui se pose la question humaine par excellence de sa fragilité et donc de sa souffrance, voire de sa mort. Face à cette souffrance, de tous les temps les hommes ont inventé une théorie de la maladie et une réponse thérapeutique.

La théorie actuelle est une théorie biologique. L'application de la science à la médecine a permis de préciser objectivement la qualité thérapeutique du médicament. La maladie n'est plus traitée symboliquement (en extirpant le mal en faisant vomir, en purgeant, en scarifiant et en faisant saigner) mais objectivement en étudiant au laboratoire sur des animaux puis sur l'homme les causes de la maladie et les thérapeutiques, et en traitant directement dans l'intimité du corps.

Ces découvertes scientifiques entraînent beaucoup d'affrontements. Entre le « guérisseur

scientifique » et celui qui souffre, la rencontre est souvent difficile, car à la rationalité apparente médicale s'opposent des croyances multiples qui reprennent parfois les théories anciennes ou en créent d'autres.

Ces théories sont aussi une façon de s'opposer au tout biologique de l'épistémologie médicale actuelle (épistémé : savoir ; logos : parole) et permettent souvent de réintroduire le corps imaginaire et symbolique, mais aussi de lutter par des croyances contre la souffrance de la maladie.

Écouter ces croyances, c'est aussi découvrir la complexité du rapport de tout un chacun au médical, c'est peut-être aussi permettre des avancées en médecine, nous verrons pourquoi.

Mais tout d'abord, la question principale est : pourquoi tant de croyances en médecine ?

## POURQUOI TANT DE CROYANCES EN MÉDECINE ?

Les questions de vérités et croyances sont toujours très prégnantes en médecine, car la maladie pose avant tout le problème de la souffrance et de la mort.

## ● Croyance et détresse

La croyance est une force qui s'oppose à la détresse. Les êtres humains que nous sommes doivent s'affronter au manque que représente la maladie et la mort, et c'est dans notre rapport au manque, constitutif de notre spécificité humaine, que s'organise notre être psychique. C'est aussi dans son rapport à la mort que se constitue une civilisation. Or, le lien de l'homme à la maladie et à la mort est de l'ordre du réel et, comme Freud nous l'a appris, dans tout rapport de l'homme au réel il est besoin d'une médiation imaginaire et symbolique. La question essentielle pour notre civilisation, dans le rapport de tout un chacun au médical, est d'inventer cette médiation entre humains, car les découvertes thérapeutiques de notre siècle, qui ont permis parfois de guérir quelqu'un marqué par une mort proche, ont modifié par là même la base de la civilisation en refoulant en partie le divin dans le rapport au médical. Mais quel était le rôle du divin dans la relation au médical ? Il permettait un tiers dans cette relation car c'était à lui qu'était attribuée la violence de la maladie et sa résolution. Or, l'hypothèse de Freud est que l'une des sources de l'efficacité des religions réside dans leur capacité d'illusion ; c'est ainsi qu'il nomme la croyance. L'illusion, dit-il, n'est



pas l'erreur ; elle n'est pas fausse comme le délire ; ce n'est pas davantage une falsification, mais c'est une force qui trouve son origine dans la détresse infantile de l'abandon et de la souffrance. C'est dire que face à la souffrance de la maladie, l'illusion de théories multiples va être sollicitée pour prévenir le désespoir de la confrontation à cette souffrance.

### ● Possibilité thérapeutique

L'existence même d'une possibilité thérapeutique a des conséquences souvent paradoxales.

La place et l'existence d'un objet thérapeutique ne sont pas toujours simples dans la relation médecin-patient, comme l'a montré l'histoire récente de l'épidémie à virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En effet, l'absence de thérapeutique au début de l'épidémie a souvent permis la réintroduction de la parole dans l'échange médecin-patient, parole que l'objet thérapeutique souvent empêche paradoxalement pour beaucoup. Je voudrais citer cet article qui est paru dans *Libération* du 27 octobre 1996 avec pour titre *La trithérapie ronge le dialogue* et citer la phrase de Daniel Deffert : « Le risque existe que beaucoup de médecins à travers la prescription de médicaments retrouvent le pouvoir de vie et de mort qu'ils avaient tout juste évité du temps de leur impuissance ».

Cette phrase, à mon avis, montre plusieurs choses : d'une part, le déplacement opéré sur les médecins de la puissance ou impuissance de la thérapeutique, mais d'autre part, et surtout, que la possibilité thérapeutique du savoir humain peut être vécue comme une violence.

Il est certain pour la psychanalyste que je suis que l'absence d'objet thérapeutique dans la relation médecin-patient, au début de l'épidémie du VIH, a formidablement développé la possibilité de la parole et de transfert, permettant une relation médecin-patient qui était en partie la même que celle qu'a découverte la psychanalyse, puisque le transfert devenait alors un transfert de sentiment sans rapport à l'objet qui est en prise directe sur le réel (du corps anatomique).

Citons deux attitudes différentes : « moi, j'ai une très bonne relation aux médecins parce que je pense que leur savoir et leurs découvertes, c'est Dieu qui les leur a donné. Ils sont pour moi les messagers de Dieu. Cependant j'ajoute, comme il est dit dans le Coran, du miel (un mot égyptien) ». Le patient suivant : « J'avais une excellente relation à mon médecin tant qu'il n'avait pas de médicaments car je le sentais impuissant comme moi. Nous étions deux personnes fragiles. Depuis qu'il a des médicaments, je ne peux plus le supporter parce que je me sens inférieur à lui ». C'est dire à quel point la possibilité thérapeutique peut représenter la fragilité humaine.

### ● Fragilité humaine

La maladie exprime par définition la fragilité humaine ; c'est dire l'extrême ambivalence du rapport de tout un chacun à la médecine, au médecin et au médicament.

La question est, face à chaque patient, de réfléchir avec lui à ses théories médicales et à son rapport avec la blessure de la maladie. En effet, le rapport à la théorie médicale et à l'objet médicament est investi de représentations, représentations souvent surdéterminées. Cette surdétermination dessine l'épistémologie intérieure où s'affrontent dans le même individu des processus de pensée conformes aux exigences rationnelles, mais d'autres aussi filant

au plus court vers un acte manqué, vers la répétition d'un événement traumatique ou quelques représentations imaginaires du désir.

Comme le disait si bien le psychanalyste Pierre Benoît<sup>(1)</sup> : « aucune théorie de la médecine qui ne fait pas sa part à la vie secrète de l'homme malade et de son entourage de vivant et de mort n'est viable, et une théorie qui ne fait pas leur part aux acquisitions des sciences biologiques positives et des effets objectifs des produits de leur laboratoire ne peut paraître que comme une aberration. »

### ● Corps biologique et corps humanisé

De plus, enfin, la théorie médicale s'applique au corps biologique animal pourrait-on dire. Or, puisque nous sommes des êtres parlants et désirants, notre corps nous l'imaginons, l'abstrayons et le symbolisons. Le médicament actuel nous relie certes à ce corps biologique animal, mais en même temps, puisqu'il est prescrit pour résoudre une maladie, il nous relie aussi aux découvertes humaines, à la souffrance, à la vie, à la mort, bref à la spiritualité.

## FONCTIONS DES THÉRAPEUTIQUES

### ● Lutter contre la maladie

Les thérapeutiques luttent contre la maladie de façon symbolique jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle, de façon objective à l'intérieur du corps humain depuis l'application de la science à la médecine.

En effet, les médicaments proposés dans notre pays jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle étaient avant tout des substances utilisées pour leur effet réel et symbolique d'extirpation du mal.

On utilisait des substances capables de faire vomir, de purger ou encore la petite lance pour scarifier et faire saigner, ce qui peut aussi évoquer, voire mimer, la violence humaine, peut-être plus familière que la violence de la maladie (une des principales revues médicales se nomme « The Lancet »).

On utilisait aussi des éléments de la nature qui mimaient la violence de la maladie : par leur nom, la « thériaque », bête sauvage ; par leur forme, la « thériaque », racine qui a une forme de tête de serpent, était censée lutter contre les morsures de serpent ; mais la thériaque devint une « panacée », c'est-à-dire capable de s'opposer à tous les maux, lorsque Néron fit ajouter du poison à cette substance.

Or, l'étymologie de *pharmakon*, n'est-ce pas précisément « poison » et « remède » ? C'est-à-dire qui réunit Éros et Thanatos dans le même objet. C'est dire aussi l'ambivalence du rapport au médicament.

On utilisait, et on utilise encore, des éléments évoquant et réunissant le divin et le corps en un même objet : par l'hostie et la transsubstantiation du corps du Christ, où il s'agit de donner au corps humain un objet le reliant au sacré, ou encore lorsque l'on prescrit des versets coraniques dissous dans un verre d'eau.

Car, pour beaucoup, avant les réussites thérapeutiques liées au savoir humain, c'était à un

dieu ou des dieux qu'était dévolue la responsabilité de la guérison, mais c'est aussi à travers un objet pour le corps que le divin était sollicité pour agir.

Or, depuis l'application de la science à la médecine, c'est le corps exclusivement biologique qui est étudié. Il faut souligner cependant que c'est statistiquement que les bénéfices thérapeutiques sont étudiés et que c'est individuellement qu'ils vont être pris, avec toutes les incidences du métabolisme personnel.

### ● Porter la violence de la maladie

Après avoir été attribuée à Dieu, la violence de la maladie est maintenant souvent déplacée sur le médecin qui la nomme ou le médicament qui la soigne, ou encore le politique qui décide.

On peut dire que, en France, nous sommes passés de la théorie d'Ambroise Paré : « je le pansais, Dieu le guérit » à « la médecine et les médicaments se doivent de guérir ». La violence de la maladie comme sa résolution sont maintenant déplacées sur le médecin et les médicaments. Car depuis que les découvertes thérapeutiques ont permis de sauver un malade d'une mort prochaine, et ceci non plus au nom de Dieu mais au nom de l'homme lui-même, de son savoir, la violence de la maladie n'est plus médiatisée par le religieux mais est devenue un fait de savoir humain. La question essentielle est de retrouver un tiers dans cette relation ; ce tiers ne peut être que la spécificité humaine de la maladie et non pas le médicament. Or, la théorie scientifique de la médecine a négligé avec un certain mépris la part de Dieu en thérapeutique « elle a cru qu'il s'agissait là de superstitions qui s'éteindraient d'elles-mêmes à la lumière de la science et n'a donc absolument pas pensé aux moyens d'assurer la seule évolution concevable, c'est-à-dire le transfert de la part de Dieu sur la part de l'Homme, moyennant quoi le transfert s'est bien opéré, mais en douce, et non sur l'Homme mais bel et bien sur la thérapeutique et les médecins » (Pierre Benoît, *opus cité*). Il n'y a plus de tiers dans la relation médecin-patient.

### Politique, « droit à la santé » et « fantasme de toute-puissance médicale »

Deux grands événements ont marqué la médecine au cours de ce dernier siècle. D'une part, l'application de la science à la thérapeutique, permettant des découvertes fondamentales et des réussites radicalement nouvelles, et, d'autre part, la demande de soin et de recherche qui est adressée maintenant aussi aux gouvernements qui prennent des décisions en santé publique. Cela change fondamentalement le rapport de l'homme à la maladie et à la mort. Cela change donc la civilisation. Nous sommes passés en médecine d'une position hétéronome (qui se soumet à une puissance supérieure et antérieure) à une position autonome et au « droit à la santé » pour chaque individu. Cela pose à l'évidence des questions fondamentales liées à l'épistémologie médicale et à un type de société.

Je pense que la pensée si souvent exprimée : « quelque part, il existe une thérapeutique cachée à laquelle les patients n'ont pas accès », montre bien la position délicate dans laquelle est mis parfois le savoir médical, en place du grand Autre, dirait Lacan. Je pense, de plus, que cette position de toute-puissance imaginaire a peut-être bien un lien avec cette expression : « droit à la santé », qui me semble être de l'ordre du cauchemar messianique ; ce qui est différent du « droit d'accès aux soins ». Que

<sup>(1)</sup> Pierre Benoît. *Chroniques médicales d'un psychanalyste*. Collection Rivages, 1988 : 216p.

l'on parle de droit à l'accès aux soins en en prenant la mesure et les décisions de société qui s'ensuivent, certes, mais parler de droit à la santé me semble une position idéologique excluant par là même les personnes atteintes d'une maladie chronique qui se devraient donc d'être guéries et qui identifie également le savoir médical, dans sa relativité, à une faute de non-toute-puissance. Si l'on pousse le raisonnement, le savoir médical est en faute parfois de ne pas donner l'immortalité.

### **Relativité du savoir en médecine**

L'application des sciences à la médecine a permis de découvrir des connaissances objectives et statistiquement vérifiables, et de mettre au point des thérapeutiques en fonction de ces connaissances. Ce qui est dit en médecine de la vérité du savoir est centré sur le biologique. La médecine parle avant tout de corps anatomique, animal pourrait-on dire. Mais notre corps fonctionne-t-il totalement comme celui d'un animal ?

Or, qu'avons-nous découvert aussi au <sup>xx</sup>e siècle ? Que l'enfant, avant le langage, ne se développait biologiquement et endocrinologiquement que si les nourritures tout à fait objectives étaient données dans un contexte relationnel et de parole qui permettait aussi que ces substances soient efficaces biologiquement. C'est ce qu'ont montré les études de Spitz sur l'hospitalisme, avec ses conséquences (nanisme etc), mais c'est aussi, après l'acquisition de la parole, que les effets organiques de l'abandon relationnel ont été montrés, en particulier dans les orphelinats de Roumanie.

La vérité en médecine est-elle alors uniquement représentée par le savoir sur le corps biologique animal ? Ou doit-on aussi étudier la part de l'humain dans le rapport au médical ? Voire aussi étudier cette part dans les effets de la thérapeutique, bien au-delà de ce que l'on nomme « psychosomatique » ? Ne doit-on pas prendre en considération aussi les effets de la spécificité humaine du langage et de la représentation sur le corps ? N'y aurait-il pas en médecine des vérités intriquées encore à découvrir ? Mais pour les découvrir, il faudrait aussi les chercher, en se mettant à l'écoute de chaque patient et de ses représentations, et en entendant son rapport aux théories médicales comme spécifique de l'humain. Car, parlant et disant « je », notre rapport au médical ne peut être que subjectif, et un fait de subjectivité ne peut être traité avec l'appareil conceptuel qui permet de traiter une vérité objective.

Ce que pose bien l'énigme du placebo. Que peut-on en effet remarquer :

- que l'effet placebo est souvent réduit à un effet imaginaire de croyance, alors que les études montrent qu'il peut avoir aussi, certes pas dans toutes les maladies, un effet biologique objectif, ce qui pose énormément de questions très rarement abordées ;
- que l'effet nocebo, « qui nuit », de la représentation du médicament est souvent ignorée, du grand public et des législateurs ;
- que les effets de la thérapeutique sont rarement étudiés dans le quotidien de la vie et, au-delà des effets de la substance, quels sont les effets du nom, de la forme, de la couleur, du goût etc du médicament sur les croyances dans les médicaments ?

C'est la part humaine liée au langage, à la parole, au manque, à la souffrance qui a été refoulée et qui revient en force, par exemple dans la demande de

médecine parallèle, dite « douce », demande qui est à entendre comme revendication de la part humaine dans la thérapeutique. Comme le dit le psychanalyste Pierre Benoît, « humaniser la médecine ne consiste pas à se montrer humain avec les malades mais à reconnaître ce qu'il y a de spécifiquement humain au sein même des processus morbides dont ils sont affectés ».

La question est que le biologique ne représente pas la vérité de l'être humain dans sa totalité, puisque la spécificité de l'être humain c'est aussi sa subjectivité vécue dans la parole, le désir et la souffrance, et qu'il y a actuellement deux tendances opposées : représenter l'humain par sa part exclusivement biologique, animale ou au contraire exclusivement subjective. La question quant aux croyances est souvent, pour les personnes atteintes comme pour les médecins, de tenter de lier les deux.

La question actuelle dans le rapport au médicament vacille entre plusieurs positions : soit le médicament est sollicité à une place où il doit combler tous les manques, permettant par exemple la réussite sociale ou intellectuelle, l'exploit physique, voire abolissant la fragilité humaine, demande adressée à l'État et à la médecine ; soit il existe, au contraire, un rejet du médicament biologique vécu comme ayant refoulé la part humaine, et une demande alors de médecine parallèle ou encore un fantasme de toute-puissance psychique qui annulerait la fragilité organique et son énigme.

Mais il existe aussi une croyance en un être humain prenant rationnellement un médicament pour son corps biologique où la souffrance de la maladie et ses effets sont masqués, ou, à l'autre extrême, une croyance en la toute-puissance de la pensée qui guérirait, éliminant la nécessité d'un médicament, soit encore des croyances en des théories médicales et des médicaments s'opposant aux théories biologiques proposées par la médecine, c'est la demande de médecine parallèle dite « douce » que l'on voit de plus en plus présente, ne serait-ce que dans les vitrines de pharmacie.

C'est donc aussi une question de société. C'est dire la nécessité de reconnaître publiquement la complexité du rapport au médical. Cette complexité ne pourra être découverte et, par là même, enseignée que si elle est reconnue comme spécifiquement humaine.

La tendance actuelle est donc d'espérer que l'éducation et l'information scientifiques vont suffire à éliminer d'autres croyances.

## **CONFRONTATION DES REPRÉSENTATIONS**

### **● Information et partage du savoir**

L'idée que la prise du médicament est avant tout liée à sa valeur thérapeutique, à la connaissance de cette valeur, et donc à l'information adéquate et à la bonne relation médecin-patient, est la plus communément exprimée, certes. Cependant, les études montrent que ceux qui sont les plus informés quant aux médicaments et leurs effets, je veux nommer les médecins, sont ceux qui sont parmi les moins observants d'une thérapeutique prescrite. Donc, à l'évidence, l'information ne suffit pas à une bonne observance.

L'information scientifique en médecine est filtrée par la subjectivité et si l'on peut dire l'épistémologie

intime de chaque personne qui la reçoit. Le redoutable devoir du médecin, de l'infirmière, du pharmacien, est d'entendre et de communiquer avec la personne dans son être spécifique : c'est cela l'art médical. Car parler de maladie et de médicament, c'est aussi parler de traumatisme et de blessure, qui entraîne chez beaucoup de patients un processus de refoulement ou de déni. Ce n'est pas de compréhension qu'il s'agit souvent mais de processus de protection psychique. Quel médecin n'a pas été confronté à un confrère malade ignorant tout de sa maladie ? Il faut savoir que lorsque le médecin parle objectivement de la maladie ou des médicaments c'est subjectivement que cela va être entendu. Il s'agit souvent que le médicament raconte une histoire au patient coïncidant avec son désir de vie, de sens, voire sa position philosophique.

La connaissance de cette complexité du rapport au médicament est peu enseignée en médecine en France, car la valeur de la thérapeutique est précisément étudiée en essayant d'éliminer la part humaine dans les études.

Cependant, certaines personnes sont tout à fait en accord avec les théories biologiques, elles préfèrent acquérir un savoir médical et parlent volontiers de ce savoir avec leur médecin. Ces personnes intègrent des connaissances médicales, ce qui leur permet de s'approprier ce savoir comme valeur humaine et leur donne parfois un sentiment de meilleure maîtrise et de moindre soumission passive. Elles paraissent alors parler techniquement de leur maladie avec leur médecin, que cela d'ailleurs reconforte souvent, car la souffrance est ainsi masquée. L'adhésion à la thérapeutique est consciemment acquise et c'est alors que les oublis ou la non-prise du médicament sont souvent tus, peut-être même censurés, soit pour protéger le médecin de la souffrance, soit pour masquer un défaut de rationalité. Les croyances autres ne sont pas exprimées, voire même pas pensées, car l'irruption de la subjectivité est déroutante voire blessante pour les deux protagonistes, et les oublis ou la non-prise sont alors rationalisés et non déchiffrés.

D'autres patients qui demandent l'information ou qui l'acquiescent vivent l'effet négatif éventuel du médicament, même exceptionnel, comme trop traumatisant et psychiquement envahissant, et renoncent donc à une thérapeutique qui aurait pu ne pas du tout être toxique pour eux. En particulier, les patients anxieux ou hypocondriaques peuvent avoir une décompensation psychique lorsque l'on parle des effets secondaires.

L'information au patient dépend certes de la possibilité de compréhension et de la qualité de l'explication. Mais il faut savoir aussi que lorsque les médecins parlent objectivement de la maladie et du médicament, c'est subjectivement que cela va être entendu. La grande difficulté de l'information en médecine c'est que celui qui la fait, c'est-à-dire le médecin, le pharmacien ou l'infirmière, a par là même une théorie de la médecine et du médicament qui ne laisse pas toujours place à l'écoute du patient dans la complexité de son rapport au médical et à l'objet thérapeutique, car les découvertes objectives de notre siècle ont parfois fait oublier la part de subjectivité dans le rapport à la thérapeutique.

Je pense que, pour faire alliance avec le patient lors d'une prescription, il faut à la fois que le médecin soit attentif à ce qu'il dit et qu'il accepte peut-être d'être en position de recherche avec le patient pour



apprendre *sa* ou *ses* théories de la médecine et du médicament. Tout malade possède en effet un savoir sur son rapport au médical et au médicament. C'est ce savoir du malade qu'il est indispensable d'écouter, tout en entendant la valeur constructive ou parfois destructrice pour chaque personne et en acceptant de renoncer à l'idéal publiquement proposé d'être en face d'un sujet purement rationnel, transparent à lui-même, voulant son bien, acceptant les théories médicales, n'étant pas modifié par le traumatisme que représente parfois l'information sur le médicament et la blessure de sa maladie. Il s'agit pour nous tous d'entendre la blessure que représente aussi la maladie, et donc le médicament et le médecin lui-même. Il s'agit d'accepter la rationalité de l'irrationalité.

### ● **Ambivalence des rapports médecin-patient-médicament**

Mais il reste une grande difficulté : si le médicament représente pour celui qui le prescrit le soin, pour le patient ce même médicament représente certes souvent le soin, mais aussi sa maladie, sa souffrance et le manque. C'est dire l'ambivalence du rapport médecin-patient et de chacun des deux au médicament. L'adhésion à la prise de médicament est liée certes à la maladie et à sa perception, à la connaissance de la valeur thérapeutique du médicament, à la crainte ou au vécu de ses effets secondaires, au désir de se soigner et de se soigner avec ce médicament-là, c'est-à-dire à l'épistémologie médicale de chacun, et donc à la complexité humaine, à la souffrance, au savoir, au manque, aux représentations, à la blessure de la maladie et à l'histoire de chacun, bref à ce qui nous spécifie comme humain et qui est déplacé sur cet objet médicament, et sur le rapport au médical.

C'est ce rapport à l'objet et aux multiples représentations dont il est le support que je vais tâcher de transmettre. Cependant, il me semble que l'art médical nécessite l'écoute de l'humain en évitant deux écueils opposés : la réduction de l'humain au biologique ou au psychique. Le rapport à l'objet thérapeutique touche aussi au préobjet, et au ternaire de l'imaginaire et de la parole.

Le médicament en grec *pharmakon* veut dire poison et remède, ce qui exprime bien l'ambivalence de la thérapeutique qui allie Éros et Thanatos. La question importante est que pour beaucoup de patients, le médicament « chimique » est identifié à Thanatos. Peut-on réintroduire une alliance avec Éros ? Parfois, nous l'avons dit, c'est l'acquisition du savoir médical mais parfois aussi l'expression d'une théorie médicale autre, parfois c'est l'expression du rapport à l'objet médicament et à l'image du corps du patient, parfois tout simplement l'écoute de ce que pense et vit le patient de la thérapeutique qui permettent à nouveau l'alliance entre Éros et Thanatos à propos de la thérapeutique. Il s'agit pour nous maintenant de découvrir les multiples façons d'opérer cette alliance. « Cependant, pour qu'un objet soit accessible à l'analyse, il ne suffit pas de l'apercevoir, il faut encore qu'une théorie soit prête à l'accueillir » (François Jacob<sup>2</sup>). Encore une fois, je le répète, il s'agit de réintroduire l'humain dans sa spécificité. Il me paraît qu'un cadre d'écoute de la

complexité du rapport au médical est indispensable. Certains médecins peuvent le proposer, d'autres non. L'écoute psychanalytique, à condition que le psychanalyste entende aussi le patient dans son rapport au médical, peut étudier plus spécifiquement le rapport à l'objet, et par là même contribuer à l'art médical que la biologie et la technique ont modifié.

Or, si l'on écoute les représentations des patients, ce sont ces trois corps, symbolique, réel et imaginaire, qui sont concernés lorsque l'on parle de médecine, et cela même chez les médecins : si on leur demande de dessiner leur cœur, ils dessinent un « cœur à la Peynet ». Je citerai un patient :

« Une image terrifiante surgit à l'évocation du mot « immunité », mêlée d'un doute : de quelle immunité s'agit-il ? De la mienne ou de l'immunité en général ? Celle dont on parle dans la presse et ailleurs ? De fait, le mot immunité est assez nouveau dans mon vocabulaire, il y est entré de manière violente, immédiatement menaçante. L'irruption de ce mot dans le quotidien de ma pensée a provoqué un coma mental, l'impossibilité de penser le sens de ce mot, seulement son enveloppe terrifiante. La quasi-obligation de me penser à travers un mot dont je n'entends que le sens morbide ou pas de sens du tout... Quelque temps après, pendant la marche [donc au moment où il sent son corps vivant], un renversement s'opère, il faut que je me réapproprie ce sens du mot immunité. Penser mon immunité même menacée dans toute la puissance secrète de sa signification, penser mon propre système de défense et d'amitié, le mot immunité commence à trouver une place sympathique dans ma pensée. Je commence à m'intéresser d'une autre manière à mes médicaments. »

C'est dire à quel point lorsqu'un médecin emploie des mots qui concernent le corps et son fonctionnement, c'est bien sûr subjectivement que cette information est entendue.

Car c'est la position personnelle par rapport au traumatisme, au narcissisme, à l'image du corps et ses représentations, à la frustration, à l'histoire personnelle etc qui va filtrer l'information.

La relation médecin-patient est certes importante pour rationaliser la prescription, expliquer et partager le savoir sur la thérapeutique et, donc, souvent permettre l'adhésion du patient à la thérapeutique. Le désir du médecin que le patient se soigne est parfois très porteur pour le patient, parfois, au contraire, il est mis ou il se met à une place fantasmatique de maître insupportable. De plus, par son « ordonnance » et par son savoir, le médecin est souvent imaginativement placé du côté du maître. C'est cette place de maître qu'il se doit de questionner. Mais ce qu'il pense de la thérapeutique, sa culpabilité éventuelle à ne pas guérir, son désir d'être médecin, tout cela et bien d'autres choses bien sûr, sont exprimés par ses mots et ses attitudes.

C'est dire que la relation médecin-patient dépend certes de la structure psychique de ces deux personnes. Mais la rencontre de chacun des deux autour de l'objet thérapeutique dépend aussi de leur(s) propre(s) théorie(s) médicale(s), ce qui fait partie de l'histoire consciente et inconsciente de chacun des deux protagonistes.

Il me semble que c'est aussi de l'ordre du fantasme de toute-puissance médicale d'imaginer que chaque médecin est à même d'entendre chaque patient dans sa complexité humaine. La rencontre entre ces deux personnes est aussi la rencontre entre deux inconscients, pas toujours compatibles,

d'autant que c'est le médecin qui nomme la fragilité humaine, et cette fragilité-là rend souvent cette rencontre impossible. Il n'en reste pas moins que, porteur de la nomination de l'atteinte, il est porteur de souffrance et donc si souvent identifié à l'agresseur. La même attitude d'un médecin peut être adéquate avec un patient et inadéquate avec le patient suivant. La médecine reste un art difficile.

Le médecin lui-même a aussi un rapport subjectif à la maladie et aux médicaments, très rarement évoqué et élaboré. Son rapport aux médicaments et donc à l'histoire récente du savoir, sa position par rapport aux recherches et à la thérapeutique influencent sa relation aux patients. Il m'apparaît que souvent certains médecins s'identifient au traitement et à la guérison ou à la non-guérison du patient. Certains mêmes sont culpabilisés de ne pas guérir la mort. C'est dire l'extrême tension de la relation à la non-observance du patient.

Mais je pense aussi que les médecins ont à se défendre de la violence de leur savoir, et de la violence de la technicisation et de la biologisation que la médecine induit. Cela peut les amener à une position défensive de toute-puissance imaginaire, car prédire la mort au nom du savoir humain, c'est souvent en être comptable, voire responsable (je rappelle que dans les siècles précédents on exécutait les porteurs de mauvaises nouvelles). Et la technique isole souvent le médecin du patient. Enfin, biologiser la maladie, c'est déshumaniser l'homme. On ne peut en effet parler uniquement objectivement de quelque chose qui touche la subjectivité de l'être humain. C'est une « position déricale » (Pierre Benoît), c'est-à-dire de toute-puissance.

Je suis très frappée à ce propos de la solitude dans laquelle ont été mis les médecins, tant de la part des philosophes que des psychanalystes.

Beaucoup certes accompagnent le malade dans ses rapports à la maladie et aux médicaments, acceptant les difficultés tout en soutenant la pulsion de vie. Cependant, certains médecins entendent le subjectif en le réduisant à de l'irrationnel et se défendent par là même de l'humain en médecine. Comme me le disait récemment un médecin : « moi, je fais de la médecine pure (du sujet ?) ».

Les psychanalystes ont peu ou pas travaillé sur le rapport à l'objet médicament puisque la psychanalyse s'est constituée autour du renoncement à cet objet et, pourtant, la place de cet objet médicament est certainement à entendre aussi psychanalytiquement, ce qui pourrait contribuer à l'art médical. Cependant, il m'apparaît que l'absence de théorisation sur le statut de l'objet médicament peut être entendue comme un symptôme de la théorie psychanalytique.

### ● **Pour une épistémologie médicale**

Ce qui me paraît donc important est de rétablir la part de l'humain dans la thérapeutique et dans la prescription, d'entendre la place du désir à la fois du soignant et du soigné, et pourquoi pas d'étudier la part de la personne dans l'effet thérapeutique, y compris objectif. Il n'est pas question de psychologiser l'effet de la thérapeutique, il est question de redonner à l'homme la place de sa parole, de son désir, dans toute la complexité de son rapport au médical.

L'écoute et l'attention portées aux patients concernant leur rapport au médical et aux médicaments permettent à certains patients de saisir les défenses qu'ils ont opposées aux théories

<sup>(2)</sup> François Jacob. *La logique du vivant : une histoire de l'hérédité*. Paris : Gallimard, 1976 : 352p.



scientifiques ou psychiques et de se confronter à leur rapport au « manque à être » actualisé par la maladie, parfois d'établir une alliance avec le médical, parfois au contraire contre le médical tout en se confortant comme sujet.

Les découvertes de notre siècle ont fait basculer pour beaucoup toute thérapeutique dans un « devoir guérir » ; beaucoup de patients auront donc à se confronter à une frustration, à un renoncement qui nécessite de repenser le soin. Il faut donc souvent tout un travail extrêmement complexe et variable d'élaboration qui nécessite du temps. On ne peut qu'observer que souvent, dans les médias, les progrès thérapeutiques sont présentés comme quasi miraculeux. Les procès récents ont bien montré à quel point le fantasme de toute-puissance médicale pouvait même faire l'objet de jurisprudence. Ainsi, s'agissant de maladies nosocomiales, les juristes ont inventé l'« homme stérile », exigeant des médecins une obligation de résultat. Or, la pratique médicale montre à l'évidence qu'il s'agit beaucoup plus souvent de soins que de guérison.

Nous l'avons dit, la relation médecin-patient est marquée par une relation de chacun des deux à l'objet thérapeutique et à la théorie médicale. C'est une longue histoire qui précède de beaucoup les découvertes biologiques et a aussi sans doute un lien avec d'une part la constitution de l'objet dans la toute petite enfance et, d'autre part, ce qui spécifie l'humain, c'est-à-dire le monde ternaire de l'imaginaire et du symbolique par la parole.

Je pense qu'il faut aller au-delà de la théorie de Balint qui a identifié le médecin à la thérapeutique et réintroduire dans les recherches le rapport de chacun à la théorie médicale et à la constitution pour lui de l'objet interne.

Le désir de se soigner implique au minimum le désir de prendre soin de soi, d'avoir une conscience de la maladie et d'accepter ce médicament-là. Le désir de se soigner nécessite aussi de se confronter au désir de vivre. Il faut dire que l'annonce de la maladie, souvent nommée uniquement biologiquement et non ressentie, est un choc qui entraîne d'ailleurs souvent un coma mental, et une impossibilité de penser et d'entendre les mots qui sont dits.

Se soigner avec ce médicament-là implique une adhésion à la théorie médicale. Or, les médecines sont toujours symboliques et souvent, chez une même personne, plusieurs théories se superposent ou alternent.

## RAPPORT À LA MALADIE ET AUX DIFFÉRENTES THÉORIES MÉDICALES

### ● « Être cobaye »

Ce terme, si souvent employé, n'est-ce pas une façon de nommer que la recherche scientifique s'intéresse d'abord à la part animale de l'homme, même si on lui demande son accord, et que les recherches actuelles sont uniquement biologiques et ne s'intéressent pas à la part humaine ?

### ● Théories ou fantasmes psychosomatisants

Beaucoup expriment que, pour eux, prendre un médicament ce serait s'opposer à leur force psychique et signer leur « défaillance » psychique. Le

médicament est alors vécu comme un élément destructeur de leur « équilibre psychosomatique » et souvent ils expriment que le terme lutter, si souvent employé, leur donne une idée de leur valeur et de leur force et n'est pas compatible avec l'expression « être sous thérapeutique », qui les met en position passive psychiquement.

L'aggravation biologique devient parfois pour eux la preuve de leur faiblesse psychique et le médicament représentant alors cette faiblesse psychique est rejeté en tant que tel. Je pense que le terme « psychosomatisant » est souvent extrêmement gênant, car souvent vécu comme opposant force psychique et force somatique. La question est de réintroduire le lien entre les deux et surtout l'instance tierce de l'imaginaire, permettre aussi un espace de jeu dans cette articulation psychique somatique, comme il s'agit souvent de lier à nouveau pulsion de vie et pulsion de mort.

On demande aux malades de lutter, certes pour développer leur force de vie ; ne pas confondre cela, toutefois, avec un fantasme de toute-puissance psychique guérissant le somatique, ce qui serait un fantasme obsessionnel de toute-puissance de la pensée.

Il s'agit de reconnaître que les liens entre psychique et somatique sont de l'ordre de l'énigme à écouter, certes, tout en sachant qu'une part échappe nécessairement à l'homme, à son savoir et à ses constructions objectivantes.

### ● Sens de maladie

Beaucoup aussi cherchent un sens à leur maladie, sens éminemment constructif pour eux, mais parfois aussi aliénant car touchant à la culpabilité psychologisante de la maladie. Le livre de Fritz Zorn, *Mars*<sup>3</sup>, en est un bel exemple. La question est là extrêmement difficile, car il s'agit à la fois de reconnaître cette construction souvent essentielle pour la personne, mais souvent aussi représentant de l'histoire de notre société et de la culpabilisation, personnelle ou projetée sur l'autre, de l'atteinte.

Maladie et faute sont encore bien souvent liées. D'ailleurs, ne parle-t-on pas souvent de la maladie « injuste » ; cela voudrait-il dire qu'il y a des maladies « justes » ?...

### ● Autres théories

De multiples autres théories de la maladie sont souvent exprimées. Ce qui a été dit dans l'enfance de la médecine, le statut de la maladie dans la famille, réapparaît. Beaucoup de patients retrouvent en parlant les théories de leur enfance, les théories de leur culture.

La difficulté pour eux est que, pris entre deux cultures, deux théories, ou plus, et touchés très profondément par une maladie vécue comme grave, ils ont besoin de retrouver leurs racines, leurs origines.

Les deux théories sont parfois vécues comme incompatibles ; or c'est souvent l'alliance entre les deux théories qu'ils ont besoin d'exprimer et de repérer. Il leur est souvent nécessaire de pouvoir retrouver les théories de leur enfance, de les exprimer, tout en ajoutant une autre théorie, celle que les médecins leur proposent. C'est la formulation des théories de leur culture d'origine ou d'enfance,

devant quelqu'un qui peut l'entendre et le respecter, qui permet souvent cette alliance entre deux ou plusieurs théories. Ils prennent alors, parfois, des objets (médicament, ou rituel, ou plantes, créés par les multiples théories), ce qui leur permet de se situer dans leur culture et dans leur être actuel.

Je voudrais citer là une patiente : « Je viens de Haïti. Dans mon pays, on prend plus des tisanes, des décoctions que des médicaments ; c'est quelque chose de doux, que l'on prend naturellement. J'ai besoin de cet héritage transmis de génération en génération.

Il y a de la violence dans la rationalité occidentale. J'ai l'impression qu'il y a une sorte d'aliénation, que je m'oublie, que je me livre à l'inconnu de la science. Néanmoins, je reconnais le bien-fondé de la science et je veux jouir du confort relatif qu'elle peut proposer. C'est une douleur dans ma famille de parler de médicaments.

Les plantes par contre, il y a une connivence entre elles et nous : c'est notre famille, un berceau, une autre mère. Le médicament c'est drastique, c'est la peur, si je ne les prends pas, je vais mourir. Le médicament, c'est cette bouteille qui est en verre et qui peut se casser, si jamais elle tombe. Et puis, on doit les avaler. C'est une forme de violence, ce n'est pas naturel ; et puis il y a la tyrannie de la dose. Il faut contrôler, pas une goutte de plus, pas une goutte de moins. Je manie le danger. Ce que j'ai peut me tuer. Le médicament peut me tuer. La plante est peut-être aussi un danger, mais je suis dans une sorte de béatitude inconsciente, comme un bébé.

Vous savez, le médicament, ce serait comme le monde du père, une contrainte, la loi, la sentence. Mais au fond, c'est vrai. Je suis née d'un père et d'une mère ; et puis j'étudie. Il faudrait que j'allie les deux, les médicaments et les plantes ».

### ● Théories biologiques

Certains patients (cf supra) sont tout à fait d'accord avec les théories biologiques et préfèrent parler du savoir théorique avec leur médecin. Ils intègrent les connaissances médicales dans un rapport d'identification et de désir de savoir, ce qui leur permet de se réapproprier le savoir comme valeur humaine et non comme traumatisme, évitant ainsi l'effet d'intrusion de ce savoir et lui donnant souvent une place subjective, par exemple la valeur des découvertes humaines.

Certains patients se sont mis avec les chercheurs en position de chercheurs et ils paraissent parler techniquement de leur maladie avec le médecin, ce qui n'empêche jamais que leur position subjective peut faire irruption à leur insu, ce qu'ils constatent en s'interrogeant sur les conditions de l'oubli du médicament.

Leurs connaissances permettent, parfois, de soulager leur relation au monde médical, atténuant un sentiment de fragilité et de soumission.

Croire en l'efficacité de la thérapeutique et son bénéfice est certes fondamental.

L'amélioration à la fois clinique ou biologique est essentielle, et reste le support principal de l'adhésion à la thérapeutique et de l'acceptation des frustrations imposées.

Cependant, certains malades sont aussi confrontés à l'absence de parallélisme entre clinique et examen biologique.

Un bien-être physique peut coïncider avec des examens biologiques qui s'aggravent, ou, au

<sup>(3)</sup> Fritz Zorn. *Mars*. Paris : Gallimard, 1982.

contraire, un malaise physique coïncide avec une amélioration des examens biologiques. Que privilégier alors ?

Il s'agit aussi d'accepter le soin et donc de renoncer à l'idéal de guérison.

Il est extrêmement douloureux pour certains patients de constater, chez eux, une non-amélioration, ce qui redouble la frustration et souvent la culpabilité. Et un des grands dangers actuels est d'identifier non-amélioration et non-observance, ce qui, lorsque c'est vrai, nécessite une respectueuse élaboration de ses causes.

Ce qui m'apparaît aussi, c'est que beaucoup de patients me disent parler facilement avec moi, qui ne prescris pas, de leur difficulté d'observance. Ils n'en parlent pas, me disent-ils, avec leur médecin pour ne pas être vécus comme mauvais patients et aussi pour protéger ce médecin-là.

## RAPPORT À L'OBJET MÉDICAMENT

### ● Nature du médicament

Certains patients sont d'emblée contre la thérapeutique ; ils estiment que les découvertes scientifiques humaines bouleversent l'ordre du monde et de la nature. Pour eux, les découvertes sont à rejeter, car s'opposant à la nature, qui est toujours bonne, d'ailleurs. Ces découvertes représentent pour eux une violence faite à l'ordre du monde et sont comme telles dangereuses.

Ces personnes sont opposées aux vaccins, aux antibiotiques et évoquent souvent la réduction de l'homme à sa part animale, biologique, technique, excluant sa part humaine dans les thérapeutiques actuelles. Souvent, ils demandent des médecines douces ou parallèles, la médecine étant identifiée à une violence et à Thanatos.

Cependant, parlant de leur théorie médicale, certains découvrent qu'ils peuvent prendre en compte la théorie biologique sans éliminer la part humaine et font alors alliance entre Éros et Thanatos, situant Éros du côté des médecines parallèles et Thanatos du côté des médecines biologiques. Mettant en acte l'éthymologie même du mot *pharmakon* : soigner et détruire.

C'est le développement et l'écoute de leurs théories qui permettent parfois l'acceptation de cette alliance. C'est dire à quel point l'écoute des théories médicales propres à chaque sujet est aussi importante.

Beaucoup parlent aussi de médicaments chimiques. N'est-elle pas trop dangereuse cette thérapeutique « chimique » ? alors qu'une thérapeutique naturelle est souvent vécue comme douce. Ce qui est évoqué là, n'est-ce pas la place du savoir humain ? Ce savoir humain viendrait occuper là la place de la violence de la maladie, violence qui est ainsi par déplacement attribuée à l'objet thérapeutique.

Mais aussi, ce qui est reproché à la chimie ne serait-ce pas un reproche adressé à l'homme : de s'occuper objectivement de guérison et de prendre ainsi la place qui, jusqu'à présent, dans toutes les civilisations, était attribuée à un dieu ou des dieux ?

Il faut dire que les premiers médicaments découverts, vraiment efficaces, les antibiotiques (ce qui étymologiquement veut dire « contre la vie ») ont peut-être par leur nom même redoublé ce malaise

lié aux découvertes humaines, agissant contre la vie elle-même. N'est-ce pas aussi exprimer l'ambivalence de la thérapeutique ? Que dire aussi du terme « chimiothérapie » réservé aux traitements du cancer ?

Il est rarement parlé de biochimie (de chimie de la vie) et certains patients découvrent que le médicament est certes, à la fois synthétisé artificiellement, mais aussi mis au point en fonction des connaissances biologiques, c'est-à-dire que la chimie est également à l'œuvre dans leur corps et donc les concerne comme êtres vivants.

### ● Médicament au quotidien

#### Dépression et anxiété

La dépression et l'anxiété sont des obstacles majeurs à la prise de médicaments et à la croyance en leur efficacité. Pour avoir envie de se soigner et de se soigner avec ces médicaments-là, il faut d'abord pouvoir anticiper un mieux-être. Ceci nécessite de la part du médecin d'entendre et de prendre en compte avant toute chose la dépression et l'anxiété.

#### Oralité

Prendre un médicament par la bouche touche l'oralité.

Beaucoup de patients me parlent du goût des médicaments ou de la modification de leur goût, avec parfois le désir ou le besoin de modifier leur alimentation. D'ailleurs, très souvent, à l'annonce d'une maladie grave, beaucoup de personnes atteintes évoquent leur désir de modifier leur alimentation pour avoir, je cite, « une alimentation saine et protectrice ».

Dans le cas du VIH, ce qui apparaît c'est que la frustration du goût renvoie, chez beaucoup, à la frustration sexuelle liée à la maladie et à sa possible transmissibilité ; les modifications du goût sont vécues comme réactualisant une frustration fondamentale et insupportable ; c'est pour cela qu'un travail sur le goût serait important, mais encore certains patients se sentent dans l'obligation de désinvestir l'oralité pour pouvoir accepter le médicament, comme s'il fallait s'opposer à ses pulsions.

#### Horaires

Ils bouleversent souvent le rythme quotidien et le rapport au temps.

Il faut aussi se questionner sur l'éventuelle rigidité imposée par ces horaires, peut-être aussi liée à l'angoisse du médecin et aux relativités des connaissances.

Pouvoir prendre un médicament c'est pouvoir aussi, certes, avoir une intégration quotidienne qui permet de se situer dans le temps présent et à venir, ce qui est, chez beaucoup de patients sans domicile ou très démunis, quasi impossible.

Le début de la thérapeutique impose un temps d'organisation et souvent les oublis sont particulièrement importants la première semaine ou lors de modifications de la vie quotidienne, voyages etc.

La nécessité d'une consultation dans la semaine qui suit le début de la thérapeutique est souvent manifeste.

#### Rupture du secret

L'annonce d'une atteinte somatique bouleverse l'idée de l'intimité touchant un double secret, rupture du secret de ce qui se passe dans le corps, rupture du secret du futur.

Le médicament est l'objet qui risque de réactualiser cette double rupture du secret.

« Il faut savoir que l'existence d'un jardin secret est si nécessaire que son éventuelle violation déclenche un naufrage irrémédiable à partir de quoi tout l'univers d'un sujet bascule parfois dans la psychose » (Jacques Durandeaux).

Beaucoup de patients parlent et vivent douloureusement le médicament comme réactualisant la violence de l'atteinte de ce secret.

Ce secret est à entendre comme rapport à l'intimité, parfois, certes, surdéterminé par la culpabilité de certaines maladies.

Mais on peut remarquer aussi la confusion actuelle dans notre société entre intimité et faute de non-dit.

Il est illusoire de prescrire un médicament à garder au réfrigérateur si la personne n'a pas parlé, à ceux qui partagent sa vie, de sa maladie. Comme il est illusoire de prescrire un médicament à prendre au milieu du repas à ceux pour qui ce médicament dévoile la maladie aux collègues du travail.

Pour certains, il s'agit, d'abord, de pouvoir faire en sorte que le déjeuner ou le dîner soit possible.

### Dépendance

La dépendance au médicament, si souvent exprimée comme peur de la dépendance, renvoie également dans mon écoute à une autre dépendance, celle de la relation à l'autre, dont la personne a été parfois frustrée du fait de la maladie, mais aussi parfois à la peur de la dépendance relationnelle, ou encore à l'idée d'une dépendance aux médicaments à vie, projetant dans le futur les connaissances thérapeutiques actuelles sans imaginer les progrès thérapeutiques.

### Soumission

La « soumission » à l'ordonnance (bien exprimée par le terme être « sous thérapeutique ») est parfois vécue comme une soumission à l'« ordre médical » ; certes, la bonne rencontre entre médecin et patient est ici particulièrement importante, mais, là encore, souvent, c'est l'idée d'une soumission qui est insupportable. Et beaucoup de patients découvrent en parlant que c'est cette idée de soumission qui empêche la prise de médicament, le terme « ordonnance » renvoyant souvent à l'idée de soumission passive. Dans ce cas, le travail de connaissance et d'appropriation du savoir est particulièrement important, car réintroduisant la volonté et la décision de la personne, et l'alliance avec le médecin et la théorie médicale. Cependant, certains patients auront besoin pour se sentir actifs de modifier en partie les doses ou d'ajouter une autre thérapeutique.

Les termes ordonnance, compliance, observance, expriment aussi un rapport au maître, parfois soulageant, parfois anihilant la personne.

### ● Signifiants liés à l'objet-médicament

#### Nom

Cet objet a une forme, un goût, un nom, un nombre et des effets secondaires annoncés ou parfois vécus. Son nom est un signifiant qui a parfois des effets de signifié, ce qui est souvent ignoré.

Le nom qui évoque tout d'abord la maladie, par exemple dans l'atteinte par le VIH *Retrovir*®. Les médecins et les laboratoires qui ont choisi ce nom l'ont choisi en fonction de ce qu'il représentait pour



les médecins et les chercheurs, et de ce contre quoi il lutte. Mais n'est-ce pas oublier que, pour le patient, le signifiant de ce mot peut évoquer d'autres signifiés : rétro derrière, vie la vie, vir le sexe masculin, de même Videx®, ex, vie, vider, se vider, et que dire de Hivid®, le lit vide, livide, être livide etc.

Ont-ils oublié, ces décideurs de laboratoires, que nous étions des êtres de parole ? Mais non, puisque précisément les noms du médicament évoquent le nom du laboratoire, ou qu'ils choisissent ce nom en fonction d'une identité avec ce que le médicament soigne ; ce sont les patients, comme êtres parlants en dehors de leur maladie, qui sont oubliés.

Pourtant, il faut remarquer que les médecins et les chercheurs de laboratoire sont sensibles au nom, dans ses effets de signifiant et de signifié, puisque, par exemple, lorsqu'ils font une recherche commune entre la France et la Grande-Bretagne, ils intitulent le projet « Concorde » (que je sache, ils n'ont pas choisi de l'appeler « Discorde »).

Qu'est-ce qu'évoque ce mot ? À l'évidence une concorde, c'est-à-dire « s'accorder », mais il évoque également l'avion, la création de l'avion et la puissance.

C'est dire que parlant de la recherche entre médecins, l'évocation du nom d'un projet dans son rapport au signifiant et au signifié est bien évoqué et pourtant, lorsqu'il s'agit du nom d'un médicament s'adressant à un patient, ce qui est seulement marqué, c'est le nom de la maladie VIH.

Je pense qu'oublier le patient dans sa vie est quelque chose de grave et qu'il y a une réflexion à faire sur les effets de noms, qui poussent, en tout cas dans mon écoute, certains patients à ne pas pouvoir prendre le médicament dont le nom actualise à chaque prise ses effets de signifié, d'autant plus marquants qu'inconscients. Comme tumeurs évoque « tu meurs » et morphine évoque « mort fine ».

La couleur est parfois évoquée, mais c'est surtout l'inscription du nom du médicament qui touche aussi au secret de la maladie.

L'odeur, la forme, accentuent parfois la difficulté d'avaler.

Le nombre est souvent évoqué et certainement surdéterminé.

Comme me le disait un patient, « je ne compte pas les bouchées que j'avale, mais je compte le nombre de médicaments, même si je les avale en une seule bouchée ».

### Notice

La notice où sont inscrits tous les effets secondaires, mis sur le même plan, est par là même un faux-vrai. Certes, l'information du patient est nécessaire, mais se doit d'être accompagnée d'une explication du médecin dans une relation interhumaine ; il n'en reste pas moins que les écrits restent et que la multiplicité de ces effets secondaires est inscrite en « une seule personne ». Si un effet secondaire est apparu une fois sur un millier de prescriptions, voire plus, il est reçu dans cette inscription comme personnellement possible.

Les notices sont vécues d'une façon tout à fait variable. Certains, voyant écrite la multiplicité des effets secondaires possibles, situent le médicament comme aussi puissant que la maladie et peuvent par là même l'accepter. D'autres sont effrayés par le nombre d'effets secondaires possibles et renoncent à la thérapeutique par crainte d'une destruction supplémentaire d'eux-mêmes.

### Effets secondaires

Les effets secondaires grèvent, parfois, quand ils existent, la vie quotidienne du patient et obligent à un choix très douloureux entre l'acceptation de ces effets secondaires malgré tout (puisque la thérapeutique est bénéfique) et le renoncement au traitement.

Parfois, l'expérience de nausées ou de vomissements peut par la suite déclencher ces mêmes symptômes à la seule vue du médicament.

Certains effets secondaires sont peut-être dus à la crainte et aux représentations liées à la nomination de ces effets secondaires. Mais certaines nausées ou vomissements ou diarrhées ne seraient-ils pas des équivalents de l'extirpation du mal ?

De plus, il ne faut pas oublier que des « placebos » peuvent déclencher nausées, vomissements, douleurs abdominales, céphalées, vertiges par leur effet nocebo, si rarement évoqué. Quels sont les effets placebo/nocebo d'un médicament pharmacologiquement actif et ayant une histoire ? Quelle est l'origine de l'effet « nocebo » d'un placebo ?

L'effet placebo/nocebo d'un médicament n'est peut-être pas réductible à un effet de croyance, mais plutôt à un effet d'histoire, et lié à la complexité de l'être parlant et désirant dans son lien au biologique et à sa souffrance, ou encore à la nécessité d'un objet pour le corps qui rétablirait une complétude atteinte par l'idée de la maladie : ce qui lie le médicament à l'objet transitionnel.

Il s'agit de faire coïncider de façon acceptable l'histoire du médicament et l'histoire du rapport au médical et au savoir médical du patient.

### Image du corps (au sens dassique)

La nomination de la maladie a souvent entraîné une altération de l'idée du corps. Cette altération est une superposition de représentations. Le médicament va là être associé soit à une réparation de cette image, soit à une destruction supplémentaire.

Prendre un médicament lors d'une atteinte uniquement nommée biologiquement, sans perception de cette atteinte, nécessite de « croire » dans la biologie et dans le savoir médical. De croire non seulement à la thérapeutique et d'être convaincu que cette thérapeutique est bénéfique malgré ses effets secondaires. Or, ses effets bénéfiques sont aussi jugés pour la plupart en fonction des critères biologiques et non d'améliorations cliniques.

Prendre un médicament lorsqu'un malade perçoit une gêne physique que le médicament améliore est différent de prendre un médicament lorsque la vie quotidienne est facile et que le médicament déclenche des effets secondaires parfois confondus avec une aggravation de la maladie.

Beaucoup de patients disent prendre beaucoup plus facilement la thérapeutique lorsqu'ils ont vécu une atteinte qui a donné une réalité à la maladie.

L'altération de l'idée du corps est très liée aux représentations ; par exemple dans le cas de l'atteinte par le VIH, les médias représentent le virus par une image de bombe qui touche l'idée de l'intégrité corporelle.

Les examens complémentaires sont aussi parfois vécus comme une intrusion, en particulier le fond d'œil et l'imagerie par résonance magnétique cérébrale, et la représentation du corps, en tout cas

de son fonctionnement, est exprimée, souvent en chiffres, qui sont souvent surdéterminés. Combien de patients sont ravis ou désespérés lors d'une modification infime des T4 ou de la charge virale !

### Objet transitionnel et objet phallique

J'ai souvent entendu, en analyse, l'évocation de l'objet transitionnel à partir de l'évocation du médicament et c'est au moment où cet objet transitionnel était évoqué que le médicament pouvait être accepté comme réparateur de l'intégrité corporelle. Le médicament dans une maladie grave touche à la structure archaïque de la personne et l'objet thérapeutique, sur lequel se condensent tant de représentations, est accepté ou rejeté en fonction de ces représentations.

Parfois, d'ailleurs, le médicament a plus un statut d'objet phallique. Je citerais à ce propos un médecin qui, récemment allant faire une conférence, m'a dit qu'il avait pris un médicament et qu'il s'était immédiatement senti très puissant (il s'agissait d'un cardiotonique). En effet, le médicament pour beaucoup est vécu comme un objet permettant toutes les puissances, intellectuelles, physiques ou autres. C'est cela un objet phallique. Il suffit de regarder les devantures de pharmacie qui proposent la résolution de tous les manques.

### Rôle des médias

Les médias ont une position difficile et privilégient souvent le *scoop*, même si beaucoup de journalistes ont appris la nuance, ils permettent parfois une information et donc une augmentation du « savoir ».

« Mais c'est dans les médias tout particulièrement que l'on voit l'ambivalence des non-médecins vis-à-vis de la médecine, qui a sans doute existé de tout temps et qui est fortement accentuée à l'époque actuelle », dit Pierre Benoît.

Je citerai aussi Pierre Kneip : « On s'aperçoit que ce sont des représentations, façonnées et diffusées par les médias, qui prévalent toujours dans le grand public au point de constituer l'obstacle majeur de suivi médical. Les personnes concernées ont du mal à cause de ces images violentes à vouloir se soigner. Ils parlaient des images de signature sur le corps ».

Au total, comment faire une information scientifique dans les médias ? Je crois qu'il est nécessaire d'avoir une réflexion sur la théorie de la thérapeutique, c'est-à-dire une réflexion épistémologique pour ne pas cautionner une position cléricale de la médecine. Cléricale, c'est-à-dire religieuse ou idéologique, car est religieuse ou idéologique toute démarche qui prétend prendre en compte un fait de subjectivité et donc de désir au nom du savoir de l'Autre, prétendument incarné dans cet autre qu'est le clerc (Pierre Benoît).

Pour cela, il faut certes reconnaître l'acquis de la biologie, mais ne pas réduire l'homme comme être parlant et désirant à sa biologie, ne pas nier la complexité humaine et la souffrance humaine.

### CONCLUSION

Chacun d'entre nous a un rapport à la médecine et à l'objet médicament qui est de l'ordre de l'épistémologie.

Il me semble nécessaire de développer plusieurs domaines de réflexion et de recherche du côté :



- des patients, pour permettre de développer une formulation et une réflexion sur ce qu'ils pensent de la thérapeutique ;
- des laboratoires, pour travailler la forme, le goût des médicaments, ce qui n'est pas dérisoire ; il me semble aussi nécessaire de travailler sur les notices etc ;
- des médecins, qui pourraient entendre, autant que faire se peut, les croyances comme spécifiques de la personne humaine dans sa complexité et non comme fragilité insupportable ;
- des « psys », qui pourraient travailler sur le rapport à l'objet médicament, mais aussi sur le rapport au médical et à l'objet comme constitutif du sujet ;
- des médias, qui ont une responsabilité en santé publique.

Ce travail sur la complexité du rapport au médicament et sur les croyances me semble largement à découvrir.

Je terminerai en citant un entretien :

« Quand j'ouvre le réfrigérateur, j'ai l'impression de sentir l'odeur du médicament, comme si j'avais une mémoire olfactive, mon yaourt va se

transformer en médicament, je ne pourrai pas l'avaler, c'est le blocage total. Cinq minutes après, je peux retourner et manger le yaourt. En fait, c'est comme si je voulais et ne voulais pas des médicaments. Avec vous je peux penser, car vous ne prenez pas partie pour ou contre les médicaments. C'est comme si vous n'étiez pas une personne. Cela me permet de penser. Avec le Dr. C., je sens son désir que je me soigne, ça m'aide peut-être mais pas à me soigner. Je ne veux rien recevoir. Certes, j'accepte le médicament contre le cancer car je suis passif, on me perfuse, et puis, ces médicaments ont dû être découverts par des femmes. Je ne veux pas avaler des médicaments contre le VIH, je serais actif, je ne veux pas. En fait, je suis double. Cette maladie, je sais, et avec autant de force je me rends compte que je ne sais pas. C'est impossible que ça tombe sur moi. J'ai pris conscience cette semaine de ça. J'arrive pas à me dire malade. Je ressens rien, et je n'ai rien. Et je ne veux pas changer de vie. C'est plusieurs choses, ces médicaments. Très terre à terre : les horaires qui signifient une perte de liberté m'obligent à prendre conscience que j'ai un problème sérieux. Un peu tuer tous mes rêves. Par exemple avant je passais devant une vitrine « Jet Tours », je comptais pas partir, mais je pouvais en rêver. Maintenant, j'ai l'impression qu'il

n'y a plus de voyage possible. Je rends cette maladie coupable de m'empêcher de rêver et puis je refuse tout ce qui peut me mettre en position de recevoir. Je ne veux que donner, je donne à mes frères, mon père, ça me donne une valeur. Recevoir, je ne peux pas. Surtout recevoir d'un homme. Je suis sûr que ce sont des hommes qui ont découvert ces médicaments. D'un côté, j'imagine qu'il faut limiter mes activités, prendre des jus de fruits, des légumes, des brocolis anticancéreux. C'est le déplaisir même, ça me casse les pieds. C'est déjà la mort de la vie. Je suis double. Accepter les médicaments, c'est accepter mon homosexualité, la contamination et le hasard. Accepter de perdre la maîtrise, accepter de se soumettre, de se perdre. Ne pas accepter, c'est aussi se perdre. Mais dans la vie, il faudrait d'abord que je sois sûr de ma valeur. »

Ce patient a accepté les médicaments quand il a quitté son médecin femme pour être suivi par un médecin homme, dont il a accepté les médicaments comme équivalent sexuel.

Cependant, c'est le médecin qui est intrigué et perplexe, car ce patient présente rapidement les effets secondaires parmi les plus graves lors de chaque prescription.

Catherine Breton : Psychanaliste. Service Pr Caulin, hôpital Lariboisière - Paris.  
11, rue de l'Aqueduc, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Breton. Croyances médicamenteuses : aller contre ou faire avec.  
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-0115, 2003, 8 p

# EFFETS INDÉSIRABLES, PHARMACOVIGILANCE

C SOUBRIÉ, M JASSON

*I n'existe pas de médicament sans effets indésirables. Toute prescription comporte un risque.*

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Ces effets indésirables sont plus ou moins fréquents et plus ou moins gênants. Selon leur acceptabilité pour le malade et leur gravité, ils conduisent :

- à un inconfort, plus ou moins ressenti selon les sujets et le bénéfice perçu ;
- à une observance irrégulière ;
- à des consultations supplémentaires ou des hospitalisations pour leur diagnostic, leur surveillance ou leur traitement ;
- à des arrêts de traitement ;
- à des séquelles, pour le patient ou sa descendance, voire à des décès. C'est dire que pour toute prescription médicamenteuse, chez un patient donné, on s'intéresse à la balance bénéfice-risque, l'acceptabilité d'un risque dépendant de l'importance du bénéfice espéré, de même que l'estimation de l'intérêt du traitement dépend de la contrepartie en gêne ou en risque.

Cette balance, pour un médicament donné, tient :

- au médicament ;
- au médecin, qui a la responsabilité du choix du produit et des modalités de prescription, de la surveillance, et du diagnostic précoce d'un effet indésirable ;
- au malade, parce que l'acceptabilité d'un risque est quelque chose de très individuel.

## POURQUOI LES MÉDICAMENTS ONT-ILS DES EFFETS INDÉSIRABLES ?

Essentiellement parce qu'il est rare qu'on dispose d'un médicament qui ne fasse que ce qu'on veut, là où on le veut et avec l'intensité instantanée désirée, même après avoir été prescrit de façon tout à fait appropriée, et pris par le malade exactement comme prévu.

### ● *Un effet indésirable peut survenir*

Quand l'effet recherché lui-même devient indésirable, si on dépasse un certain niveau.

Quand l'effet recherché est la conséquence d'une action primaire (stimulation d'un récepteur donné,

effet membranaire ou cellulaire autre) et que cette action primaire a d'autres manifestations, éventuellement indésirables, dans d'autres tissus ou d'autres organes (exemple : effet anticholinergique, recherché sur la vessie, gênant sur le système nerveux central).

Quand le médicament a plusieurs actions et propriétés, en dehors de celle(s) qu'on désire (ou ses produits de transformation) ; les médicaments très sélectifs sont l'exception.

Quand le médicament contenant parmi ses constituants un produit qui n'est pas strictement identique à un constituant de l'organisme peut induire une réaction immunoallergique, susceptible d'atteindre un ou plusieurs tissus (ou organes).

Quand l'arrêt brutal du médicament est suivi de symptômes de rebond ou de sevrage, et que le médicament est pris de façon irrégulière.

*Le risque médicamenteux est fonction non seulement du médicament, mais aussi de la façon dont il est prescrit, pris, et surveillé.*

## RISQUE ACCEPTABLE ?

L'acceptabilité d'un risque peut être une problématique individuelle, ou une problématique collective. En tout premier lieu, elle dépend de sa contrepartie, soulagement mineur ou guérison d'une pathologie susceptible en elle-même d'entraîner une morbidité ou une mortalité. Éviter des risques « inacceptables », c'est en premier lieu, prescrire à bon escient.

**Au plan individuel**, l'apparition d'une symptomatologie ou d'une pathologie due à un traitement qui devait apporter une amélioration à l'état du malade, apparaît rarement acceptable ; a fortiori si la nouvelle pathologie est plus gênante ou plus grave que celle qu'on cherchait à améliorer, ou si elle était évitable par des mesures de prévention simples et « sans risque ».

L'acceptabilité d'un effet indésirable est très individuelle. La façon dont un symptôme est ressenti

n'est pas la même pour chacun ; elle tient à son histoire, sa personnalité, son mode de vie, son âge, ses désirs, etc. Le prescripteur ne possède qu'exceptionnellement tous les éléments pour le prévoir. Il lui faut donc souvent tenter d'en discuter avec le malade qu'il va traiter.

**Au plan collectif**, l'acceptabilité d'un risque peut être évaluée de façons diverses : en argent ou en temps, temps d'hospitalisation, journées de travail ou d'autonomie perdues, traitement de séquelles, etc.

Un médicament qui est sur le marché a été jugé comme ayant un risque « acceptable » pour la collectivité compte tenu de son bénéfice. Cependant, il se peut que la découverte ultérieure d'un effet indésirable et de ses facteurs de risque modifie ce jugement, au moins pour ceux des sujets présentant un de ces facteurs de risque ; le médicament fera alors l'objet d'une précaution d'emploi, ou, au maximum, peut être retiré du marché.

## QUELS SIGNES ÉVOQUENT UNE ÉTIOLOGIE MÉDICAMENTEUSE ?

Les pathologies médicamenteuses ont-elles des particularités cliniques ? Aucune. Une pathologie médicamenteuse est plus habituellement bilatérale mais elle peut souvent débuter sous une forme unilatérale.

Toute pathologie connue est susceptible d'avoir une origine médicamenteuse. Il y a 15 ans, on ne pensait pas qu'il puisse exister des syndromes de Guillain-Barré médicamenteux, à l'exception de ceux survenant après une vaccination, on en a trouvé depuis ; on ne pensait pas qu'un médicament pris par voie générale puisse induire une toux, on en connaît maintenant ; les exemples sont légions.

Mais, selon les types de pathologie et les caractéristiques du patient, une même étiologie médicamenteuse peut être au tout premier rang, ou bien au contraire au tout dernier des causes possibles. Le rôle de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être évoqué moins vite devant une toux survenant en hiver chez un homme gros fumeur que chez une femme jeune qui ne fume pas. De même, devant une hépatite cytolitique, la recherche d'une cause médicamenteuse est

immédiate chez un sujet âgé sédentaire, alors qu'elle ne viendra qu'après l'évocation des causes virales, chez un sujet plus jeune et voyageur.

ÉTUDE CHRONOLOGIQUE FINE

● Une des bases sous-estimée du diagnostic

Le diagnostic d'effet indésirable se fait en utilisant trois types d'éléments.

■ L'analyse de la probabilité des autres causes habituelles de ce type de pathologie, selon les résultats des examens éventuellement pratiqués, positifs ou négatifs ; autrement dit, c'est très souvent un diagnostic d'exclusion.

■ La probabilité a priori qu'un sujet traité par ce médicament présente un tel événement, si on la connaît ; cependant, savoir que « il y a déjà des cas publiés » n'est pas synonyme de « ce cas, parce qu'il est analogue aux cas publiés avec ce traitement doit donc être dû au traitement ».

■ La relation temporelle entre la ou les prise(s) médicamenteuse(s) et l'événement intercurrent chronologie. En réalité, dans la démarche diagnostique, c'est la première étape. L'analyse de la chronologie des événements, déterminante, doit être faite d'emblée, avec la précision nécessaire : par exemple, il faut connaître non pas les prescriptions reçues par le malade, mais ce qu'il a réellement pris (combien, quand..).

Délai de survenue

Lorsqu'on recherche la date de début de traitement et qu'on la confronte à la date de début de l'effet indésirable (si on arrive à en définir le début, ce qui peut se révéler difficile) on se rend très souvent compte que le médicament que l'on soupçonnait initialement n'a été pris qu'après le début de l'effet, ce qui l'innocente.

Lorsque ce délai est établi, on peut réfléchir en terme de logique biologique et médicale. Ainsi certains effets peuvent-ils très logiquement survenir après un délai de prise bref, alors que d'autres demandent une exposition prolongée.

Délai de régression après l'arrêt éventuel

Lorsqu'on est en situation de réfléchir à la relation entre un événement médical passé, mal expliqué et une ou plusieurs prise(s) médicamenteuse(s), on est amené là encore à vérifier de façon fine quel a été le dernier jour de prise de chacun des médicaments, et quand l'événement a commencé à régresser. Selon le type d'événement considéré, on peut trouver que le délai observé est tout à fait logique et compatible ou au contraire très peu plausible. Ainsi, une agranulocytose, liée à un blocage médullaire haut situé ne peut pas régresser dès le lendemain de l'arrêt d'un médicament, alors que si la lyse est périphérique, c'est envisageable.

Délai de récédive après une réintroduction

Si la réintroduction se fait aux mêmes doses que la première fois, selon le mécanisme supposé de l'effet observé, on s'attendra à voir survenir la récédive :

- soit dans le même délai que la première fois et avec la même intensité, si le mécanisme est toxique ou pharmacologique (et que les facteurs associés sont les mêmes) ;
- soit plus rapidement (et plus intensément), si le mécanisme est immunoallergique.

COMMENT MINIMISER LES RISQUES ?

La première étape consiste évidemment à choisir le traitement présentant le moindre risque pour un patient donné pour un niveau d'efficacité donné. Ceci suppose de bien connaître les contre-indications et les précautions d'emploi des médicaments que l'on peut utiliser mais aussi, et cela n'est pas le plus facile, le malade, pour juger s'il fait partie des malades « à risque », c'est à dire si l'utilisation de ce médicament fait courir plus de risques que la moyenne.

L'interrogatoire du malade doit donc être complet et comprendre tant les traitements antérieurs et la façon dont ils ont été pris et supportés que la recherche de caractéristiques particulières : anomalies génétiques, maladies associées et leurs traitements, perturbations des fonctions d'élimination ou de transformation, etc.

Dans la mesure où l'observance irrégulière peut parfois induire des risques supplémentaires, notamment en ce qui concerne les risques immunoallergiques, plus fréquents en cas de prises discontinues, ou des signes de sevrage, lors des arrêts brutaux, il est très important en cours de traitement de demander au patient s'il arrive à prendre régulièrement ou non son traitement ; si la réponse est négative, cela peut conduire soit à chercher comment éviter ces interruptions, soit à changer pour un traitement ayant moins de risques en cas de prise irrégulière.

Enfin, la plupart des effets indésirables médicamenteux sont moins graves si le traitement est arrêté dès les premiers signes. Selon les médicaments et les patients, il faut donc soit une surveillance régulière clinique ou biologique, soit prévenir le patient que, devant la survenue de certains signes, il devra suivre des consignes prévues à l'avance (modifier ou arrêter le traitement, faire un bilan particulier, appeler le médecin..).

POURQUOI LES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES SONT-ILS RARES ?

Lorsque un effet toxique peut être prévu à partir de données observées chez l'animal avec une marge entre les doses « utiles » et les doses toxiques étroite, on ne met le médicament sur le marché que si en moyenne, les effets toxiques semblent acceptables par rapport aux bénéfices escomptés. Cette acceptabilité est jugée en fonction des autres traitements déjà sur le marché ou « en développement » pour cette même pathologie. C'est dire qu'à priori un médicament qui présente des risques fréquents et graves n'est commercialisé que dans les domaines où l'on ne dispose pas d'alternative.

Cependant, le risque n'est pas distribué uniformément sur tout malade potentiel, ce qui conduit à certaines précautions d'emploi ou contre-indications ; celles-ci identifient parfois des sous-groupes chez qui certains des risques sont élevés ou plus graves.

Certains effets indésirables graves ne peuvent être prévus chez l'animal. En général, ils ne surviennent que chez une minorité de sujets qui, pour des raisons probablement génétiques, seront les seuls à fabriquer en quantité suffisante le métabolite toxique, ou immunogène. Si ces « minorités » étaient importantes, on verrait apparaître ces effets graves avant la mise sur le marché, et sauf pour des traitements difficilement remplaçables, cela conduirait à ne pas les commercialiser.

Une exception toutefois : les risques infectieux en particulier dans le cadre des médicaments dérivés du sang, au cas où la matière première, souvent issue de nombreux donneurs, contiendrait un agent infectant qui n'ait pas été éliminé par les procédés d'inactivation, par exemple un agent encore inconnu...

QUE SAIT-ON DES EFFETS INDÉSIRABLES D'UN MÉDICAMENT ?

Les études faites avant la mise sur le marché portent sur des groupes relativement homogènes de patients, le plus souvent des hommes, n'ayant dans la mesure du possible qu'une seule pathologie et donc pas trop de traitements associés, en dehors des tranches d'âges extrêmes (de 18 à 70 ans le plus souvent), le médicament n'étant administré que pour une durée limitée.

Par ailleurs il est souvent étudié dans un environnement hospitalier, ce qui peut empêcher de détecter certains effets (exemple : une phototoxicité).

Enfin, la gravité des effets peut être sous-estimée, les malades faisant l'objet d'une surveillance systématique, éventuellement quotidienne à l'hôpital, qui permet d'arrêter le médicament au premier soupçon, ainsi, par exemple, un médicament peut ne donner qu'une élévation des transaminases pendant la période des essais et induire des hépatites cliniques dans son utilisation ultérieure « habituelle », c'est-à-dire avec une surveillance bien moindre.

Ce qu'on connaît lors de la mise sur le marché, ce sont seulement les effets immédiats, fréquents (supérieurs à 1 %), sur certains types de malades.

CE QU'ON NE SAIT PAS NÉCESSAIREMENT

● Effet sur des malades rarement rencontrés ou traités

Même après des années de commercialisation, certains types de malades auront été très peu traités par un médicament : ainsi les femmes enceintes, les personnes très âgées... On peut donc rester avec des inconnues importantes dans certains sous-groupes.

Rappelons que si un traitement a été administré à n sujets, dans des conditions données, et n'a jamais



induit un phénomène X, on peut seulement affirmer, au risque 5 %, que l'incidence réelle du phénomène X (éventuellement) induit par ce médicament sera certainement plus rare que 1 pour  $n/3$ . Ainsi, un médicament qui n'aurait été donné qu'à 200 sujets ayant un lupus, ou une porphyrie, ou seulement 300 fois pendant une durée de plus de 1 an, ou seulement 300 fois dans le cadre d'une association particulière ou... pourrait parfaitement induire dans ces cadres particuliers un effet gravissime à une fréquence de 1 %, même si cet effet n'a jamais été observé jusque-là.

#### ● **Effet de traitements prolongés, ou effet retardé des médicaments**

Dans la mesure où, le temps passant, les traitements se font de plus en plus longs, il est possible qu'apparaissent des effets gênants qui n'existaient pas lors de traitements plus brefs, étudiés lors de la mise sur le marché.

Par ailleurs, on ne pense jamais facilement à rattacher un événement à un traitement qui n'est plus présent. Aussi, la détection des effets retardés est-elle...très tardive.

Enfin, au fur et à mesure de la vie d'un médicament, ses conditions de prescription peuvent changer (doses, coprescription...) et les données obtenues dans des conditions de prescriptions différentes ne s'appliquent pas nécessairement.

### PHARMACOVIGILANCE ET ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Dans la mesure où on ne peut pas attendre que des dizaines de milliers de patients aient été traités pour mettre un médicament sur le marché, ni attendre que les patients aient été suivis sur des durées très prolongées, et où de toutes façons, toute étude modifie les conditions de prescription et la surveillance, il faut étudier les risques réels des médicaments dans les conditions où ils sont utilisés, après la mise sur le marché.

Partant de l'idée que dans les années 1960, on aurait pu éviter une partie de l'épidémie de phocomélie dues au thalidomide (médicament utilisé à l'époque comme hypnotique) si les premiers cas avaient été rassemblés en un même lieu, les anglosaxons ont décidé de demander à chaque prescripteur de notifier tout événement imprévu ou grave qui l'intriguerait, à une structure centralisatrice, afin que celle-ci puisse être rapidement alertée par la multiplicité ou la gravité des signalements lui arrivant, et qu'elle puisse prendre, si nécessaire, des mesures de protection adéquates. C'est le principe même de tout système national de pharmacovigilance.

La centralisation par le seul fabricant présente un double inconvénient : devant un effet indésirable, on hésite souvent entre plusieurs médicaments suspects mais on ne déclare pas l'observation à plusieurs fabricants ; une part de l'information contenue dans l'observation va donc toujours être perdue ; par ailleurs, un fabricant confronté à un problème grave

peut se trouver en « conflit d'intérêt », ce qui peut parfois l'empêcher d'agir aussi rapidement qu'une structure de Santé publique.

Dans les pays latins, comme la France, où la déclaration des effets graves ou imprévus observés est obligatoire (décrets des 10 avril 1980, 29 mai 1984, 7 mars 1995 et 6 mai 1995), « déclaration obligatoire » n'est pas ressentie par tous les médecins comme impliquant une obligation absolue ; on a donc organisé le système public de recueil des notifications, en y mettant une structure intermédiaire conviviale et incitative, entre les médecins notificateurs et l'Agence du médicament centralisatrice : il s'agit de centres régionaux de pharmacovigilance qui sont en même temps des centres de renseignements sur le médicament. Ceux-ci sont organisés en réseau, et communiquent en permanence avec l'Agence du médicament.

Les praticiens ayant un correspondant dans ces centres leur signalent plus volontiers les observations troublantes, après avoir obtenu des renseignements sur les médicaments qu'ils soupçonnent ; les notifications sont retransmises rapidement à l'Agence du médicament, (comme le sont les observations qui ont transité par une structure industrielle). Les observations obtenues de cette façon sont plus étoffées, donc plus utiles.

*Une étape supplémentaire s'est ajoutée récemment tout en haut de la pyramide, l'Agence Européenne du médicament, transformant en partie le rôle des Agences nationales en celui d'un centre transmetteur « régional ».*

### ATTENTES DU MÉDECIN D'UN CRPV

Il existe en France 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les numéros de téléphone figurent dans les premières pages du dictionnaire Vidal.

Ainsi tout médecin, pharmacien, infirmière, sage-femme peut passer un coup de fil à un médecin de ces centres pour discuter d'un patient pour lequel on cherche le traitement à moindre risque, compte tenu de ses particularités, ou pour discuter d'une observation où un médicament pourrait être soupçonné d'être à l'origine d'un effet indésirable. Il pourra ainsi savoir si des observations analogues ont déjà été observées par d'autres (à condition qu'elles aient été notifiées...), qu'elles aient fait l'objet d'une publication ou aient été simplement signalées.

Ces centres disposent d'une bonne documentation sur les effets indésirables médicamenteux et ont un accès permanent à la banque nationale des notifications de pharmacovigilance. Ils disposent aussi d'un personnel (en nombre réduit) capable de discuter et d'interpréter cette information.

Ils ont en plus de leur activité d'expertise et d'alerte en Santé publique pour mission, d'informer sur les effets indésirables et la pharmacovigilance et, comme tels, ils participent (à la demande) à des

séances de formation continue ; ils ont aussi pour mission la recherche dans ce domaine, et sont prêts à collaborer avec tous les demandeurs sur ce thème.

### NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES OU IMPRÉVUS

#### ● **Comment procéder ?**

*En France, l'obligation de déclaration concerne les effets graves ou imprévus, adjectifs définis par des textes :*  
 ✓ *imprévu = non mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (notice Vidal) ;*  
 ✓ *grave = susceptible de mettre la vie en danger, provoquant ou prolongeant l'hospitalisation, entraînant une incapacité ou une invalidité, voire mortel.*

Une observation de pharmacovigilance, c'est tout simplement la description des éléments dont on dispose en rapport avec le patient concerné, les caractéristiques du patient, les éléments cliniques, avec les diverses causes de l'événement qui ont pu être écartées s'il y en a, et les traitements présents lors du début des troubles, avec leur date de début et leur date de fin. Rien n'interdit à un médecin de la rédiger sur papier blanc même si, pour faciliter les choses, un imprimé a été conçu à cet effet, dont tout centre de pharmacovigilance dispose et qu'il est prêt à envoyer à tout médecin demandeur.

D'ailleurs, après une question concernant un effet indésirable, la plupart des centres en envoi un au médecin..

Le système a plusieurs objectifs :

- détecter l'existence d'effets méconnus survenant dans les conditions « réelles » d'emploi du médicament ;
- mettre en évidence (si c'est possible) les facteurs de risque, car on peut parfois faire disparaître un effet en cessant de prescrire le médicament à des individus particuliers ou en modifiant la façon de prescrire ;
- détecter d'éventuelles modifications de fréquence.

### ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les données de pharmacovigilance permettent parfois d'approcher des limites inférieures de fréquence, en faisant un certain nombre d'hypothèses.

Si on désire obtenir des chiffres « exacts », on fait appel aux études systématiques, d'épidémiologie. Deux grandes méthodes sont utilisables pour étudier les effets indésirables : la cohorte, ou l'étude cas-témoins.

Le **cohort** consiste en un suivi d'un groupe (ou de plusieurs) à partir du moment où il se trouve exposé, à la recherche d'un ou de quelques types d'événements définis qu'on pourra compter, et rapporter au nombre d'exposés. Les comparaisons éventuelles devront prendre en compte que les sujets traités ou traités « autrement » ne sont pas tirés au sort, puisqu'on utilise des données d'observation.

Ce type d'étude est parfois dévié de son but par certains industriels, qui peuvent n'y chercher qu'une façon d'obtenir de la part de nombreux médecins qu'ils prescrivent le médicament X sous prétexte de le « surveiller », en réalité pour leur faire écrire et donc connaître le nom du médicament.

L'**étude cas-témoins**, à l'inverse, étudie des sujets présentant déjà l'événement médical auquel on s'intéresse (traités ou non) et recherche le niveau d'exposition au médicament (dont on pense qu'il pourrait induire l'événement), et on va comparer ce niveau d'exposition à celui d'un autre groupe

(témoins, ne présentant pas l'événement médical en question) bien sélectionné. On pourra estimer des risques relatifs de présenter l'événement sous traitement, par rapport à son absence ou par rapport à un autre traitement. Là encore, il ne faudra pas oublier dans l'interprétation des chiffres obtenus l'absence de randomisation, autrement dit qu'un risque plus important sous médicament A par rapport à B peut signifier que A induit plus souvent le phénomène que B, ou bien que les sujets traités par A sont plus souvent atteints, mais peut-être parce que la forme ou la gravité de la maladie habituellement traitée par A induit un plus grand risque de présenter l'effet, indépendamment du traitement.

Si l'effet auquel on s'intéresse est assez fréquent, l'étude de cohorte est possible.

En revanche, pour l'étude d'événements rares, l'étude cas-témoins est plus réaliste, si les ventes de

ce médicament dans la population à laquelle on s'intéresse ne sont pas trop faibles..

CONCLUSION

Le généraliste, qui connaît en principe l'ensemble des traitements pris par ses patients, est particulièrement sollicité pour participer activement à **la pharmacovigilance**, seul moyen de détection rapide d'événements inattendus ou d'évaluation grossière de modifications de fréquence ; il sera de plus en plus recherché pour participer à des études visant à apprécier la présence, la fréquence ou l'absence d'événements définis, dont on peut craindre l'apparition pour un médicament donné ; il importe que le médecin s'assure que ces études sont menées sérieusement, avec un objectif clair et un protocole adéquat, et qu'il ne s'agit pas de promotion déguisée.

Martine Jasson : Médecin-attaché.  
Claudine Soubrié : Maître de conférence universitaire, praticien hospitalier.  
service de pharmacologie clinique, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'hôpital, 75661 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Soubrié et M Jasson. Effets indésirables, pharmacovigilance.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-0140, 1998, 4 p

RÉFÉRENCES

[1] Anonymous. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Saint-Denis : Agence du médicament, 1994

[2] Begaud B et al. Organisation et résultats de la pharmacovigilance en France. *Revue de Sante Publique* 1994 ; 42 : 416-423

[3] Bénichou C. Guide pratique de pharmacovigilance. Paris : Pradel, 1992

# ESSAIS CLINIQUES DES MÉDICAMENTS

M MOLINIER-JASSON, P LECHAT

**T**oute substance chimique destinée à devenir un médicament doit obligatoirement passer par un certain nombre d'étapes quasi incontournables : études *in vitro*, chez l'animal, chez l'homme ; chaque étape étant conditionnée par la précédente. Au terme de ce long parcours, cette substance chimique obtiendra peut-être une autorisation de mise sur le marché (AMM), elle deviendra alors un médicament à part entière.

© Elsevier, Paris.

## DEVENIR UN MÉDICAMENT

La première administration à l'homme d'une substance suppose que l'on dispose de suffisamment d'éléments pour penser qu'elle sera éventuellement utile et qu'elle est a priori sans risque majeur prévisible à une dose qu'il faut pouvoir estimer. Tous ces éléments sont apportés par les prérequis.

### ● Prérequis

Il s'agit de l'ensemble des études *in vitro* et *in vivo* nécessaires et indispensables pour autoriser le passage d'une substance à l'homme.

Les recommandations officielles imposent au minimum :

- une étude de pharmacodynamie animale (effet de la substance chez l'animal pouvant faire espérer une activité thérapeutique chez l'homme) ;
- la recherche d'une éventuelle génotoxicité de la molécule ;
- des études de pharmacocinétique animale ;
- des études de toxicologie animale aiguë et chronique ;
- des études de fertilité et de reproduction dans certains cas.

Même si ces études semblent relever du domaine très spécialisé des toxicologues, il faut garder à l'esprit qu'elles permettent de calculer la première dose à administrer chez l'homme, et que dans la monographie du *Vidal*, pour des molécules de nouvelles classes chimiques, ce sera la seule information disponible concernant la grossesse.

Les différentes phases se succèdent dans un ordre chronologique. Les études d'une nouvelle phase ne peuvent, en principe, être réalisées qu'après analyse des résultats des phases antérieures, mais également à condition que les prérequis soient complétés. En effet, la durée d'administration d'une substance chez l'homme est limitée par la durée des études réalisées chez l'animal. On ne peut exposer l'homme à un médicament plus longtemps que ne l'ont été les

animaux. Cependant, aucune étude de toxicité animale dépassant 6 mois n'est exigée, même si la durée d'administration prévue au cours de l'essai clinique est plus longue.

### ● Différentes phases des essais cliniques

Schématiquement, on a coutume de distinguer quatre phases dans le plan de développement d'un médicament. Elles ne représentent qu'un code conventionnel permettant de situer rapidement le niveau d'avancement de la molécule. Il n'existe pas de définition exacte de chacune de ces phases, des nuances pouvant apparaître selon les auteurs. Par exemple, une recherche peut être considérée comme une phase II pour certains auteurs, alors que d'autres la considèrent comme une phase III.

#### Phase I

Ce sont les premières administrations à l'homme, le plus souvent si le profil toxicologique de la molécule l'autorise, à des sujets sains volontaires, plus rarement à des malades. L'objectif principal des études de phase I est avant tout la tolérance de la substance (tolérance en dose unique, tolérance de doses répétées avec escalade et recherche de dose maximale tolérée), les études de pharmacocinétique (devenir du médicament dans l'organisme), éventuellement de pharmacodynamie (effet du médicament sur l'organisme). Cette première étape n'est jamais une recherche d'efficacité.

#### Phase II

Après les premières études de tolérance chez le sujet sain volontaire, on peut passer aux études chez le malade. Limitées à un nombre restreint de sujets, elles s'adressent à un groupe homogène de malades minutieusement sélectionnés. Elles sont en général relativement courtes (inférieures à 3 mois).

Le but de ces études est d'obtenir des données de tolérance chez le malade, couplées aux premières recherches d'efficacité (recherche d'indication, recherche de dose efficace). Des dosages du médicament sont souvent pratiqués à ce stade.

#### Phase III

Cette phase est la phase clé du développement d'un médicament en terme de preuve d'efficacité. Son but est de prouver l'efficacité de la substance testée et d'en cerner les effets indésirables les plus fréquents (éventuellement de réaliser des études d'interaction). Les études sont réalisées dans une population de malades variée, hétérogène, aussi proche que possible des malades qui seront amenés à recevoir le médicament par la suite, pendant une période souvent prolongée, sur des effectifs importants.

#### Phase IV

Ce sont toutes les études réalisées après commercialisation d'un médicament dans les indications de l'AMM. Ces études permettent de rechercher des effets indésirables, les facteurs de risque susceptibles de modifier l'efficacité de la substance ou de déclencher un effet indésirable, de connaître l'observance, de comparer plusieurs médicaments dans des conditions naturelles d'utilisation... Elles s'adressent aux malades présentant la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué. Ce sont souvent des études à très grande échelle.

## MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

Tout essai clinique doit avoir un objectif clair et précis, reposant sur un justificatif scientifique suffisant. Les moyens mis en œuvre pour la réalisation de l'essai doivent être en mesure d'apporter la réponse à la question posée, dans le respect des règles de l'éthique. Nul essai ne peut être envisagé sans cette condition.

### ● Objectif d'un essai

L'objectif d'un essai clinique doit être défini avant de le débiter. Les critères d'évaluation doivent être précis et objectifs. L'efficacité d'un médicament peut



être évaluée par le pourcentage de sujets répondeurs, définis par des critères précis (quantitatifs et qualitatifs) ou bien par l'effet moyen sur l'ensemble des sujets. Pour un antiépileptique, par exemple, s'agit-il du nombre de sujets n'ayant plus de crises, ou bien de la diminution du nombre de crises sur l'ensemble des sujets ? Si dans les deux cas l'objectif est le même c'est-à-dire, prouver l'efficacité de l'antiépileptique, le critère de jugement peut être très différent d'une étude à l'autre.

### ● Critères d'inclusion : quel sujet pour quel essai ?

L'importance des **critères d'inclusion** ne peut se comprendre que si l'on a à l'esprit la notion de **variabilité interindividuelle**. Au cours des premières phases d'étude d'un médicament, on essaie de repérer les effets pharmacodynamiques de la molécule étudiée. Ces effets sont a priori reproductibles dans les mêmes conditions d'utilisation. Si la population étudiée présente des différences trop importantes, les effets propres de la molécule risquent d'être noyés au milieu d'une multitude d'événements différents dus à la pathologie traitée, aux conditions physiologiques du sujet, aux particularités génétiques...

Il est donc important de disposer d'un **groupe le plus homogène possible** dans les premières phases du développement. Pour cela, des critères dits « d'inclusion » définissent les sujets susceptibles d'appartenir à ce groupe. Il peut s'agir du sexe, de l'âge, de critères très précis définissant une pathologie, de pathologies associées, de coprescriptions autorisées... Plus les critères sont nombreux et restrictifs, plus le groupe est homogène. Ils doivent être rigoureusement respectés.

Au fur et à mesure du développement, les critères deviennent de plus en plus « larges », c'est-à-dire moins restrictifs, pour que la population étudiée dans les essais de phase III se rapproche le plus possible de la population qui sera traitée lorsque le médicament sera commercialisé.

### Volontaires sains ou malades ?

Il est parfois difficile de comprendre l'intérêt des essais cliniques chez le sujet sain volontaire, assimilé dans le jargon populaire à un « cobaye ». Pourtant, cette étape, quand elle est possible (car les traitements dont le risque s'avère d'emblée trop important ne sont pas administrés chez le sujet volontaire sain, comme les chimiothérapies anticancéreuses, les substances mutagènes...), est indispensable.

Rappelons en effet que la phase I correspond aux premières administrations à l'homme, que la molécule dont on dispose est susceptible de présenter un intérêt à venir dans une pathologie, et que les données précliniques (in vitro et in vivo) n'ont pas repéré de risques majeurs. Pourtant, tous ces éléments ne sont que spéculatifs, et même à ce stade, l'inconnue est totale sur les effets potentiels, bons ou mauvais, chez l'homme. Il semble donc prudent d'administrer ces nouvelles molécules à des sujets présentant des caractéristiques physiologiques, cliniques et biologiques parfaitement

normales afin de limiter au maximum les risques et, en cas d'effets indésirables, avoir des sujets susceptibles de récupérer rapidement.

Les volontaires sains constituent par ailleurs un groupe homogène, nous l'avons vu, recherché pour certaines études.

### ● Plan expérimental

■ Les études **contrôlées**, c'est-à-dire comparatives par rapport à un groupe dit « contrôle » ou « témoin », sont actuellement la panacée des études. Elles supposent, par définition, plusieurs groupes de sujets. On distingue schématiquement plusieurs types de comparaisons : les comparaisons de plusieurs molécules, ou schémas d'administration entre eux chez les mêmes sujets, ou bien les comparaisons de groupes de sujets différents. Elles sont réalisées en situation « expérimentale », a priori.

#### Groupes parallèles

Chaque groupe reçoit un traitement différent. Les résultats obtenus dans chacun des groupes seront comparés.

Groupe I : \_\_\_\_\_ Traitement A  
Groupe II : \_\_\_\_\_ Traitement B  
Groupe III : \_\_\_\_\_ Traitement C

#### Essais croisés ou en « cross-over »

Les sujets de l'étude reçoivent alternativement plusieurs traitements de l'étude. Lorsque deux traitements sont comparés, ils reçoivent l'un, puis l'autre, dans un ordre différent. Lorsque plusieurs traitements sont comparés, les sujets peuvent ne pas recevoir toutes les molécules, mais chaque molécule est administrée au même nombre de sujets.

Groupe I : ——— traitement A ——— traitement B  
Groupe II : ——— traitement B ——— traitement A

#### Carré latin

De nombreux logiciels et tables permettent de prévoir l'ordre d'administration dès qu'il y a plusieurs molécules de façon à ce que chaque substance soit administrée le même nombre de fois, dans un ordre différent pour chaque groupe. L'un des plus célèbres s'appelle le **carré latin**.

■ Les études peuvent être **non contrôlées** (non comparatives) si l'objectif principal vise à préciser le profil du traitement. Par exemple, les études pharmacocinétiques reposent uniquement sur des dosages sanguins et urinaires.

#### Comparaisons historiques

Ce sont des études a posteriori.

Elles consistent à comparer les résultats obtenus dans une étude non contrôlée avec les données de la littérature. Ce type d'étude peut être justifié par des considérations éthiques (comparaison d'une pratique courante non évaluée avec des pratiques abandonnées), mais peut également servir de base de calculs pour des effectifs plus importants, ou pour générer de nouvelles hypothèses. Ces comparaisons comportent des biais importants : groupes non comparables, méthodes diagnostiques différentes, suivis des patients non vérifiables, données manquantes...

### ● Aveugle

Les effets thérapeutiques ou indésirables d'un médicament tiennent non seulement au principe actif, mais également au contexte (au pouvoir de persuasion du médecin, à la confiance du sujet dans la substance, à l'inquiétude vis-à-vis de la forme administrée...). Le jugement de l'investigateur ne peut pas être objectif s'il connaît la répartition des traitements. **Une partie de l'effet thérapeutique est liée à l'effet placebo, une partie de l'effet indésirable à l'effet nocebo.**

L'idéal est d'obtenir qu'**aucun des acteurs de la recherche ne sache quel sujet a pris quelle substance**. On dit alors que l'étude est réalisée en aveugle (ou en insu). On parle de double aveugle (ou double insu) quand ni l'investigateur, ni le sujet ne connaissent l'identité du médicament qu'ils reçoivent, de simple aveugle (ou insu) quand seul l'un des deux, en général le sujet, ignore l'identité de la substance.

Afin de respecter l'aveugle, il faudra que les traitements soient indiscernables. On a alors recours à des modifications de forme des substances, ou bien à des placebos. On peut être par exemple amené à donner dans un groupe le traitement A et le placebo du traitement B, et dans l'autre groupe le traitement B et le placebo du traitement A.

L'aveugle n'est pas toujours facile à garantir, les effets pharmacologiques ou indésirables de certains principes actifs pouvant les rendre facilement identifiables. Par exemple, dans une étude bêtabloqueur versus placebo, les effets bradycardisants de la molécule active permettront d'identifier rapidement les personnes sous traitement actif.

### ● Randomisation

La randomisation, c'est-à-dire le tirage au sort, assure la plus grande probabilité que les différents bras de l'étude soient comparables au départ. Randomiser les sujets dans un groupe revient à randomiser les traitements ou bien l'ordre d'attribution des traitements. Dans certains cas, les médecins eux-mêmes peuvent être randomisés.

La randomisation doit être définie avant de commencer l'étude. Tout doit être préparé à l'avance. Le code de randomisation consiste à attribuer le traitement A ou le traitement B à un sujet donné. Toutes les mesures doivent être prises pour que le code de randomisation soit inviolable : enveloppes scellées, une seule personne responsable du code... En cas de nécessité, il est toujours possible de « lever l'aveugle » pour un sujet donné, voire pour tous les sujets de l'étude.

Il arrive que l'on trouve a posteriori que les groupes de sujets n'étaient pas identiques avant de recevoir les traitements. Ce n'est alors que le fruit du hasard et non pas un acte délibéré. Les résultats de l'étude seront ininterprétables, ou les données seront analysées après ajustement statistique. Même avec une randomisation respectée, il est malheureusement impossible d'éviter ce genre d'aléas, surtout si les effectifs sont petits.

Certaines études comparatives ne sont pas randomisées parce qu'elles ne peuvent pas l'être. On

peut imaginer par exemple que les pratiques de soins soient comparées dans des services différents. Chaque patient sera traité selon l'habitude du service où il est soigné. Ceci revient à avoir des groupes différents au départ.

### ● Analyse statistique

C'est une partie très importante des essais cliniques, cependant, nous n'entrerons pas dans le détail de ses finesses. Il est très important de réaliser cette analyse des traitements en aveugle, c'est-à-dire en comparant un traitement A à un traitement B sans savoir l'identité de A et de B, afin, une fois encore, de ne pas être influencé par la nature du traitement.

### Calcul du nombre de sujets

Le nombre de sujets doit être suffisant pour répondre à la question posée, mais, à l'inverse, il n'est pas nécessaire d'inclure trop de sujets, pour des raisons éthiques et économiques. Il est possible de calculer ce nombre à partir de la différence que l'on veut mettre en évidence.

Dans certains cas, les résultats ne permettront pas d'atteindre la puissance escomptée, ou bien, au contraire, si la différence entre les groupes est beaucoup plus grande que celle estimée au départ, certains essais pourront s'arrêter après une analyse intermédiaire.

Dans certains cas, le calcul du nombre de sujets est impossible. Conventionnellement, les études pharmacocinétiques incluent au moins 12 sujets, sans que ces chiffres ne reposent sur une analyse statistique. L'analyse est purement descriptive. Lorsque l'on ne dispose pas de données suffisantes pour prévoir a priori une différence, les études sont dites « pilotes » ou « de faisabilité ». Elles incluent un petit nombre de sujets, leurs résultats permettant uniquement de générer de plus vastes études ultérieures.

*Les essais cliniques ne doivent pas être considérés comme étant réservés à des « chercheurs émérites ». Tous les médecins doivent être à même de participer à ces essais et surtout de savoir lire une publication concernant un essai clinique.*

La formation médicale ne peut se concevoir sans lectures de publications d'essais cliniques qui permettent de connaître les nouvelles molécules, les nouveaux schémas thérapeutiques, les nouvelles indications... Les industriels l'ont bien compris, et bon nombre de publicités pharmaceutiques s'appuient sur les résultats d'essais. Cependant, leur lecture est difficile et nécessite une certaine habitude. Il est important de garder un esprit ouvert mais critique. Cela suppose de vérifier quelques points méthodologiques.

### ■ Quelques points à vérifier

Le plaisir du lecteur est de se précipiter vers les résultats de l'étude publiée. Il ne faut pas s'arrêter en si bon chemin.

### ✓ Glossaire à l'usage des lecteurs d'essais cliniques

*La compréhension d'une publication passe tout d'abord par la maîtrise de la terminologie utilisée.*

**ARC : assistant de recherche clinique. Il seconde le moniteur.**

**Bras : groupe de sujets recevant tous la même substance.**

**CCPPRB : Comité consultatif pour la protection des personnes dans la recherche biomédicale.**

**Carré latin : étude comportant plus de deux substances. Chaque sujet prend toutes les substances dans un ordre aléatoire.**

**Croisé (cross-over) : les sujets prennent alternativement toutes les substances de l'étude dans un ordre différent.**

**Essai contrôlé : essai présentant au moins un groupe comparateur.**

**Groupe contrôle : groupe comparateur.**

**Groupes parallèles : chaque groupe de sujets ne prend qu'une des substances de l'étude.**

**Insu (aveugle) : l'identité du traitement est inconnue.**

**Simple aveugle : quand plusieurs substances sont comparées, l'un des acteurs de la recherche, en général le sujet, ne sait pas quelle substance lui est administrée.**

**Double aveugle : ni le sujet, ni l'investigateur ne connaissent l'identité de la substance reçue.**

**Investigateur : celui qui dirige et surveille la réalisation de la recherche.**

**Moniteur : personne désignée par le promoteur pour suivre le déroulement de l'étude chez l'investigateur.**

**Monocentrique : étude réalisée dans un seul centre investigateur.**

**Multicentrique : étude réalisée dans plusieurs centres investigateurs.**

**Promoteur : personne qui prend l'initiative de la recherche.**

**Randomisation : tirage au sort.**

Les premières questions à se poser sont sûrement : ces résultats peuvent-ils s'appliquer au malade que l'on soigne habituellement ? Aura-t-il un bénéfice étant donné ses particularités ? Les résultats de l'étude sont-ils liés au traitement ? Y a-t-il des raisons de penser que les résultats peuvent être liés à d'autres éléments ?

### ■ Objectif initial

Il est important de vérifier que les résultats portent bien sur l'objectif initial de la recherche, ainsi que les critères d'efficacité choisis. Ces critères sont-ils

pertinents ? Les résultats portant sur des hypothèses réalisées a posteriori sont moins solides et présentent souvent des biais importants.

### ■ Comparabilité des groupes

La randomisation a pour but d'homogénéiser les différents bras, mais il peut arriver, par le fait du hasard, que l'un des groupes ait par exemple une pathologie moins sévère. Les résultats de ce groupe peuvent apparaître meilleurs que les autres. Ceci tiendra plus aux caractéristiques initiales des sujets inclus qu'à la substance administrée dans ce groupe.

Le mode d'administration et le suivi des sujets doivent être également rigoureusement identiques dans tous les groupes. Ils ne doivent pas être influencés par le sujet ou par l'investigateur.

### ■ Plan utilisé

Les essais contrôlés, randomisés en double aveugle versus une molécule de référence ou un placebo obtiennent la palme d'or des essais. Cependant, il ne faut pas systématiquement rejeter les essais réalisés en ouvert ; il faut rechercher les raisons qui ont poussé vers ces essais ou vers des essais non randomisés. Des motifs éthiques, économiques et techniques sont rencontrés. L'aveugle peut parfois n'être qu'un qualificatif sans réalité, nous l'avons vu, lorsque la molécule active est trop facilement repérable.

### ■ Population

Pour savoir si les résultats sont extrapolables aux patients que l'on est amené à voir, il faut vérifier les critères d'inclusion et de non-inclusion pour s'assurer que la population choisie n'est pas trop atypique et que les résultats de l'étude s'appliquent à ces malades.

### ■ Analyse statistique

Elle doit être décrite en précisant le niveau de significativité et la différence mise en évidence. Si la différence est significative statistiquement, il faudra bien sûr se demander si elle est cliniquement pertinente. On peut par exemple mettre en évidence une baisse du cholestérol, et si cette baisse est mineure, se demander quel sera l'intérêt pour le sujet. Au contraire, si la différence n'est pas significative, il faudra bien sûr savoir pourquoi. On ne peut pas conclure par exemple que deux molécules sont équivalentes sur le seul argument qu'il n'y a pas de différence significative si la puissance de l'étude est trop faible.

Il est très important de comprendre sur quel échantillon de la population porte l'analyse. S'agit-il de tous les sujets inclus dans l'étude, de ceux ayant reçu le traitement, ou bien encore de ceux ayant terminé l'étude ? En fonction du type d'analyse choisi, les résultats peuvent être complètement différents. Prenons l'exemple d'une analyse portant sur les sujets ayant terminé un essai qui conduit à une meilleure efficacité du traitement A sur le traitement B. Si l'on s'intéresse aux sorties d'essai de cette étude, on s'aperçoit qu'une proportion importante de sujets traités par A sont rapidement sortis d'essai pour aggravation. L'analyse ne porte donc plus que sur un sous-groupe de sujets répondant rapidement au traitement. L'analyse



portant sur tous les sujets de ce groupe, y compris les sorties d'essai, aurait montré des résultats opposés.

#### ■ Experts et méta-analyses

Il est bien sûr très difficile de savoir quelle est la valeur d'une étude noyée au milieu de dizaines d'autres aux résultats parfois contradictoires. Il peut être alors utile de pouvoir disposer des commentaires d'experts qui mettent l'accent sur les points litigieux d'un essai en citant d'autres références ou résultats.

Les revues d'articles sont d'un abord un peu plus facile, puisqu'elles sélectionnent les essais les plus significatifs.

Les méta-analyses constituent un procédé statistique qui permet de « pooler » toutes les études, publiées ou non, sur un thème donné. Elles permettent d'obtenir, quand les résultats des essais sont discordants, la tendance globale d'un résultat. Cependant, ces méta-analyses ne sont pas non plus exemptes de critiques méthodologiques.

### RECHERCHE ET ÉTHIQUE : LOI HURIET

On se souvient encore de Pasteur guérissant un jeune garçon en lui inoculant le premier vaccin antirabique. Cette époque est bien révolue. Les chercheurs ont progressivement essayé de se mettre à l'abri des critiques par des méthodologies de plus en plus rigoureuses, dans le plus grand respect des considérations éthiques. Ce courant a tout naturellement conduit les législateurs français à élaborer un texte de loi sur la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales, loi du 20 décembre 1988 communément appelée loi Huriet. Elle donne le cadre général des recherches. Elle définit les rôles et responsabilités de chacun des protagonistes. Elle précise enfin le rôle des comités (CCPPRB) chargés de rendre un avis sur ces projets.

#### ● Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale

Ces comités sont chargés de rendre un avis, obligatoire mais consultatif, sur les projets de recherche au regard de la protection des personnes. Cet avis est obligatoire, puisque aucun essai ne peut débuter sans avoir au préalable demandé l'avis du comité. Il n'est que consultatif, puisque le ministre chargé de la Santé a seul l'autorité pour autoriser ou non une recherche. Mais en pratique, l'avis des CCPPRB est souvent décisif.

La loi leur accorde un rôle majeur, puisqu'ils doivent juger de la protection des personnes, mais également de la pertinence générale du projet, de l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre pour y parvenir, de la qualification des investigateurs et de l'information proposée aux sujets qui se prêtent à la recherche.

Les comités siègent le plus souvent dans les hôpitaux. Leurs membres, 12 titulaires et 12 suppléants, sont nommés par les préfets de région à partir de listes. Ce sont des médecins, pharmaciens,

infirmières, psychologues salariés ou libéraux, légistes, représentants de consommateurs, de personnes âgées, personnes qualifiées en matière éthique (philosophes, représentants de communauté religieuse...). Ils représentent donc différentes compétences techniques, mais également des courants de pensée et de sensibilité distincts.

#### ● Être investigateur

L'investigateur est par définition la personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche. Quand plusieurs investigateurs participent à une recherche, le promoteur nomme un investigateur coordinateur de l'étude.

L'investigateur, qui doit être docteur en médecine, a la lourde tâche de proposer l'étude, de recueillir le consentement informé, de sélectionner les sujets, de gérer les effets indésirables et les sorties d'essai. Dans certains cas, il assure la distribution des médicaments, il se substitue alors au pharmacien et endosse ses responsabilités en termes de conservation, de stockage et de distribution des médicaments. Il est l'interlocuteur du CCPPRB. C'est lui qui soumet le protocole de recherche au CCPPRB de sa région, et c'est à lui que sera adressé l'avis.

L'investigateur ne doit jamais oublier qu'il est avant tout un médecin et qu'il doit se soumettre à son code de déontologie. Il est tenu d'aviser le conseil de l'Ordre de sa participation à un essai.

#### ● Être promoteur

Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche. Si les promoteurs sont la plupart du temps des organismes publics (AP-HP, CNRS, Inserm) ou privés (industriels), il peut arriver qu'une personne désireuse de réaliser une recherche se porte promoteur. Le promoteur est l'interlocuteur de l'autorité administrative compétente, en pratique le ministre chargé de la Santé. Il doit adresser une lettre d'intention au ministre avec l'avis du CCPPRB avant de débiter l'étude. C'est lui qui informe le ministre de tout effet indésirable survenu au cours de la recherche, et surtout c'est lui qui assume l'indemnisation éventuelle des personnes en cas de dommages. Il est donc tenu de prendre une assurance qui couvre ce risque.

#### ● Être inclu dans un essai

La réussite d'un essai repose sur l'adhésion des investigateurs et des personnes, à la recherche. Ces personnes peuvent refuser de participer à la recherche et peuvent également se retirer à tout moment, sans avoir à se justifier. Il est très important que les relations entre soignant et soigné restent toujours bonnes, et que la recherche n'altère pas la relation de confiance qu'il y a entre eux. Si la recherche est proposée aux sujets qui correspondent aux critères d'inclusion, il faut en outre la proposer à des personnes qui, a priori, ont toutes les chances d'être observantes, et de ne pas sortir prématurément de l'étude. Il vaut mieux proposer l'étude à moins de sujets, mais que ces sujets soient plus fiables.

#### ● Notion de bénéfice individuel direct

Le législateur a prévu de distinguer deux types de recherche :

- les recherches avec bénéfice individuel direct (BID) : les personnes qui se prêtent à la recherche pourront en tirer un bénéfice immédiat ;
- les recherches sans bénéfice individuel direct (SBID).

L'exemple le plus simple est l'étude d'efficacité d'un traitement chez des malades pour les recherches avec BID et les études chez le volontaire sain pour les recherches SBID.

Les sujets qui participent aux recherches SBID ont une protection maximale :

- l'assurance prise par le promoteur couvre les conséquences dommageables de la recherche, même sans qu'il y ait eu faute... ;
- la recherche est réalisée dans des locaux habilités pour ce type d'essai SBID, c'est-à-dire bénéficiant de garanties techniques médicales ;
- les mineurs et les personnes protégées par la loi ne peuvent participer à ces études en dehors de cas particulier ;
- une indemnisation est possible pour compenser les contraintes inhérentes à la recherche ;
- les sujets sont inscrits sur un fichier national. Ils ne peuvent participer à plusieurs études en même temps.

On voit tout de suite que la qualification d'une étude SBID impose aux investigateurs et promoteurs des contraintes.

#### ● Quelques problèmes éthiques

Les essais cliniques supposent un engagement réciproque des investigateurs-promoteurs et des sujets participant à la recherche.

Un compromis doit être trouvé entre l'intérêt scientifique, la quête par les patients de nouveaux traitements, l'intérêt financier pour les volontaires sains et la sécurité des sujets. Quel que soit l'intérêt de chaque acteur de la recherche, l'éthique doit rester au centre des préoccupations.

#### Qualification BID ou SBID

Comme dans toute classification, il existe une frontière un peu floue entre les types de recherche (exemple : étude pharmacocinétique greffée sur une étude d'efficacité chez le malade qui rend la qualification difficile et est souvent source de discussion entre CCPPRB et investigateur).

Par ailleurs, si l'on conçoit que le législateur a voulu protéger au maximum les volontaires sains ou volontaires malades, la qualification en SBID de certains essais peut empêcher leur réalisation pratique alors même que le risque est quasi nul. Par exemple, une prise de sang unique dans le cadre des recherches génétiques ne peut être pratiquée au domicile des sujets puisqu'elle doit l'être dans des locaux habilités. Cette simple contrainte a parfois empêché des recherches, les sujets ne pouvant se déplacer...

#### Placebo

Les études versus placebo posent parfois des problèmes éthiques importants. En effet, il est plus facile de montrer l'efficacité d'une molécule versus



un placebo, que versus une molécule de référence, car elle nécessite un nombre de sujets moins important, sur une durée plus courte. Ce type de recherche est légitime lorsque le malade n'a pas de perte de chance sans traitement pendant une période courte. Il arrive que certains essais soient proposés versus placebo alors qu'il existe un traitement dans cette indication, car on espère disposer d'un traitement plus efficace. Faut-il autoriser ce type de recherche ? Une étude versus placebo permet d'obtenir un résultat rapide et évite l'inclusion d'un grand nombre de sujets dans des études. Certains sujets tireront peut-être un bénéfice important de l'étude, mais à l'inverse, on sait que les sujets du groupe placebo n'auront même pas le bénéfice du traitement de référence.

**Information**

Tous les sujets participant à des essais cliniques présentent un point commun : ils ont signé un consentement libre et éclairé, quel que soit le type d'études, quelle que soit la phase de l'étude. Une information claire et précise sur les objectifs, le déroulement et les contraintes de l'étude, sur les

bénéfices et risques liés à l'étude et aux substances utilisées doit être fournie au sujet à qui l'étude est proposée.

En France, un sujet ne peut être inclus qu'après, et seulement après, avoir signé un consentement, en ayant lu et compris l'information.

Le contenu exact de l'information soulève de nombreux débats. Que dire et comment le dire ? Est-ce à la recherche de dévoiler au sujet sa pathologie ? Faut-il détailler toutes les données toxicologiques d'une substance que l'on va administrer ? Au contraire, un sujet qui ne connaît pas son diagnostic exact peut-il signer un consentement réellement informé ? Comment faire comprendre l'intérêt d'un tirage au sort et d'un groupe placebo dans des pathologies encore incurables ?

Autant de questions qui soulèvent des discussions et auxquelles l'investigateur est confronté.

**Études de phase IV**

Ce n'est pas parce qu'un médicament a obtenu une AMM que les recherches s'interrompent. L'utilisation d'un médicament sur un grand nombre

de sujets offre au contraire d'autres voies de recherche et fait naître d'autres hypothèses.

Les études postcommercialisation peuvent permettre de préciser certains points : rechercher des effets indésirables particuliers, déterminer des sous-groupes de sujets répondeurs ou non répondeurs, rechercher des facteurs de risque, apprécier l'observance, vérifier l'efficacité en situation plus « naturalistique », comparer des modes d'administration ou des schémas thérapeutiques... Elles s'adressent en général à un nombre très important d'investigateurs et de patients.

Ces études posent parfois des problèmes éthiques, lorsque l'objectif de la recherche apparaît plus économique que scientifique. Faut-il accepter ces études qui supposent des contraintes pour les sujets, visites plus fréquentes, prélèvements supplémentaires, sans aucun intérêt scientifique ? Faut-il les refuser alors qu'il n'y a pas véritablement de problème de protection des personnes et que la « recherche » peut permettre dans certains cas un meilleur suivi et une meilleure adhésion au traitement ?

*Martine Molinier-Jasson : Médecin-attachée.  
Philippe Lechat : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Service de pharmacologie (Pr A Puech), groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : M Molinier-Jasson et P Lechat. Essais cliniques des médicaments.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-0150, 1998, 5 p*

R É F É R E N C E S

[1] Code de la santé publique. Protection de personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Livre II bis, Art L 209 : 1-23	[5] Spriet A, Dupin-Spriet T, Simon P. Méthodologie des essais cliniques des médicaments (3 <sup>e</sup> ed). Bâle : Karger, 1993
[2] Eschwège E, Bouvenot G, Doyon F, Lacroux A. Essais thérapeutiques. Mode d'emploi. Paris : Inserm, 1990	[6] Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. <i>JAMA</i> 1991 ; 3 : 93-98
[3] Greenberg P. The interpretation of clinical trials. <i>Australian Prescriber</i> 1997 ; 20 : 61-64	
[4] Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's guides to the medical literature. <i>JAMA</i> 1994 ; 5 : 59-63	

# INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EN PRATIQUE QUOTIDIENNE

D WAROT, C SOUBRIÉ

## INTRODUCTION

Le terme « interactions médicamenteuses » n'évoque en général pour le praticien que des situations désagréables ; celle où il devrait mémoriser des listes, sans logique évidente ; celle où, face à un malade déjà traité, il ajouterait un médicament anodin qui déséquilibrerait en efficacité ou en toxicité un traitement jusque là bien supporté ; celle où un pharmacien lui fait remarquer que son ordonnance pose un problème.

Derrière le terme « interaction », en réalité, il y a plusieurs situations différentes, pour lesquelles il existe, en filigrane, une même logique :

- des effets (souvent peu connus) qui s'ajoutent ou s'opposent ;
- une forme active d'un médicament dont la concentration augmente ou diminue dans certains sites d'action, l'introduction d'un autre médicament ayant induit une modification de son devenir.

Le résultat peut être :

- utile si augmentation d'un effet insuffisant, antagonisme d'un effet indésirable, économie sur un médicament hors de prix ;
- gênant car augmentation (ou diminution) d'un effet attendu ; apparition d'une propriété ou d'un effet toxique habituellement non perceptible.

## LIMITES DES CONNAISSANCES

Tout médecin a appris que ce qu'on sait des interactions ne concerne que des couples de médicaments, alors que les malades prenant plus de deux médicaments ne sont pas rares ; la notion d'interaction renvoie donc d'emblée aux limites existant dans les connaissances des outils thérapeutiques.

Pour tout médicament récent, les études avant commercialisation peuvent prévoir la possibilité de certains types d'interactions, même si elles ne permettent pas d'en appréhender la fréquence réelle ni l'intensité. Si ce principe actif nouveau a un potentiel interactif prévisible, cela invitera à appeler les nouveaux prescripteurs à une vigilance toute particulière.

## MOYENS DE PRÉVISION ET DE DÉTECTION D'UNE INTERACTION

Prévoir une interaction fait intervenir différents domaines : la déduction à partir de certaines données

théoriques, confrontée à l'analyse des résultats d'expérimentation, in vitro ou in vivo, chez l'animal et chez l'homme.

### ● *Prévisions fondées sur des considérations théoriques*

La structure chimique mais peut-être plus l'appartenance à une classe pharmacologique « interactive » sont des éléments d'orientation ; cependant la prévision est très incomplète en raison de possibilités de différences d'efficacité, de toxicité (donc de marge thérapeutique) et de métabolisme.

### ● *Prévisions fondées sur les résultats de l'expérimentation animale et les études in vitro*

La nature des propriétés pharmacologiques oriente d'emblée vers des interactions spécifiques : diurétique hypokaliémant, propriété anticoagulante...

L'expérimentation animale conduit à la détermination des caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule (résorption, distribution, clairance, demi-vie) et à l'identification des principales voies métaboliques, avec la mise en évidence d'éventuels métabolites actifs. Ces informations permettent d'envisager diverses possibilités d'interactions et d'entrevoir des situations à risque (interactions médicamenteuses dans des populations particulières par exemple). Cependant l'extrapolation rencontre quelques écueils. Ainsi, de nombreuses interactions par défixation ont été établies sur la base des résultats d'études in vitro montrant qu'un médicament déplace un autre médicament de ses sites de fixation protéique. Des études in vivo ont précisé, ultérieurement, que les effets d'un déplacement étaient minimes et transitoires. Ces études n'infirment pas l'existence d'une défixation mais ne permettent guère de prévoir leurs conséquences cliniques.

### ● *Prévisions fondées sur les résultats des essais cliniques*

Les études chez le volontaire sain permettent de définir les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament mais ne peuvent étudier tous les métabolites. Un métabolite identifié peut ne pas être intéressant en clinique, ce qui n'est pas synonyme d'« indifférence » métabolique.

Les études de recherche d'interactions spécifiques chez le volontaire sain ou le malade sont encore parcellaires, orientées par l'appartenance à une classe ayant soit une marge thérapeutique étroite, soit un potentiel « interactif » connu.

Ainsi certains fabricants effectuent des études d'association : antivitamines K + anti-inflammatoires non stéroïdiens, sulfamides hypoglycémiantes + anti-inflammatoires non stéroïdiens. La réponse est toujours intéressante mais avec les réserves d'usage concernant le faible effectif de sujets et le monitoring extrêmement étroit, quelquefois trop éloigné des situations réelles.

Ces études sont dans certains cas entreprises après la survenue de quelques observations cliniques ayant attiré l'attention sur un risque potentiel d'interaction. De même, certaines études « vérifient » que les autres membres d'une même classe d'antibiotiques par exemple ne comportent pas le même risque qu'un des représentants de la famille (macrolides + théophylline).

La difficulté d'extrapoler des différences statistiquement significatives entre un placebo et un médicament à un risque réel pour le patient reste entière. Ce sont les études à long terme d'associations des médicaments les plus fréquemment prescrits qui apportent les indications les plus intéressantes : exemple d'un nouveau dérivé nitré associé au long cours chez un angineux, aux anticoagulants, à divers anti-arythmiques, à des antihypertenseurs, à des bêta-bloquants...

### *Moyens de détection*

Ils font appel aux méthodes d'étude des effets indésirables des médicaments. De trop nombreuses interactions « établies » émanent de résultats d'études chez l'animal, d'études in vitro, de considérations théoriques et de cas isolés anecdotiques.

Une meilleure analyse pourrait et doit conduire à rejeter une information souvent erronée, c'est-à-dire sans conséquences cliniques importantes. Des études épidémiologiques prospectives, des études comparatives sont souhaitables pour confirmer ou infirmer des inquiétudes mais aussi pour détecter les interactions imprévisibles.

Pour les médicaments anciens, il arrive que des observations isolées d'effets inattendus soit publiées, interprétées comme une possible interaction. Et que certains (mauvais) ouvrages les reprennent, sans nuances, et sans les distinguer des interactions établies, ce qui fait grossir le catalogue en interactions non hiérarchisées. Et que ces « interactions » y figurent encore dix ans plus tard, alors qu'elles n'ont pas été observées depuis, ce qui signifie probablement que l'interprétation initiale doit être remise en doute.

## COMPRENDRE

### ● *Interactions bénéfiques*

C'est tous les jours, que le praticien en fait, comme Monsieur Jourdain, mais elles ne lui posent pas de problème ; il les appelle souvent « associations ». Comme les associations à risque, leurs mécanismes sont :

- soit de nature pharmacodynamique (addition ou antagonisme d'effets) ;
- soit de nature pharmacocinétique (modification du devenir dans l'organisme).

Quelques exemples

- Premier type**  
L'association d'un diurétique kaliurétique avec un diurétique épargneur du potassium. L'ajout à un morphinique d'un médicament prévenant la constipation. L'association d'un bêtabloquant à un hypotenseur.  
La prescription simultanée de plusieurs antituberculeux.
- Deuxième type**  
L'inactivation d'une pilule estroprogestative par la rifampicine

Associations « à risque »

Celles qui ont une traduction clinique visible sont bien moins nombreuses que le médecin ne le craint. Comme toujours, pour un même risque, certains malades sont plus sensibles que d'autres ; ce sont ceux dont les principales voies d'élimination sont diminuées, ou ceux dont les régulations sont plus difficiles ou plus lentes que la moyenne : ou bien ceux dont un organe est anormalement sensible ; ces malades doivent être repérés, car ils demandent une attention particulière.

Disposer de listes, ouvrages, ou logiciels ne résout pas complètement la question

La vraie difficulté pour le praticien réside dans la sélection des malades pour lesquels il doit être sur le qui-vive, et pour qui il doit faire l'effort de vérifier de plus près la compatibilité des prescriptions. Il n'est aujourd'hui plus possible de connaître parfaitement toutes les interactions. Le médecin peut certes vérifier systématiquement toutes ses prescriptions (de façon informatique, par exemple) ; mais la possibilité d'interaction (addition, antagonisme) entre deux des médicaments pris est si fréquente que la vérification systématique aboutira à un message trop fréquent pour ne pas être démobilisateur. Ou bien, même si la sensibilité du système peut être réglée à ne dépister que les interactions à l'origine d'une précaution d'emploi ou d'une contre-indication, le médecin apprendra à les connaître lors des premiers messages, puis trouvera vite ce rappel irritant...et il cessera de le lire systématiquement.

En plus de bons ouvrages/logiciels chez le médecin et chez le pharmacien, une réaction d'hypervigilance du médecin lui-même, focalisée sur certains malades et sur certains traitements reste indispensable.

Additions gênantes de propriétés semblables, complémentaires ou opposées

- Interactions pharmacodynamiques**  
Ces interactions ne sont pas très faciles à mémoriser ; en effet, les prévoir est très facile, à la simple condition de bien connaître l'ensemble des effets des médicaments.  
Or, si le prescripteur connaît les effets recherchés, il est moins bien informé sur les (nombreux) autres effets, surtout si ceux-ci ne s'expriment cliniquement que rarement. Il en arrive même à oublier que tous les médicaments ont un nombre tout à fait étonnant de propriétés différentes, susceptibles de se manifester chez certains patients plus sensibles.  
Ces propriétés figurent souvent dans le paragraphe : « pharmacodynamie » à la fin du résumé

Tableau I. – Additions d'effets.	
Propriété	Médicaments
Hyperkaliémiant	diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, tacrolimus, héparine
Hypotension	antiHTA, neuroleptiques, IEC, diurétiques, alpha-1-bloquants
Sédation	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques H <sub>1</sub> (certains), morphiniques et apparentés, anxiolytiques, hypnotiques clonidine et apparentés, alcool
Effet antifolique	triméthoprine, pyriméthamine, methotrexate
Acidose lactique	metformine, alcool en aigu
Hypertension intracrânienne	tétracyclines, rétinoïdes
Toxicité néphrologique	ciclosporine, antibiotiques aminosidiques, amphotéricine B, melphalan
Hyponatrémie	desmopressine, carbamazépine, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine

HTA : hypertension artérielle ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

des caractéristiques du médicament qu'on peut (entre autres) lire dans la fiche signalétique du médicament, ou dans le dictionnaire Vidal, ou bien se trouvent signalées en tant qu'effet indésirable.

- Quelques exemples d'interactions (tableaux I, II, III)**
  - Additions d'effets.
  - Addition de propriétés complémentaires.
  - Antagonisme.

Interaction pharmacocinétique ou modification de l'intensité des effets d'un médicament par l'association d'un autre.

Cette modification est le reflet d'une modification des concentrations tissulaires d'un premier médicament par la présence d'un autre qui n'a, a priori, pas lui-même ces effets. Elle n'aura de conséquences cliniques réelles que pour un médicament pour lequel une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques modifie considérablement les effets induits, autrement dit pour un médicament dont la marge thérapeutique est étroite.

Médicaments concernés : ceux dont la marge thérapeutique est étroite

Tous les médicaments qu'on dose habituellement, le dosage étant justement effectué parce que leur balance risque-bénéfice n'est acceptable que si les concentrations plasmatiques restent à l'intérieur de limites bien définies.

Exemples : lithium, antibiotiques aminosides, théophylline, ciclosporine, tacrolimus

Les médicaments pour lesquels on recherche la posologie utile en tâtonnant, soit en augmentant peu à peu, soit en diminuant les doses en fonction de l'effet observé, clinique ou biologique.

Exemples : thyroxine, antiarythmiques, corticoïdes, hypnotique type triazolam, sulfamides hypoglycémisants, antivitamines K.

Des médicaments pour lesquels l'inefficacité est inacceptable : immunosuppresseurs, contraception estroprogestative, antiviraux ou le surdosage inacceptable : dérivés vasoconstricteurs de l'ergot de seigle.

L'interaction se produit du fait de l'association de médicaments dont la présence est à l'origine des modifications de concentrations parce que ces médicaments ajoutés :

- bloquent ou facilitent la résorption d'autres médicaments ;
- augmentent ou diminuent des transformations, activantes ou inactivantes, en général au niveau du foie (effet inducteur ou inhibiteur) ;
- du fait d'une très forte affinité pour certains tissus, déplacent d'autres médicaments de sites de stockage ;
- peuvent augmenter ou bloquer des processus d'élimination, au niveau du rein par exemple.

- Médicaments diminuant la résorption**  
Pour beaucoup d'entre eux, l'interaction ne se produit pas si les prises sont espacées, d'au moins 2 heures, 4 heures si possible : charbon, topiques gastro-intestinaux, sels et hydroxyde d'aluminium, sucralfate, antiacides (il y en a dans le didanoside), kayexalate, cholestyramine, sels de fer.

Notons qu'une baisse de la résorption peut conduire à une baisse du pic sérique, ce qui peut être gênant, notamment pour les antibiotiques ou les antituberculeux.

- Médicaments modifiant les transformations hépatiques**  
Par induction enzymatique : les principaux inducteurs enzymatiques, phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine, rifampicine, rifabutine, (modafinil, griséofulvine : conséquences cliniques à confirmer pour les deux derniers).

Par inhibition enzymatique : allopurinol, atovaquone, amiodarone, cimétidine, chloramphénicol, ciclosporine, fluconazole, itraconazole, dextropropoxyphène, fluoroquinolone, fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, citalopram, viloxazine, isoniazide, imao, macrolides, clarythromycine, tidopidine, indinavir, ritonavir...

- Médicaments modifiant la fixation protéique**  
Ce sont par exemples méthotrexate, certains sulfamides, les fibrates.

RETENIR

- Quels sont donc les malades et les médicaments « à risque », en termes d'interaction ?**  
Tous ceux qui prennent un traitement dont il faut impérativement éviter le sur ou le sous-dosage.



Tableau II. – Addition de propriétés complémentaires.	
Effet sur la coagulation	Ticlopidine, anticoagulants, atamoxef, AINS
Allongement de l'espace QT = Risque de torsades de pointe favorisé par les ralentisseurs du rythme cardiaque ou les hypokaliémians	amiodarone, quinidiniques, sotalol, sultopride, terfé-nadine, astémizole diphémanil méthylsulfate, érythromycine IV certaines fluoroquinolones, halofantrine bêtabloquants, tacrine
Baisse de la pression de perfusion= insuffisance rénale aiguë, favorisée par déplétion sodée	AINS, IEC diurétiques
Précipitation de cristaux rénaux : — médicaments dont la concentration urinaire est proche de la saturation — précipitation favorisée par certains modificateurs du ph urinaire	sulfaméthoxazole, sulfadiazine indinavir acidifiants, alcalinisants

AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IV : intraveineux.

Tableau III. – Antagonisme.	
Miansérine (alphabloqueur)	clonidine, rilmenidine, et apparentés (stimulants alpha-adrénergiques)
L-DOPA (agoniste dopaminergique)	neuroleptiques (antagonistes dopaminergiques)
Interféron	corticoïdes salicylés
Spermicides	médicaments par voie vaginale

Tableau IV. – Médicaments modifiant l'élimination rénale.	
Médicaments induisant une atteinte rénale fonctionnelle	diurétiques anti-inflammatoires IEC
Médicaments occupant les voies d'élimination	probenécide
Médicaments néphrotoxiques	aminosides, ciclosporine, etc.

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Ceux qui seraient spécialement sensibles à un sur- ou un sous-dosage de leurs traitements.

Ceux qui prennent un médicament capable de modifier les capacités d'absorption, de stockage sur les protéines plasmatiques, de transformation ou d'élimination de l'organisme (tableau IV).

S'INFORMER ?

Lorsqu'on a un doute, il faut pouvoir vérifier dans une source sûre, même si aucune source n'est parfaite.

L'information sur les interactions médicamenteuses doit être adaptée dans le fond et la forme, rapidement accessible, actualisée.

Sur le fond, seules les interactions ayant de réelles conséquences cliniques (bénéfiques, dangereuses) devraient apparaître dans les ouvrages de consultation courante. Les ouvrages spécialisés très utiles par ailleurs car bien documentés sur l'historique de l'interaction, ne sont pas adaptés à la consultation au moment de la prescription médicale.

Les autres sources d'information sont multiples : des revues « exhaustives » des principales interactions, pour une classe donnée de médicament, des disques, des tables, des diagrammes. Leur faible encombrement est un avantage mais ne préjuge pas de leur

commodité de consultation. L'information sous cette forme ne se conçoit que si elle est directement utilisable par le consultant. Au mieux seront précisés les médicaments sous leurs noms de spécialités, des commentaires sur le sens de la variation observée avec un jugement sous la forme de mentions telles que : association contre-indiquée, association possible mais à surveiller que certains auteurs remplacent par des feux verts, oranges ou rouges.

Les précautions, les éléments de surveillance relatifs à l'association médicamenteuse si elle est possible doivent être mentionnés, ainsi que les mécanismes. Enfin, l'alternative thérapeutique, si elle est connue, peut être indiquée.

Depuis une dizaine d'années, avec le dictionnaire Vidal, un livret sur les interactions médicamenteuses est disponible, tendant ainsi à la création d'une source unique d'information pour le prescripteur rédigeant son ordonnance. Il est actualisé annuellement.

Il rebute encore certains médecins, qui ont du mal à travailler avec des noms de principes actifs (et non des noms de spécialité). L'arrivée des médicaments génériques va favoriser l'habitude à ces autres noms.

Ce livret « interaction » est une très bonne synthèse, avec un classement selon le retentissement clinique.

**Si le médecin souhaite avoir un interlocuteur, les centres de pharmacovigilance, les fabricants peuvent le renseigner.**

Le rôle du pharmacien ne doit pas être sous-estimé. Il est un des destinataires de l'ordonnance. D'autant que les pharmaciens se sont souvent informatisés pour la détection des interactions, et de façon générale, plus que les médecins, en partie parce que ces systèmes sont regroupés avec ceux de la gestion de l'officine. La qualité de l'information des systèmes informatisés a la même variabilité que celle des ouvrages.

**Enfin le malade peut être informé**, par l'intermédiaire de la notice insérée dans les boîtes de médicament, sur les associations médicamenteuses. Sous la forme actuelle, l'information est peut-être souvent plus source d'inquiétudes pour lui que de réconfort ; son efficacité préventive peut être discutée.

Dans le cadre de certains traitements précis, il a été établi des listes de médicaments que le malade ne doit pas prendre (exemple avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les anticoagulants) ; vu leur évolutivité, il semble plus prudent de proposer quelques remèdes autorisés, de mettre en garde le malade contre des initiatives d'automédication et de lui demander de se renseigner à la demande auprès de son pharmacien, de son médecin chaque fois qu'il va vers un médicament non explicitement autorisé.

Dominique Warot : Maître de conférences, praticien hospitalier.  
Claudine Soubrié : Maître de conférences, praticien hospitalier.  
Service de pharmacologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'hôpital, 75661 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : D Warot et C Soubrié. Interactions médicamenteuses en pratique quotidienne. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-0130, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Dictionnaire Vidal 1997. Interactions médicamenteuses. Paris : éditions du Vidal, 1997

[2] Shinn AF, Shrewsbury RP. Evaluation of Drug Interactions (3<sup>rd</sup> ed). Saint Louis : CV Mosby, 1985

[3] Stockley IH. Drug Interactions (3<sup>rd</sup> ed). Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1994

# MÉDICAMENTS UTILES ET INUTILES : NOTION DE SERVICE MÉDICAL RENDU

J.-F. BERGMANN

**L'**utilité d'un médicament est difficile à cerner avant plusieurs années d'utilisation et doit être différenciée d'une activité pharmacologique, d'une efficacité thérapeutique ou d'une rentabilité économique ou sociale. L'utilité d'une thérapeutique peut être perçue par un malade ou par la société, selon que le médicament agit sur un symptôme, un handicap ou qu'il diminue une morbi-mortalité, en séparant les actions curatives des actions préventives. La mesure de l'utilité est approchée, non tant par l'autorisation de mise sur le marché, que par l'évaluation du service médical rendu qui dépend de la gravité de la maladie, de l'efficacité du médicament, de sa place dans la stratégie et de l'existence d'alternatives thérapeutiques. L'amélioration du service médical rendu a pour but de situer l'utilité du médicament par rapport à d'autres thérapeutiques précédemment disponibles et indiquées pour la même pathologie. Enfin, les données de pharmacoépidémiologie et de pharmacoeconomie permettent de situer l'utilité sociétale du médicament. L'évaluation de l'utilité repose sur la qualité des essais contrôlés et des mesures d'efficacité, sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque et sur la pertinence clinique du bénéfice thérapeutique. Mais au-dessus d'une efficacité pharmacothérapeutique, l'utilité d'un médicament peut reposer sur son intérêt global dans une prise en charge et peut être différenciée d'une réelle efficacité, ce qui revient à considérer l'utilité d'un placebo pharmacologiquement inactif. Le placebo fait partie intégrante de la relation médecin/malade et son utilité est indiscutable. À l'inverse, des médicaments efficaces n'ont pas forcément une utilité thérapeutique individuelle ou collective.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Service médical rendu ; Essai thérapeutique ; Activité pharmacologique ; Efficacité thérapeutique ; Autorisation de mise sur le marché ; Placebo

## INTRODUCTION

Depuis les années 1970, la méthodologie des essais thérapeutiques a permis une mesure fiable de l'efficacité thérapeutique d'un nouveau médicament. Il est désormais rigoureusement possible de savoir quel est le degré d'activité pharmacothérapeutique d'une nouvelle molécule. Il est beaucoup plus difficile de connaître son utilité thérapeutique, car la mesure de cette utilité dépend de nombreux facteurs individuels et collectifs. C'est pourtant cette utilité qui est la finalité de l'acte thérapeutique et qui doit essayer d'être évaluée le plus rigoureusement possible. Cette évaluation impose d'associer aux données d'efficacité des informations en termes de stratégie thérapeutique, de rapport bénéfice/risque, d'existence d'alternatives thérapeutiques. Elle impose de connaître l'histoire naturelle de la maladie concernée et le rapport bénéfice/risque des différentes thérapeutiques. C'est dire que l'utilité d'un médicament ne peut être cernée qu'après plusieurs années d'utilisation.

## PLACE DE L'UTILITÉ DANS L'ÉVALUATION DU BÉNÉFICE THÉRAPEUTIQUE D'UN MÉDICAMENT : DÉFINITIONS

### ● Notion d'activité, d'efficacité, d'utilité et de rentabilité

L'activité d'un médicament est une donnée de pharmacologie. Au début du développement d'un nouveau médicament, les études de pharmacologie chez le volontaire sain et chez le malade (phase II) permettent de mettre en évidence une activité pharmacologique, c'est-à-dire une modification quantitative d'un critère prédictif d'une amélioration thérapeutique. L'amélioration de la chute

tensionnelle, d'un périmètre de marche, d'un taux de cholestérol ou d'hémoglobine glyquée, est la preuve d'une activité pharmacologique laissant espérer (mais n'affirmant pas) un bénéfice pour le malade.

L'efficacité est une donnée thérapeutique obtenue grâce à des essais contrôlés randomisés permettant de montrer qu'un nouveau médicament modifie positivement un critère clinique. L'amélioration d'un symptôme, d'une douleur, la moindre incidence d'un événement morbide ou mortel, la guérison, sont des preuves d'efficacité thérapeutique. Tout médicament ayant une activité pharmacologique n'a pas forcément une efficacité thérapeutique.

L'utilité est une donnée encore plus pertinente pour le malade et pour la société. Le médicament peut être jugé utile lorsque son usage améliore les symptômes, mais aussi le bien-être des patients de façon significative, c'est-à-dire ressentis par eux. L'utilité intègre la notion de rapport bénéfice/risque au niveau individuel et la notion coût/efficacité au niveau collectif. Un médicament ayant une efficacité thérapeutique n'a pas forcément une utilité lorsque cette efficacité est minime, peu significative ou si elle se fait au prix de contraintes ou d'effets indésirables importants. Un médicament efficace pour un individu n'est pas forcément utile pour la société s'il ne permet pas une amélioration de l'état de santé global de la population ou si son usage individuel expose à des risques globaux, comme par exemple un usage trop large des antibiotiques.

La rentabilité est une notion à séparer de celle d'utilité. Un médicament même peu utile ou peu efficace peut être commercialement rentable pour l'industriel et donc pour l'économie de la nation. La rentabilité peut être aussi individuelle si le rapport coût/bénéfice est favorable pour le malade lorsqu'il paye le médicament, comme par exemple un substitut nicotinique. Enfin, la société, et tout particulièrement la sécurité sociale, peut juger qu'un médicament même utile n'est pas à rembourser, donc n'est pas rentable pour elle-même, dès lors qu'elle considère que le coût de remboursement serait disproportionné par rapport à la faible utilité du produit pour la communauté.

● **Utilité d'un médicament : pour qui ?**

La notion d'utilité impose de définir un seuil au-dessus duquel le médicament peut être considéré comme utile. Or, cette notion de seuil est très difficile à préciser, d'autant plus qu'elle dépend des acteurs à considérer. Tout malade sentant une amélioration de son état de santé à la suite de la prise d'un médicament peut considérer ce dernier comme utile. Un veinotonique, un oxygénateur cérébral, une granule d'homéopathie ou un placebo, est ressenti par le patient comme un traitement utile dès lors qu'il rattache la prise thérapeutique à une amélioration symptomatique. En revanche, le traitement d'une hypercholestérolémie ou d'une hypertension artérielle n'est pas ressenti comme symptomatologiquement utile par le patient qui n'en retire pas de bénéfice immédiat. Pourtant l'utilité est évidente en termes de santé publique dès lors que ce traitement a démontré que son efficacité va de pair avec la diminution d'une morbi-mortalité. Cependant, cette utilité en termes de santé publique dépend de la population cible et un traitement par statine pour traiter une hypercholestérolémie peut être utile chez un patient à risque et devient inutile chez un sujet de plus de 90 ans sans autre facteur de risque.

La chimioprophylaxie du paludisme et certaines vaccinations sont parfois insuffisamment ressenties comme utiles par le malade, qui ne veut pas assumer les contraintes de ce traitement alors que l'utilité en termes de santé publique est évidente. En revanche, la sécurité sociale peut décider de ne pas prendre en charge le remboursement de tels médicaments, considérant qu'il est inutile que la société consacre ses revenus à de telles dépenses qui devraient être prises en charge par les individus eux-mêmes. Il apparaît donc que la notion d'utilité, quelle qu'en soit sa mesure, dépend du contexte d'évaluation. L'utilité pour le malade n'est pas la même que l'utilité pour la santé publique ou que l'utilité pour la sécurité sociale.

OUTILS DE MESURE DE L'UTILITÉ THÉRAPEUTIQUE

La mesure de l'utilité d'un médicament dépend de son objectif thérapeutique : selon qu'il s'agit d'un médicament symptomatique (traitement d'une douleur, d'une gêne, d'une constipation, d'une angoisse...), d'un traitement de fond d'un handicap (traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la sclérose en plaques...), d'un médicament ayant pour but de diminuer une morbi-mortalité (médicament de cancérologie, de cardiologie, d'infectiologie...), d'un traitement ayant pour but l'amélioration des performances (produit anabolisant, médicament de l'impuissance...) ou pour lutter contre le vieillissement (traitement de l'ostéoporose, de l'alopécie, de la maladie d'Alzheimer...), les modes d'appréciation de l'utilité sont radicalement différents. De même, cette évaluation est différente s'il s'agit d'un traitement préventif ou d'un traitement curatif, enfin la mesure de l'utilité dépend directement du degré d'efficacité.

● **Essais contrôlés**

En dehors des traitements placebo, la première étape de la mesure de l'utilité est la mesure de l'efficacité thérapeutique d'un médicament. Pour que celle-ci soit appréciée au mieux, il est désormais nécessaire que l'évaluation d'une nouvelle thérapeutique repose sur des essais contrôlés et randomisés. La fiabilité de la mesure de l'efficacité du médicament repose sur la notion de contrôle, de randomisation, de comparabilité des groupes, d'essais en double aveugle, menés dans une population bien définie et correspondant à la population cible du médicament, en calculant avant le début de l'essai un nombre de sujets nécessaires pour mettre en évidence la différence escomptée, en faisant une analyse en intention de traiter où tous les malades inclus dans l'étude seront gardés dans l'analyse statistique finale et en utilisant un critère d'évaluation principal unique, préalablement défini avant le début de l'essai et cliniquement significatif (Tableau 1). La comparaison de l'efficacité thérapeutique dans le groupe traité par le nouveau médicament au terme de l'essai sur l'ensemble de la population incluse permet de s'assurer que le médicament a bien une efficacité supérieure à celle d'un placebo s'il est comparé au placebo et/ou a une efficacité comparable ou supérieure à celle du traitement de référence s'il a été choisi comme comparateur. L'essai contrôlé randomisé est l'outil initial incontournable pour l'évaluation d'une efficacité thérapeutique. Il est indispensable mais ne permet en rien de préjuger de l'utilité d'un médicament<sup>[1]</sup>.

● **Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

Il s'agit d'une décision administrative prise par l'Agence européenne des produits de santé, ou autrefois ou pour certaines modifications d'anciens produits

Tableau 1. – Critères de qualité d'un essai thérapeutique

- A. Essai contrôlé : comparaison à un groupe contrôle recevant un traitement de référence ou un placebo
- B. Essai randomisé : tirage au sort entre les différents groupes de traitement
- C. Essai en double-aveugle : l'évaluation de l'efficacité thérapeutique n'est pas biaisée par la connaissance du produit administré
- D. Définition claire de la population incluse : les résultats ne sont valables que pour les malades ayant le même type de maladie que la population étudiée dans l'essai
- E. Calcul du nombre de sujets nécessaires : les effectifs de malades inclus dans l'essai sont d'autant plus grands que la différence que l'on cherche à mettre en évidence est petite. Les effectifs doivent être calculés avant le début de l'essai.
- F. Critère d'évaluation unique et cliniquement pertinent. Ce critère doit être déterminé avant le début de l'essai et constituera le critère principal d'évaluation.
- G. Analyse en intention de traiter : tous les patients inclus dans l'étude et randomisés seront pris en compte pour l'analyse finale
- H. Analyse unique en fin d'essai sur l'ensemble de la population incluse : seule cette analyse de fin d'essai doit être prise en compte et elle doit inclure l'ensemble de la population randomisée
- I. Différence mise en évidence statistiquement significative :  $p < 0,05$
- J. Différence mise en évidence cliniquement signifiante : la différence statistique ne prive pas d'une analyse clinique des résultats observés

déjà sur le marché français par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). L'AMM est obtenue si le médicament offre des garanties pharmaceutiques (garantie de qualité de fabrication), présente des données de sécurité préclinique (toxicologie, risque cancérigène, fœtotoxicité...) et clinique (effets indésirables, effets graves de toxicité...). Enfin et surtout, l'AMM prend en compte les données d'efficacité obtenues par des essais contrôlés. Un nouveau médicament a l'AMM s'il a démontré une certaine efficacité thérapeutique, ou tout du moins une activité pharmacologique prédictive d'un effet thérapeutique bénéfique. Le rapport bénéfice/risque, mal apprécié lors du dépôt du dossier d'AMM car le médicament n'a alors été donné qu'à quelques centaines ou quelques milliers de patients, doit être comparable ou supérieur à celui observé avec les médicaments précédemment mis sur le marché, sauf dans certains cas où la pauvreté de l'arsenal thérapeutique pourrait conduire à accepter une mise sur le marché de médicaments potentiellement moins efficaces que les prédécesseurs, mais pouvant servir d'alternative thérapeutique. Ainsi, certaines chimiothérapies anticancéreuses, des médicaments de l'épilepsie, des hypoglycémifiants, peuvent être mis sur le marché avec un rapport bénéfice/risque mal cerné, dès lors que leur utilité potentielle est suspectée dans certaines situations, notamment chez les patients en impasse thérapeutique.

L'AMM est donc une première étape permettant d'approcher très grossièrement le degré d'utilité d'un médicament. Cette utilité peut d'emblée sembler évidente pour certains produits à bénéfice thérapeutique indiscutable. Pour d'autres médicaments d'efficacité minime ou ayant des effets indésirables pouvant grever l'évaluation du rapport bénéfice/risque, l'AMM n'est pas une garantie d'utilité.

● **Évaluation du service médical rendu (SMR)**

En France, la Commission de la transparence de l'AFSSAPS détermine le service médical rendu des médicaments demandant à être remboursés par la sécurité sociale. Le SMR n'est donc pas évalué pour les médicaments ne voulant pas être remboursés, ce qui ne signifie pas pour autant qu'ils soient inutiles. Lorsqu'un médicament a une importance indiscutable en termes de santé publique et lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique remboursée, les autorités sanitaires imposent à l'industriel qu'il fasse une demande de remboursement, donc d'évaluation du SMR, mais dans certaines pathologies où des alternatives remboursées existent, cette demande de remboursement n'est pas systématique ; c'est ainsi que les pilules de troisième génération, que des traitements de l'obésité et que des médicaments de confort n'ont pas demandé le remboursement afin d'avoir un prix de vente libre.

Pour tous les autres, le SMR est apprécié en tenant compte de la gravité de la maladie, de l'efficacité du rapport bénéfice/risque du médicament, mais aussi de la place dans la stratégie, l'existence d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses, l'importance du problème en termes de santé publique du fait qu'il s'agit d'un traitement symptomatique ou curatif et de la place en première ou deuxième intention du nouveau médicament. La Commission de la transparence doit donc intégrer les données d'efficacité ayant conduit à l'AMM mais doit aussi s'aider d'essais comparatifs par



rapport à d'autres médicaments ou à d'autres stratégies non médicamenteuses si ces essais comparatifs existent. Sinon, elle doit tenter d'apprécier la place future du nouveau médicament dans la stratégie thérapeutique et tenter de faire des comparaisons indirectes de son rapport bénéfice/risque par rapport aux thérapeutiques déjà existantes. Le SMR est d'autant plus grand que l'efficacité est importante pour une pathologie grave ayant un coût majeur en termes de santé publique. Les traitements préventifs sont préférés aux traitements curatifs, les traitements curatifs sont préférés aux traitements symptomatiques. L'absence d'alternative thérapeutique et le fait que le nouveau médicament soit un traitement de première intention, valorisent aussi son SMR. L'appréciation du SMR a une part de subjectivité, surtout pour des médicaments très innovants à place encore mal définie dans la stratégie thérapeutique. Néanmoins, les médicaments très efficaces et/ou actifs dans une pathologie grave peuvent être considérés comme ayant un SMR important, conduisant à un taux de remboursement de 65 %. Les médicaments peu efficaces et/ou actifs pour des pathologies de faible gravité sont considérés à SMR modéré, conduisant à un remboursement à 35 %. Enfin, les médicaments peu efficaces dans des pathologies bénignes, agissant de façon symptomatique dans les situations où il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques, pourraient être jugés à service médical faible, n'ouvrant pas droit au remboursement. Les niveaux de SMR dépendent bien évidemment d'une volonté politique de remboursement systématique ou sélectif. Il est évident que le SMR permet de cerner l'utilité ; il existe à l'évidence un parallélisme entre le degré de SMR et le degré d'utilité [2].

### ● Amélioration du service médical rendu (ASMR)

L'ASMR est elle aussi évaluée par la Commission de la transparence de l'AFSSAPS et a pour but de situer le SMR d'un nouveau médicament par rapport à celui des médicaments déjà mis sur le marché. Il s'agit donc d'une évaluation purement comparative, recherchant à mettre en évidence une éventuelle amélioration. Une ASMR est de niveau 1 lorsque le produit permet une amélioration thérapeutique majeure, jamais observée jusque-là, dans des situations pathologiques où il n'existait pas de traitement aussi efficace (les statines dans le traitement du risque cardiovasculaire, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque, l'éradication d'*Helicobacter pylori* dans l'ulcère gastroduodénal, les antirétroviraux dans le sida...). Les produits à ASMR 1 sont à l'évidence des médicaments très utiles. Les ASMR 2 correspondent à des améliorations importantes, les ASMR 3 à des améliorations d'efficacité plus minime. Les ASMR 4, voire 5, sont attribuées à des médicaments peu différents des précédentes molécules mises sur le marché. Les génériques ont tous une ASMR de niveau 5. Un faible niveau d'ASMR ne signifie donc en rien une inutilité. Les copies d'un médicament utile restent elles aussi utiles mais auront une ASMR de niveau 5. Une bonne ASMR signifie une amélioration thérapeutique, qui n'est pas forcément synonyme d'une forte utilité, si ce n'est que les ASMR de niveau 1, voire 2, sous-entendent une utilité thérapeutique indiscutable.

L'ASMR permet d'aider le Comité économique des produits de santé à déterminer le prix de vente d'un médicament. Les médicaments à ASMR de niveau 1 ou 2 pourront bénéficier d'un prix élevé, permettant une reconnaissance de l'innovation thérapeutique. Les médicaments à prix plus bas que leur concurrent sont forcément des médicaments sans ASMR, donc sans gain thérapeutique par rapport aux thérapeutiques précédemment disponibles. La mise sur le marché d'un médicament à ASMR de niveau 5 n'apporte sûrement pas une utilité thérapeutique nouvelle. Ce nouveau médicament n'a donc que l'utilité de ses précurseurs dans la même indication.

### ● Prix de vente du médicament

Comme nous venons de le voir, pour les médicaments remboursés, le prix de vente est une indication de l'ASMR : un prix inférieur à d'autres médicaments de la même classe pharmacologique signifie une absence d'ASMR, et donc une utilité partagée avec les prédécesseurs. Mais à l'inverse, un prix élevé ne signifie en rien une utilité thérapeutique indiscutable. Ce prix élevé peut être lié à une bonne ASMR prédictive d'une certaine utilité mais peut être aussi lié à de simples considérations de coût de fabrication ou de faible population cible.

Enfin, n'oublions pas que certains médicaments peuvent ne pas être remboursés sans pour autant avoir une utilité indiscutable. Le non-remboursement peut être un choix marketing, mais aussi une exigence de la sécurité sociale. La chimioprophylaxie du paludisme, certaines vaccinations, certaines contraceptions d'urgence, sont des médicaments d'une utilité indiscutable et ne sont pourtant pas remboursés. En résumé, le prix d'un médicament est un mauvais indice d'utilité.

### ● Données post-commercialisation

En dehors des quelques rares révolutions thérapeutiques à rapport bénéfice/risque indiscutablement très positif et à très bonne ASMR, la réelle utilité d'un médicament est mal connue lors de sa commercialisation. Ce n'est que plusieurs années après, et grâce à des études de pharmaco-épidémiologie et de pharmacoeconomie, que l'on peut réellement apprécier « dans la vraie vie » le bénéfice thérapeutique observé, la réelle incidence des effets indésirables, les contraintes du traitement (nécessité de surveillance, contrôle biologique, mode d'utilisation...), les coûts induits directs et indirects. Des études de modélisation, des suivis thérapeutiques intégrant des données économiques, permettent d'apprécier la place du médicament non seulement en termes d'efficacité clinique, mais aussi en termes d'amélioration de qualité de vie, de coût économique, etc. Les traitements de la maladie d'Alzheimer sont d'autant plus utiles qu'ils retardent l'institutionnalisation des malades ; les antibiotiques sont d'autant plus utiles qu'ils n'entraînent pas l'apparition de souches résistantes ; un traitement symptomatique est d'autant plus utile qu'il diminue les arrêts de travail ou certains recours aux soins. Ces données d'utilité arrivent donc plusieurs années après la commercialisation du médicament. Elles sont malheureusement souvent dépendantes de l'industriel et ne sont pas soumises pour validation à une autorité indépendante. C'est donc l'analyse qui pourra en être faite dans le cas de conférences de consensus, de recommandations pour la pratique, de référence médicale, qui pourra établir in fine l'utilité thérapeutique.

### COMMENT LE PRESCRIPTEUR PEUT JUGER DE L'UTILITÉ D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT ?

Comme nous l'avons vu précédemment, le prescripteur a à sa disposition un certain nombre d'outils permettant d'approcher l'utilité thérapeutique : les essais contrôlés, l'AMM, la mesure du SMR et de l'ASMR, les études post-AMM. Cependant, toutes ces données ne sont pas toujours disponibles ou mises à sa disposition et un travail personnel est nécessaire pour tenter d'approcher l'utilité d'un nouveau médicament, en sachant que cette approche est d'autant plus imparfaite que le médicament est très récent, donc avec peu d'expérience clinique « de terrain ». Néanmoins, plusieurs méthodes sont utiles pour refaire sa propre approche de l'utilité d'un médicament que l'on souhaite prescrire.

### ● Lecture des essais contrôlés

Nous avons vu les critères de qualité d'un essai thérapeutique (Tableau 1). Le lecteur des résultats de ces essais peut cerner l'utilité du médicament si la population incluse dans l'essai correspond à la population de sa pratique médicale, si le critère d'évaluation a une réelle signification clinique et si le bénéfice observé est grand. La notion de nombre de sujets à traiter (NST) permet d'approcher l'utilité d'un médicament. Elle définit le nombre de patients à traiter avec un nouveau médicament pour voir apparaître un événement escompté : une guérison, une amélioration symptomatique, ou pour éviter un événement morbide. Un médicament est d'autant plus utile que son NST est faible [3].

### ● Évaluation du rapport bénéfice/risque

Grâce à la lecture des essais contrôlés, mais grâce aussi au libellé d'AMM et au résumé des caractéristiques du produit disponibles sur le site de l'Agence européenne du Médicament [4], il est possible d'apprécier l'importance du bénéfice clinique, mais aussi l'importance des effets indésirables et du risque thérapeutique. Celui-ci doit être évalué non seulement quantitativement, mais aussi qualitativement en fonction de la gravité des effets indésirables. Certains médicaments très efficaces peuvent de par leurs effets indésirables devenir inutilisables, donc inutiles.

Les avis de la Commission de la transparence donnant le niveau de SMR et d'ASMR sont disponibles sur le site de l'AFSSAPS [5].

### ● Mesure de l'utilité individuelle ou collective

S'il est possible d'approcher un NST et un rapport bénéfice/risque individuel, ce n'est pas pour autant que l'utilité du médicament pour la société est réellement définie. On dit habituellement que ce n'est qu'après 5 ans d'usage que cette réelle utilité peut être cernée. Les nouveaux antibiotiques peuvent être générateurs de résistance particulièrement difficile à traiter. Les traitements des maladies chroniques ou les traitements préventifs mettent souvent de très nombreuses années à démontrer leur utilité ou leur inutilité : il a fallu attendre la fin du XX<sup>e</sup> siècle pour que l'étude UKPDS [6] démontre l'indiscutable utilité de l'équilibre glycémique pour prévenir les complications du diabète, que le traitement

hormonal substitutif de la ménopause voit son utilité en termes de prévention de l'ostéoporose contrecarrée par des effets indésirables risquant d'inverser l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Il faut donc admettre que le degré d'utilité d'un médicament peut changer au fur et à mesure de l'acquisition des connaissances sur le produit. L'utilité est donc une variable qui dépend non seulement de la connaissance des bénéfices et des risques, mais aussi de l'actualisation permanente des données scientifiques et des modifications ou des exigences que veut s'imposer un individu ou une société.

RELATION UTILITÉ-EFFICACITÉ

Inefficace utile : notion de placebo

Le placebo est une substance pharmacologiquement inactive, dénuée de toute propriété thérapeutique spécifique mais qui peut entraîner une amélioration d'un critère clinique subjectif ou objectif. Le placebo fait intrinsèquement partie de la relation médecin/malade lorsque le prescripteur perçoit une demande de médicament et que l'acte thérapeutique peut être amélioré par l'utilisation d'un outil médicamenteux. L'utilisation du placebo est légitime lorsqu'il n'existe pas de médicament pharmacologiquement actif dans la pathologie considérée ou lorsque les médicaments actifs sont contre-indiqués ou ont un rapport bénéfice/risque défavorable. Le placebo peut aussi être une demande spécifique d'un malade ; la non-prise en compte de cette demande pourrait conduire à une dégradation de l'état clinique. Par définition, le placebo n'a pas d'activité ni d'efficacité thérapeutique, il est cependant utile dans certaines situations, compte tenu du fait qu'il entraîne une amélioration symptomatique pouvant être observée chez plus de 40 % des sujets dans certaines situations<sup>[7]</sup>. On peut donc dire qu'il existe une réelle efficacité thérapeutique, séparée d'une activité pharmacologique. Ces traitements sont donc légitimes et utiles dans certaines situations thérapeutiques. Le placebo en tant que tel ne peut pas être remboursé par la sécurité sociale, qui conceptuellement ne prend en charge que les actions thérapeutiques ayant une activité pharmacologique démontrée.

Le placebo est donc l'exemple typique du traitement inactif, qui peut avoir une utilité thérapeutique indiscutable en améliorant les symptômes du patient, en évitant le recours à des thérapeutiques plus dangereuses et plus coûteuses, en renforçant la confiance du patient et la qualité de la relation médecin/malade, en diminuant le recours aux soins inutiles. Encore faut-il qu'ils soient donnés par le prescripteur uniquement dans les situations où il n'existe pas d'autres

médicaments plus actifs, et donc plus utiles, et à condition qu'ils n'entraînent pas de retard diagnostique pouvant conduire à des démarches thérapeutiques plus spécifiques.

Médicament efficace mais inutile

Une efficacité pharmacologique peut conduire à une mise sur le marché, à un remboursement et à une appréciation favorable du rapport bénéfice/risque. Cependant, certains médicaments n'ont pas réellement d'utilité thérapeutique, bien qu'ils soient remboursés, soit parce qu'il s'agit de médicaments anciens évalués sur des critères dépassés, et donc dont l'utilité pressentie il y a quelques années ne s'est pas confirmée, soit parce que ce médicament, par son utilisation, risque de détourner le malade d'une prise en charge thérapeutique plus efficace (il a été dit que le médicament symptomatique de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs détournait les malades d'objectifs thérapeutiques majeurs tels que l'arrêt du tabac, l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires et les explorations en vue d'une éventuelle revascularisation), soit que l'efficacité même indiscutable n'entraîne pas de réelle amélioration à long terme de l'état de santé. Il est donc possible qu'une impression d'utilité ponctuelle liée à une efficacité pharmacologique ne signifie pas une utilité réelle pour le malade ou pour la société.

CONCLUSION

Force est donc de constater qu'il n'existe pas un parallélisme absolu entre l'efficacité thérapeutique d'un médicament clairement mise en évidence par des essais contrôlés et des études prospectives et l'utilité réelle de ce médicament pour le malade ou pour la société. Certains médicaments, et notamment le placebo, peuvent s'avérer utiles sans avoir la moindre efficacité thérapeutique et certains médicaments très efficaces ne sont finalement que très peu utiles. Cependant, il existe une évidente corrélation entre le niveau du SMR et l'utilité. Lorsqu'il y a le choix dans un large éventail thérapeutique, le prescripteur se doit de choisir le médicament ayant le meilleur niveau d'efficacité, le meilleur SMR et la meilleure ASMR. Ce sont ces produits-là qui ont très probablement le meilleur niveau d'utilité pour le malade. Néanmoins, il est indispensable que tout praticien actualise régulièrement ses connaissances<sup>[8]</sup> : les données nouvelles de la science permettent d'approcher de plus en plus précisément le niveau d'efficacité d'un médicament. Il est donc indispensable de poursuivre les études pratiques des thérapeutiques même anciennes, comme il est indispensable de publier, de lire et d'analyser les résultats de telles études.

Jean-François Bergmann (Médecin des Hôpitaux, professeur à l'Université Paris VII)

Adresse e-mail: jf.bergmann@lrb.ap-hop-paris.fr

Clinique thérapeutique, service de médecine interne A, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J.-F. Bergmann. Médicaments utiles et inutiles : notion de service médical rendu.

Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Akos, 1-0155, 2003, 4 p

RÉFÉRENCES

[1] Caulin C, Bergmann JF. Principes des essais thérapeutiques. Godeau P ed. *Traité de médecine Paris: Flammarion Médecine-Sciences*, 1996; 2799-2803

[2] Bergmann JF. La commission de la transparence : de l'évaluation à la réévaluation. *Presse Méd* 2001; 30: 941-946

[3] Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Br Med J* 1995; 310: 452-454

[4] Site de l'Agence Européenne EMEA à Londres: [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int).

[5] Site de l'AFSSAPS: <http://afssaps.sante.fr>.

[6] UKPDS Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853

[7] Lemoine P. Le mystère du placebo. Paris: Odile Jacob, 1996; 238p

[8] Greenhalgh T. Savoir lire un article médical pour décider. Meudon: Rand Editeur, France, 2002; 182p

# PHARMACOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME DES MÉDICAMENTS

B DIQUET, C SOUBRIE

**L**a pharmacocinétique vise à suivre le devenir d'un produit ou d'un médicament chez l'homme. Ainsi, c'est souvent à l'aide de données pharmacocinétiques que sur le plan pharmaceutique on fabriquera un comprimé plutôt qu'une gélule ou un suppositoire. En pharmacologie expérimentale, l'analyse pharmacocinétique pourra souvent contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes, de la durée d'action, des interactions. Enfin, sur le plan clinique, la pharmacocinétique peut se définir comme un outil destiné à conduire une thérapeutique plus rationnelle et plus efficace. Elle n'est donc pas seulement l'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des médicaments mais fait partie intégrante de la pharmacologie.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

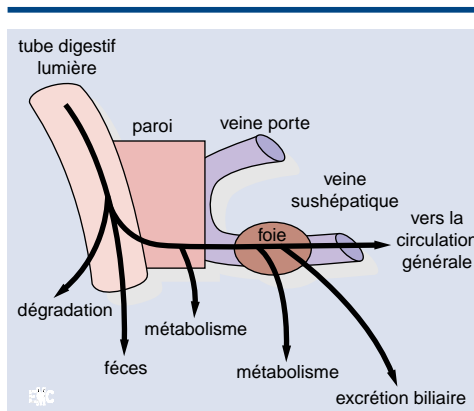
En pratique, la pharmacocinétique pallie certaines méconnaissances de l'action d'un médicament. Lorsque l'expérimentation clinique ou les études après commercialisation sont développées pour apporter des renseignements suffisants sur la manière d'utiliser en thérapeutique le médicament considéré, la pharmacocinétique devrait devenir superflue dans la majorité des cas. Cependant, les essais cliniques susceptibles de donner des renseignements sur tous les types de patients concernés sont virtuellement impossibles à réaliser, et la pharmacocinétique, par le suivi thérapeutique, permet alors de rationaliser le traitement d'un patient donné en adaptant à son cas les critères généraux d'une population.

## ABSORPTION, BIODISPONIBILITÉ, BIOÉQUIVALENCE

### ● Médicaments génériques

Le postulat principal formulé à propos d'un médicament générique est que le principe actif utilisé étant bien connu, une efficacité thérapeutique identique peut être obtenue pour peu que les doses employées soient les mêmes que celles préconisées pour la spécialité copiée, dans des indications identiques. Implicitement cette définition de bon sens (et pourtant erronée) assimile dose contenue dans la forme galénique et dose atteignant l'organisme, négligeant complètement les étapes pharmacocinétiques qui précèdent l'accès du principe actif à son site d'action.

La première étape est la résorption du médicament, à partir du site d'administration, le plus souvent par voie orale, vers la circulation systémique. L'absorption digestive proprement dite, c'est-à-dire la quantité de principe actif atteignant la circulation systémique, est difficile à mesurer puisque la circulation porte est d'accès peu aisé. L'approche de



1 Système porte hépatique.

cette quantité disponible au niveau systémique se fait donc de manière indirecte et comparative pour le générique et la spécialité de référence.

La **biodisponibilité** se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est bien sûr fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également d'autres processus d'élimination présystémique : dégradation dans la lumière intestinale, métabolisme au niveau des entérocytes, captage hépatique important au premier passage *first pass effect*. En effet, lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors de la « première traversée », diminuant la quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique (fig 1).

### Remarques

Pour certains médicaments, le captage hépatique au premier passage est tellement important que l'administration par voie orale est impossible. Outre la voie parentérale, plusieurs voies peuvent « court-circuiter » partiellement le foie.

### ■ Voie sublinguale

Administré par cette voie, le médicament atteint les veines linguales et maxillaires internes puis la veine jugulaire externe et la veine cave supérieure. Ce mode d'administration est utilisé par exemple pour la trinitrine.

### ■ Voie rectale

Les principes actifs administrés par voie rectale sont soustraits à l'action des sucs digestifs et sont rapidement absorbés. Ainsi, le diazépam (Valium®) administré par voie rectale chez le jeune enfant possède une cinétique proche de la voie intraveineuse. Une fraction du médicament absorbée au niveau des veines hémorroïdales inférieures et moyennes éviterait le foie. En fait bien souvent la circulation collatérale annule cet effet positif.

### ■ Voie transdermique

Elle nécessite une phase de résorption du principe actif depuis le lieu de dépôt jusque vers la circulation systémique. Les concentrations sanguines obtenues sont moins élevées que lors d'injection intraveineuse, le pic de concentration est écrêté et la libération prolongée.

### ● Facteur quantitatif de la biodisponibilité

Il ne peut être apprécié que par rapport à une forme de référence.

### Biodisponibilité absolue

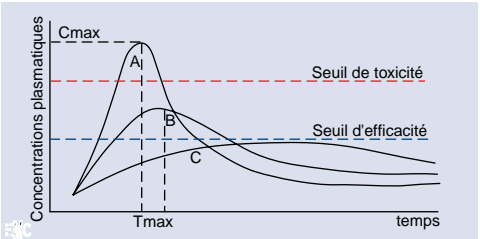
La forme de référence est le médicament administré par voie intraveineuse puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.

### Biodisponibilité relative

La forme de référence est administrée par la même voie que la forme à tester, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension...) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des génériques).

En général la quantification du facteur (F) de biodisponibilité s'effectue par comparaison des surfaces sous la courbe des concentrations en





2 Concentrations plasmatiques obtenues après administration de 3 formes pharmaceutiques d'un même médicament, chacune ayant des quantités de médicament biodisponible identiques (SSC identique) mais des vitesses de passage différentes.

fonction du temps (SSC) après administration de chaque forme séparément. Celles-ci sont en effet proportionnelles à la quantité de médicament présent dans la circulation générale, et reflètent directement la « dose active thérapeutique ».

Pour la biodisponibilité absolue

Dans le cas des génériques la dose par unité de prise (comprimé, gélule...) est identique dans la forme de référence et la forme à tester.

Pour les médicaments éliminés principalement sous forme inchangée dans les urines, le facteur quantitatif de la biodisponibilité peut se calculer d'après les excrétions urinaires. En effet, ne peut être éliminé que ce qui a été absorbé, c'est-à-dire biodisponible.

Facteur vitesse

Il est apprécié par la constante de vitesse d'absorption  $k_a$  ou plus facilement par la concentration maximale ( $C_{max}$ ) et le temps pour atteindre cette concentration ( $T_{max}$ ). Plus le médicament est absorbé rapidement plus le pic de concentration sera élevé et le  $T_{max}$  court et inversement. Au même titre que la quantité absorbée, la vitesse d'absorption d'un médicament est un paramètre significatif pour l'efficacité d'un principe actif ; par exemple, ce pourrait être le cas pour l'antibiotique imaginaire dont les profils de concentrations plasmatiques sont simulés sur la figure 2. Seule la forme B permet d'atteindre des concentrations efficaces et non toxiques, tandis que la forme C risque d'induire la production de mutants dans les plus basses concentrations qui seront sélectionnés dans un deuxième temps lorsque les concentrations s'élèvent. La sélection de mutants résistants est un facteur très péjoratif dans le maintien à long terme de l'efficacité thérapeutique des agents anti-infectieux. Ce problème de la sélection est l'enjeu majeur du traitement des patients atteints par le VIH et recevant en association des antviraux de la classe des inhibiteurs de la transcriptase inverse analogues nucléosidiques (zidovudine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, didanosine...) et des inhibiteurs de la protéase (indinavir, ritonavir, saquinavir,...). La montée des résistances aux traitements chez ces patients est susceptible de remettre en question l'amélioration significative et spectaculaire du pronostic et de la durée de vie (fig 2).

On conçoit donc qu'un médicament générique d'une spécialité antibiotique puisse être inefficace alors que la dose contenue par comprimé est correcte ; des exemples ont été rapportés dans les pays en voie de développement. Le paradoxe dans

ces situations est que l'économie réalisée sur l'achat de médicaments ne se traduit pas par un effet favorable en terme de Santé Publique.

Il est donc fondamental de vérifier, par des études bien conduites, que le générique est bioéquivalent à la référence.

La vitesse de passage est un paramètre prépondérant pour les médicaments destinés à une action rapide (antalgique par exemple) en prise unique ou de courte durée. Pour les traitements chroniques, où une imprégnation constante est recherchée, la notion de  $T_{max}$  est moins déterminante, au profit de la vitesse d'élimination ( $t_{1/2}$ ). Plus celle-ci est lente, moins les concentrations fluctueront.

Pour qu'un médicament générique soit considéré bioéquivalent à la spécialité de référence, il faut que les valeurs exprimant la quantité et la vitesse (SSC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ) de passage du principe actif au niveau systémique ne diffèrent pas de plus de 20 %, ce qui représente numériquement un écart important, mais demeure pragmatiquement compatible avec les variations observées en médecine, en biologie et dans les processus industriels pharmaceutiques.

Remarque

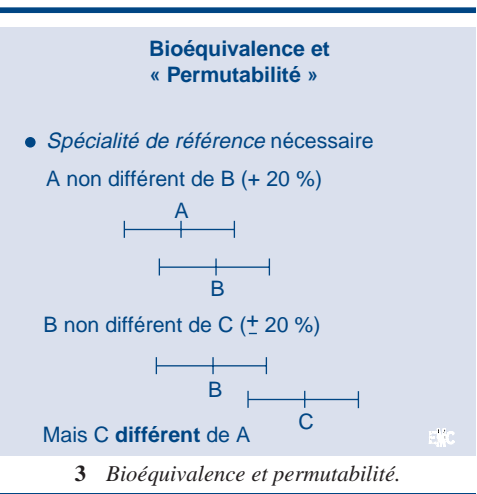
Si une spécialité conduit en moyenne à des SSC plus faibles de 25 % cela exprime que la dose biodisponible (celle qui est active et a servi de repère dans les essais cliniques pour démontrer l'intérêt thérapeutique de la molécule) est 25 % plus faible que la référence. En résumé, la dose contenue dans le comprimé ou la gélule ne reflète pas la dose biodisponible : un générique est bioéquivalent quand la dose biodisponible est identique à celle de la référence pour une dose pondérale identique dans les deux formulations (tableau I).

L'effet thérapeutique attendu ne devrait donc pas différer entre la spécialité et le générique, puisque les concentrations au niveau du site d'action seront les mêmes.

Il convient toutefois d'être très vigilant sur les comparaisons successives de génériques entre eux. En effet, la bioéquivalence n'est pas « transitive », et par calcul il est aisé de constater que dès la 3<sup>e</sup> comparaison un générique C peut être très différent de la spécialité d'origine qu'il copie.

Une référence constante est donc toujours nécessaire. À l'extrême il est possible d'aboutir à une dose biodisponible 50 % plus faible que celle de la spécialité copiée (fig 3).

La biodisponibilité absolue est déterminée lors de l'étude d'un nouveau médicament. La détermination



de la biodisponibilité relative est utilisée pour comparer des formes galéniques ; elle est obligatoire pour tout changement de formulation (changement d'excipient...) et avant commercialisation d'un médicament « générique ». Un exemple classique permet de comprendre la nécessité de telles études.

En 1972 en Angleterre, une modification dans le procédé de fabrication de la digoxine (Lanoxine®) entraîna un doublement de sa biodisponibilité ; les malades traités par cette nouvelle forme présentèrent des signes d'intoxication.

La mauvaise biodisponibilité d'un principe actif peut être due à sa forme galénique mais surtout à ses caractéristiques physico-chimiques : une petite modification structurale peut entraîner une grande amélioration de biodisponibilité : par exemple l'amoxicilline ( $F = 95\%$ ) ne diffère de l'ampicilline ( $F = 50\%$ ) que par un groupement hydroxyle. Il est également possible d'améliorer la biodisponibilité de certains médicaments en « bloquant » le groupement chimique responsable de la mauvaise biodisponibilité. Ceci est à l'origine des « précurseurs » (prodrugs) ; la bacampicilline est un ester, bactériologiquement inactif, de l'ampicilline ; cet ester est hydrolysé dans la cellule pariétale intestinale libérant l'ampicilline dans la circulation porte avec une biodisponibilité de 90 %.

De même, la sultamicilline est un double ester d'ampicilline et de sulbactam (inhibiteur des bêta-lactamases). Sous cette forme, l'ampicilline et le sulbactam ont des biodisponibilités de 85 % alors que celle de l'ampicilline est de 50 % et celle du sulbactam de 10 %.

Tableau I. – Bioéquivalence entre un médicament générique et une spécialité de référence.		
	Spécialité	Générique
Principe actif	identique	identique
Forme galénique	identique	identique
Dose par unité de prise	identique	identique
Excipients	éventuellement différents	
F (SSC, Cmax, Tmax) moyenne ± 20 %	identique	identique
Variabilité	comparable	comparable

La mise en forme pharmaceutique d'un médicament est donc déterminante ; c'est le domaine de la biopharmacie.

Autres remarques

■ Il ne faut pas assimiler obligatoirement mauvaise biodisponibilité et faible efficacité. En effet, si la mauvaise biodisponibilité provient d'un captage hépatique au 1<sup>er</sup> passage, il est possible que ce captage aboutisse à la transformation du médicament en métabolite pharmacologiquement actif. Dans ces conditions, malgré une faible biodisponibilité, le médicament administré par voie orale pourrait être aussi actif que par voie intraveineuse. C'est le cas du propranolol dont la biodisponibilité est de 30 % mais qui est métabolisé en 4-OH propranolol dont l'activité bêtabloquante est comparable à celle du propranolol.

■ Pour les génériques de spécialités contenant un principe actif de cette nature, il sera nécessaire d'évaluer la bioéquivalence sur le profil cinétique de la molécule-mère et du (des) métabolite(s) pertinent(s) en clinique.

■ À l'inverse, le vérapamil avec une biodisponibilité de 15 % est, à dose identique, sept à dix fois moins actif par voie orale que par voie intraveineuse : ses métabolites sont beaucoup moins actifs que le produit inchangé.

■ Par définition, les précurseurs ont une biodisponibilité nulle : le clorazépate dipotassique (Tranxène®) et le prazépam (Lysanxia®) ne sont pas retrouvés dans la circulation générale : ils sont transformés au préalable en nordiazépam responsable de l'activité. Des génériques de médicament de ce type devront bien évidemment établir la bioéquivalence sur la base des molécules actives circulantes.

■ Une faible biodisponibilité ne serait pas gênante en soi si elle était constante. Mais plus la biodisponibilité d'un médicament est faible, plus la variabilité inter et intra-individuelle est grande, et plus le risque d'inefficacité est grand pour les patients chez qui cette biodisponibilité est la plus faible.

DU SITE D'APPLICATION À LA DISTRIBUTION DANS L'ORGANISME

Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments peuvent se lier aux protéines plasmatiques, présentes en grande quantité, pour former des complexes. La première protéine impliquée est l'albumine, suivie par les bêtaglobulines et les glycoprotéines acides. Certaines molécules spécifiques se lient à d'autres protéines plasmatiques, comme la transcortine, la transferrine etc.

Après pénétration dans l'organisme, le principe actif se distribue donc dans le sang et par son intermédiaire dans les tissus. Certaines molécules se répartissent très vite dans les éléments figurés du sang, affichant ainsi une forte fixation tissulaire tout en étant circulantes. C'est le cas pour les molécules antipaludéennes comme la chloroquine (Nivaquine®). Généralement, la distribution se fait dans l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel) et peut comprendre le volume cellulaire. Les molécules fortement fixées aux tissus sont en quelque sorte « aspirées » du compartiment sanguin et les concentrations totales circulantes

décroissent fortement, sans entraîner de modification du pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques s'il n'y a pas dissociation. À l'inverse, les molécules fortement liées aux protéines plasmatiques se trouveront essentiellement dans l'espace vasculaire (les tests d'exploration pour mesurer les différents volumes liquidiens à l'aide de colorants liés aux protéines sont fondés sur cette propriété). La proportion entre le volume du liquide interstitiel et l'eau cellulaire varie selon l'âge et la masse corporelle. Le pourcentage de liquide interstitiel est plus important chez le nouveau-né ou le prématuré (50 % de l'eau corporelle) et plus faible chez l'obèse ou le sujet âgé.

La relation entre la quantité présente dans l'organisme et la concentration plasmatique s'exprime par le volume de distribution (V). Connaissant la dose administrée (D) et la concentration plasmatique (c) extrapolée à l'origine Co après injection intraveineuse, il est en effet simple de calculer ce volume de distribution :

$$V = \frac{\text{dose}}{C_o}$$

Cette méthode est souvent fautive, à cause de l'imprécision régnant sur l'estimation de cette concentration à l'origine, du fait des phénomènes de distribution qui rendent hasardeuse toute extrapolation.

Il est de loin préférable d'utiliser la relation qui existe entre la clairance et la constante d'élimination k.

$$V = \frac{Cl}{k} = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe} \times k}$$

La valeur obtenue par ce calcul est en fait le volume apparent de distribution qui serait atteint en supposant une répartition homogène de la molécule dans un volume tel que la concentration de médicament serait partout identique à celle du plasma. Si une substance est fortement fixée au niveau tissulaire, la concentration plasmatique sera faible et le volume de distribution grand et réciproquement. Le volume de distribution n'est cependant pas une représentation anatomique de la répartition de la molécule, et des médicaments comme les antidépresseurs imipraminiques peuvent atteindre des valeurs supérieures à mille litres (au lieu des 70 litres de l'homme standard) reflétant les très faibles concentrations plasmatiques atteintes après des doses thérapeutiques.

Volumes de distribution (valeurs moyennes) (L/kg)

clofibrate : 0,08  
warfarine : 0,10  
céfuroxime : 0,25  
amoxicilline : 0,40  
cyclophosphamide : 0,50  
isoniazide : 0,60  
métronidazole : 0,80  
acébutolol : 1,20  
cimétidine : 2,00  
quinidine : 2,80  
bromocriptine : 3,50  
amitriptyline : 8,00  
digoxine : 10,00  
halopéridol : 25,00

Une des conséquences cliniques de cette caractéristique pharmacocinétique est qu'en cas d'intoxication par surdosage, il sera vain d'entreprendre une épuration extrarénale par dialyse pour toutes les molécules à grand volume de distribution : le dialyseur n'ayant accès qu'à des quantités circulantes très faibles, l'efficacité globale sera insignifiante.

MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

L'élimination des médicaments de l'organisme résulte de l'addition de plusieurs processus. Elle comprend la capacité métabolique de différents organes, en premier lieu le foie et l'excrétion sous toutes ses formes, en particulier rénale.

Un paramètre synthétique est largement utilisé pour exprimer l'élimination d'un médicament de l'organisme : la demi-vie. La t1/2 correspond au temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration. Le facteur de proportionnalité, entre la dose administrée et la concentration plasmatique, étant le volume de distribution, une autre manière d'exprimer la même notion est de considérer la t ½ comme le temps mis pour diminuer de moitié la quantité totale de molécule contenue dans l'organisme quelle que soit la dose.

La capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule est la clairance, définie comme le volume de plasma totalement épuré par unité de temps ; elle est ainsi habituellement exprimée comme un débit en mL/min.

La clairance totale est égale à la somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament : clairance rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, etc.

Cette notion de l'additivité des clairances est difficile à interpréter au niveau des poumons. En effet, physiologiquement, la totalité du flux sanguin systolique traverse les poumons avant d'atteindre la périphérie où le prélèvement est effectué : la concentration mesurée reflète donc ce qui n'a pas été retenu par le tissu pulmonaire lors d'un premier passage en son sein, et non ce qui a atteint la circulation systémique.

La notion de clairance recouvre deux aspects complémentaires l'un de l'autre :

- la biotransformation du composé parent en métabolites dans les différents organes (foie, intestin, peau, etc) ;
- l'excrétion du composé inchangé par les voies classiques (rein, voies biliaires, sueur, larmes, etc).

À titre d'exemple, il est possible de raisonner sur un organe : le foie. La quantité de médicament éliminé par cet organe dépend à la fois du nombre de molécules qui parviennent au foie et de « l'efficacité » du tissu hépatique à la métaboliser. Pour une concentration donnée, le nombre de molécules dépend du débit sanguin hépatique ; « l'efficacité » est, quant à elle, une caractéristique propre de l'organe pour le médicament concerné : c'est la clairance intrinsèque. La capacité de l'organe à métaboliser un médicament est généralement exprimée par la fraction du flux sanguin le traversant



pouvant être complètement épurée du médicament par unité de temps. Cette fraction est définie comme le coefficient d'extraction E :

$$E = \frac{CSA - CSV}{CSA}$$

(CSA : concentration sanguine artérielle ; CSV : concentration sanguine veineuse)  
et classiquement l'on classe les médicaments en :  
– fortement extraits si  $E > 0,7$  ;  
– moyennement extraits quand  $0,3 < E < 0,7$  ;  
– faiblement extraits quand  $E < 0,3$ .

Lorsque la molécule est totalement extraite du sang lors de son passage à travers l'organe, la clairance (Cl) du médicament est égale au débit sanguin à travers ce même organe :

$$E = \frac{Ca - 0}{Ca} = 1$$

et  $Cl = Q \times E$  où Q est le débit sanguin.

La clairance sanguine totale (ou systémique) est généralement calculée à partir des données sanguines du médicament obtenues après injection intraveineuse (bolus) selon la formule :

$$Cl = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe}}$$

D'une façon simple, la clairance hépatique indique le volume virtuel de sang perfusant le foie qui est totalement débarrassé du médicament par unité de temps. Le flux sanguin hépatique est normalement de 1,5 L/min chez l'adulte de 70 kg. Si le médicament est essentiellement éliminé sous forme de métabolites par le foie et que son coefficient d'extraction est de 0,50, la clairance hépatique de ce produit sera donc de 0,75 L/min pour ce sujet. Un coefficient d'extraction proche de zéro signifie que la quasi-totalité du médicament passe dans la circulation générale après avoir traversé le foie.

Si l'on administre le médicament par voie orale, il faut dans le calcul de la clairance tenir compte de la fraction qui atteint réellement la circulation, ce que l'on exprime par :

$$Cl = \frac{F \times \text{dose orale}}{\text{aire sous la courbe après voie orale}}$$

où F est la biodisponibilité.

Remarque

Si l'on ne pondère pas par la fraction F, cela revient à surestimer la clairance ; à l'extrême si la molécule n'est que peu résorbée au niveau du tractus gastro-intestinal, les concentrations sanguines seront très faibles, la surface sous la courbe tendra vers zéro et la clairance sera très élevée, donnant l'illusion d'une grande capacité d'élimination d'une dose de médicament alors qu'en fait ce médicament n'a jamais atteint la circulation.

Il faut remarquer qu'il n'est nul besoin de connaître la demi-vie ou le volume de distribution (cf. ci-après) pour calculer la clairance. Lorsque l'on parle de clairance totale, sans autre précision, il s'agit de la clairance plasmatisque totale obtenue à partir de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du médicament ; c'est en effet très généralement à partir du plasma que sont dosés les produits. Si par contre on se préoccupe de la clairance d'un organe qui est traversé par le sang et non seulement par le plasma, c'est la clairance sanguine qui importe. La clairance sanguine peut

**Tableau II. – Classification de différents médicaments selon leur coefficient d'extraction hépatique (E).**

<i>faiblement extrait</i> $0 < E < 0,3$	<i>moyennement extrait</i> $0,3 < E < 0,7$	<i>Fortement extrait</i> $0,7 < E < 1$
<i>phénytoïne diazépam théophylline</i>	<i>codéine nortriptyline quinidine</i>	<i>désipramine morphine propranolol</i>

être obtenue à partir de la clairance plasmatisque. On peut utiliser indifféremment la clairance plasmatisque ou la clairance d'extraction. En effet, la mesure d'une concentration de médicament dans le plasma ne tient pas compte de l'éventuelle fixation aux hématies. Si l'on désire donc calculer E, connaissant la clairance plasmatisque du médicament, il faut mesurer la concentration sanguine et la concentration plasmatisque de l'échantillon ; la relation entre les deux est :

$$\frac{\text{clairance plasmatisque}}{\text{clairance sanguine}} = \frac{\text{concentration sanguine}}{\text{concentration plasmatisque}}$$

Le rapport concentration sanguine/concentration plasmatisque dépend à la fois de l'hématocrite, de la fixation aux protéines et de la fixation sur les hématies (tableau II).

● **Influence des modifications du débit sanguin**

Pour les substances fortement extraites, l'influence sur la clairance du débit sanguin hépatique est très grande. Les facteurs susceptibles de modifier ce débit sanguin sont essentiellement d'ordre :

- physiologique : le décubitus augmente le débit. La prise de nourriture modifie également le débit sanguin ainsi d'ailleurs que la nature de la nourriture ingérée. De même l'exercice physique augmente ce débit ;
- pathologique : insuffisance cardiaque, cirrhose, etc ;
- pharmacologique : le propranolol modifie le débit sanguin hépatique (et différemment selon qu'il s'agit du d-propranolol ou du l-propranolol) ce qui rend très complexe l'analyse de la pharmacocinétique de ce bêtabloquant ; les anesthésiques généraux diminuent le débit sanguin hépatique, l'isoprénaline augmente ce même débit sanguin hépatique, etc.

● **Modifications métaboliques**

Ces modifications sont le reflet de l'activité des hépatocytes, dépendant de facteurs aussi variés que l'âge (maturation chez le nouveau-né), la pathologie, ou les substances associées provoquant une induction enzymatique ou une inhibition enzymatique.

Pour une clairance élevée, les molécules à petit volume de distribution, donc à concentrations plasmatiques élevées, seront éliminées avec une demi-vie courte et réciproquement. La  $t_{1/2}$  n'est ainsi qu'un résumé de deux paramètres physiologiques caractéristiques de chaque molécule, la clairance et le volume de distribution.

Généralement la demi-vie est calculée à partir des concentrations plasmatiques mesurées durant la phase d'élimination :

$$t^{1/2} = \frac{0,693}{K_e} \quad \text{et} \quad K_e = \frac{\text{Log} (C_1/C_2)}{t_2 - t_1}$$

C1 est la concentration au temps 1 et C2 la concentration au temps 2.

L'élimination de la molécule inchangée ne peut se faire qu'à partir des organes d'élimination, en contact avec le sang ou le plasma. Comme par ailleurs la quantité de médicament dans le sang ou le plasma à tout moment dépend du volume de distribution, la vitesse de disparition du médicament dépendra à la fois de la clairance et du

$$\text{volume de distribution : } t^{1/2} = \frac{0,693 \times V}{Cl}$$

Des situations cliniques existent où la  $t^{1/2}$  reste constante alors que Cl et V ont varié de la même proportion dans le même sens (c'est le cas chez l'insuffisant rénal pour certains médicaments).

Les études pharmacocinétiques chez les malades qui n'utilisent que la demi-vie comme l'indicateur de l'élimination se trouvent parfois faussées car elles négligent le fait qu'une pathologie donnée puisse modifier la clairance et/ou le volume de distribution : si l'on est dans le cas où V et Cl sont diminués tous les deux de la même proportion, la  $t^{1/2}$  calculée selon l'équation restera inchangée mais les concentrations plasmatiques du médicament auront augmenté et ce de façon potentiellement importante. Les risques de toxicité croissent en même temps.

En pratique, la  $t^{1/2}$  est surtout utile pour établir le rythme posologique et estimer le temps mis pour atteindre le plateau d'équilibre. Lorsqu'un médicament est administré en chronique, le profil des concentrations dépendra du rapport entre la  $t^{1/2}$  et l'intervalle entre les prises. Lorsque la dose administrée est totalement éliminée avant la dose suivante, le profil de concentrations sera une succession de pics identiques à une prise unique. Si au contraire, une prise médicamenteuse intervient alors que la dose précédente n'est pas éliminée, cette nouvelle dose vient s'ajouter au reste présent dans l'organisme : il y a accumulation jusqu'à l'obtention du plateau d'équilibre, en 4 à 5  $t^{1/2}$ , instant où la quantité apportée par chaque prise compense la quantité éliminée entre deux prises (fig 4). Plus l'intervalle entre deux administrations est petit en comparaison de la  $t^{1/2}$ , plus le reliquat auquel vient s'ajouter la nouvelle dose est grand et plus la molécule s'accumule dans l'organisme.

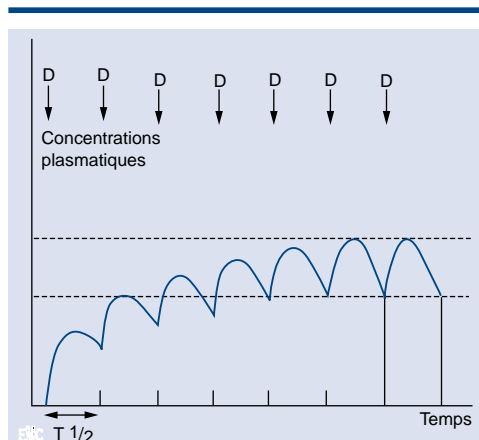
MÉTABOLISME

● **Définition**

L'analyse du métabolisme d'un principe actif est avant tout une approche descriptive des diverses voies métaboliques et de leur importance relative, ainsi que des conséquences sur l'élimination du médicament.

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un





4 Obtention de l'état d'équilibre lors d'une prise répétée tous les  $T^{1/2}$ .

médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, etc) mais pour la plupart d'entre eux, les médicaments sont métabolisés au niveau hépatique, par les enzymes des microsomes.

Schématiquement ces enzymes sont capables d'oxyder, de réduire, d'hydrolyser ou de conjuguer des molécules. L'oxydation, la réduction et l'hydrolyse sont des activités regroupées sous le terme de « métabolisme de phase I » qui conduit à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (- OH), des amines (- NH<sub>2</sub>) ou des carboxyles (- COOH).

Ces groupements fonctionnels sont susceptibles d'être ensuite conjugués, c'est la réaction de phase II.

Les mécanismes de conjugaison chez l'homme font généralement appel à l'acide glucuronique, au glycoconjugé, au sulfate ou à l'acétyl.

#### ● Réactions de phase I

##### Réactions d'oxydation

Elles sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles consomment du NADPH (nicotinamide phosphate réduit), de l'oxygène moléculaire et se fixent sur le cytochrome P 450. Les hormones stéroïdes par exemple sont oxydées selon ce mécanisme. Parmi les exceptions, il faut citer l'éthanol et la mercaptopurine qui sont oxydés par un système enzymatique non microsomial.

##### Réactions de réduction

Elles sont beaucoup moins fréquentes et moins bien explorées. La cortisone et la prednisone sont réduites en hydrocortisone et prednisolone, leurs métabolites actifs respectifs. Dans les réactions de réduction, citons encore le chloramphénicol qui voit son groupement nitré réduit en groupement aminé.

La réduction n'intervient pas exclusivement au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne.

##### Hydrolyse

C'est une voie métabolique banale, qui intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma. Les enzymes de type des estérases sont le

plus souvent non spécifiques. La réaction d'hydrolyse par clivage d'un ester ou d'un amide est, chez l'homme, très rapide.

#### ● Réactions de phase II

##### Glucuroconjugaison

La conjugaison avec l'acide glucuronique est la plus fréquente des conjugaisons. Elle est catalysée par le système enzymatique de la glucuronyltransférase et concerne les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylé ou aminé. Les glucuroconjugués sont très hydrosolubles ce qui explique la facilité avec laquelle ils sont éliminés dans l'urine et la bile. Dans quelques cas, les esters sont instables et après hydrolyse dans l'urine ou le plasma redonnent la molécule mère.

Lorsqu'un médicament est métabolisé, il l'est rarement de façon unique et plusieurs voies métaboliques sont possibles. Tous les métabolites ne sont d'ailleurs pas toujours identifiés (en particulier à cause des problèmes analytiques qui se posent pour les isoler, les caractériser et définir leur structure). Ainsi la chlorpromazine, neuroleptique phénothiazinique, a sans doute plusieurs dizaines de métabolites différents dont certains sont inactifs et d'autres d'activité inconnue.

#### ● Enantiomères

Un point précis du métabolisme mérite d'être souligné : les isomères. En effet, de nombreux médicaments possèdent dans leur structure chimique un carbone asymétrique, de sorte qu'ils ne sont pas uniques mais existent sous forme racémique. Les énantiomères, qui au plan physico-chimique ne diffèrent que par leur pouvoir rotatoire, ont souvent des propriétés pharmacodynamiques très différentes, en terme d'activité. Bien plus, les voies métaboliques ne sont pas les mêmes pour chaque énantiomère. L'exemple le plus ancien et le mieux étudié est celui de la warfarine, un anticoagulant antivitamine K. Chez l'homme (et non chez l'animal) la S-warfarine est 5 fois plus puissante que la R (+) warfarine, mais l'élimination de cette dernière est plus lente : la demi-vie de la R-warfarine est en moyenne de 37 heures contre 25 pour la S-warfarine. De plus la S-warfarine est d'abord oxydée tandis que la R (+) warfarine est majoritairement réduite. Les conséquences cliniques de ces différences se trouvent dans la grande variabilité interindividuelle des réponses à une dose donnée et dans les interactions médicamenteuses variant avec les produits coadministrés (exemple : la phénylbutazone).

#### RELATION CONCENTRATION-EFFET

#### ● Définition

L'un des rôles importants attribué à la pharmacocinétique en pratique clinique est d'élaborer le mode et le rythme d'administration du médicament qui produira la réponse pharmacologique ou thérapeutique désirée tout en restant à un niveau minimal d'effets indésirables.

La méthode « essai-erreur » pour estimer la dose à administrer en vue d'obtenir un effet donné peut être développée pour un individu mais n'est pas réellement applicable à une population. La raison

essentielle tient à la variabilité des réponses pour un médicament. Cette variabilité peut être divisée en deux éléments :

- la variabilité qui reflète simplement les différentes sensibilités en terme de récepteurs pharmacodynamiques (cf ce chapitre) ;
- la variabilité pharmacocinétique qui traduit le fait qu'une même dose de médicament conduit à des concentrations au niveau du site d'action différentes entre les individus selon l'absorption, la distribution, l'élimination et le métabolisme de chacun.

De nombreux faits expérimentaux, tant chez l'animal que chez l'homme, montrent que l'effet d'un médicament est mieux corrélé à la concentration plasmatique ou sanguine qu'à la dose totale administrée.

Par ailleurs, il est rarement possible de mesurer directement la concentration du médicament au niveau du site d'action, soit parce que ce site est inconnu (c'est le cas le plus fréquent), soit parce qu'il est inaccessible (tissu cérébral par exemple). C'est pourquoi l'on s'intéresse en priorité à la concentration plasmatique ou sanguine voire urinaire du médicament car ces milieux biologiques sont d'accès plus aisé. Ceci conduit à postuler l'existence d'une relation (quelle qu'elle soit) entre la concentration au site d'action et celle mesurée dans le plasma ou le sang. Quand l'effet thérapeutique recherché est la modification d'un paramètre biologique (exemple : la glycémie) il est souvent plus simple de suivre la cinétique de ce paramètre après administration du médicament que de suivre les taux plasmatiques du médicament lui-même.

#### ÉLIMINATION HÉPATIQUE

Le foie est l'organe principal du métabolisme des médicaments ; il reçoit environ 1,5 litres de sang par minute (1,2 L par la veine porte et 0,3 L par l'artère hépatique). Les hépatocytes contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les réactions d'oxydoréduction, les hydroxylations ou la rupture oxydative des liaisons N-C et O-C. L'élément fondamental de ce système enzymatique est le cytochrome P450 comprenant de nombreuses isoenzymes. L'identification des principales isoenzymes impliquées dans l'élimination de la majorité des médicaments a conduit à une meilleure connaissance des mécanismes d'interaction de nature métabolique. Certaines de ces voies sont soumises à un polymorphisme génétique de sorte que les individus sont métaboliseurs rapides, intermédiaires ou lents vis-à-vis des molécules qui empruntent ces voies.

Par ailleurs, la disponibilité de molécules médicamenteuses dont les voies métaboliques sont bien connues permet de phénotyper les individus (sujet sain ou malade) au cours d'un test d'exploration simple et non invasif. L'exemple du dextrométhorphan, antitussif opiacé d'action centrale, pour explorer la voie du CYP2D6 est un modèle. Il suffit en effet d'absorber le médicament test (Capsyl®, Nodex®, Tuxium®, etc), de recueillir les urines pendant une durée déterminée de quelques heures puis d'y quantifier la molécule inchangée et

son métabolite. Selon la proportion de métabolite produit par rapport à la molécule-mère le sujet pourra être identifié sur son statut métabolique et les posologies de médicament choisies en conséquence.

Enfin, certaines molécules sont capables de modifier le statut métabolique d'un sujet : la quinidine, en inhibant la voie du CYP2D6 transforme tous les sujets en métaboliseur lent. De même le jus de pamplemousse, vraisemblablement par l'intermédiaire de la naringénine substance qu'il contient, est capable d'inhiber significativement les voies du CYP3A. Réciproquement, des voies sont susceptibles d'être induites par différentes substances médicamenteuses ou non ; la conséquence de cette induction enzymatique sera une accélération de la dégradation de la molécule inductrice mais aussi des autres molécules empruntant la même voie. Cette induction se développe en quelques jours après le début du traitement (quinze à dix jours) avant de se stabiliser, et raccourcit de manière importante la demi-vie des médicaments (d'un facteur 2 à 3 voire davantage... !). À l'arrêt du traitement, le retour à l'état initial se fait progressivement. La participation des différentes isoformes le plus souvent mises en jeu dans le métabolisme des médicaments chez l'homme est résumée dans le tableau III.

ÉLIMINATION RÉNALE

La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation. Le plus souvent les médicaments ou leurs métabolites ont une masse moléculaire bien inférieure à 5000 et sont de ce fait filtrés par le glomérule. Une sécrétion active est également observée pour quelques molécules, entre autres des cations ou anions qui sont sécrétés dans la lumière du tubule par des systèmes de transport spécifiques, consommant de l'énergie et à la capacité saturable ; on peut donc observer des phénomènes de compétition. Selon le ph urinaire et leur structure chimique des molécules filtrées peuvent également être réabsorbées. Cette propriété est utilisée dans certains surdosages pour accélérer l'élimination du médicament en bloquant la réabsorption.

CONCLUSION

Il est utile de préciser qu'en terme de pharmacocinétique les diverses pathologies ont des répercussions qui ne se limitent pas à l'organe

atteint. Ainsi l'insuffisance cardiaque modifie le débit sanguin hépatique, lui-même impliqué dans le coefficient d'extraction hépatique des médicaments. L'insuffisance cardiaque modifie également la clairance rénale, le flux sanguin rénal ou la filtration glomérulaire. Elle a en outre des répercussions sur la biodisponibilité des médicaments : le flux sanguin musculaire est diminué, entraînant une diminution de la résorption après injection intramusculaire. Il est de plus très vraisemblable que chez l'homme l'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une diminution du flux sanguin mésentérique et intestinal. Chez l'animal (chien par exemple), la vitesse de résorption de la digoxine est expérimentalement modifiée lors des changements de débit sanguin intestinal.

De même, dans le domaine de la pathologie des brûlés, les patients subissent des altérations importantes de leur physiologie. Les conséquences cardiovasculaires hépatiques, rénales et dermatologiques sont étroitement intriquées, de sorte que l'influence sur la pharmacocinétique d'une molécule donnée demeure imprévisible en l'absence d'étude spécifique.

Les pathologies thyroïdiennes ont elles aussi des répercussions variées au niveau général. L'insuffisance rénale a des conséquences cardiaques et métaboliques : il y a modification de la fixation aux protéines plasmatiques, ce qui en retour modifie l'élimination. L'insuffisance hépatique, même si elle est beaucoup plus difficile à quantifier que l'insuffisance rénale, reste assurément une des pathologies les plus importantes quant à la répercussion qu'elle peut avoir sur la pharmacocinétique d'un médicament. La chirurgie et la réanimation postopératoires elles-mêmes peuvent être une source de modifications importantes de la pharmacocinétique d'un médicament. C'est ainsi qu'il a été montré que des patients opérés du tube digestif supérieur, traités en per et postopératoire par voie parentérale avec du métronidazole en prévention des infections à germes anaérobies à Gram négatif, « perdaient » jusqu'à 23 % de la dose journalière par voie gastrique à travers la sonde d'aspiration en continu.

Tableau III. – Principales isoenzymes du cytochrome P450 humain impliquées dans le métabolisme des médicaments (liste de molécules non exhaustive).				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A3/4
Substrat	théophylline caféine tacrine	phénytoïne diclofenac piroxicam	codéine captopril imipramine fluoxétine	cyclosporine tacrolimus ketoconazole midazolam lovastatine
Inhibiteur	cimétidine quinolones fluvoxamine	isoniazide sulfaphénazole ritonavir	quinidine fluoxétine cimetidine	macrolides naringénine ? azolés
Inducteur	rifampicine omeprazole cigarette	rifampicine		carbamazépine phénytoïne phénobarbital

Bertrand Diquet : Maître de conférences, praticien hospitalier.  
Claudine Soubrie : Maître de conférences, praticien hospitalier.  
Service de pharmacologie clinique, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : B Diquet et C Soubrie. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-0120, 1998, 6 p

RÉFÉRENCES

[1] Houin G. Pharmacocinétique. Ellipses Marketing 1980

[2] Leslie Benet Z, Massoud N, Gambertoglio JG. Pharmacokinetic basis for drug treatment. New York : Raven Press, 1984

[3] Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics, concepts and applications. Philadelphia : Lea and Febiger, 1990

[4] William E, Evans E, Schentag JJ, Jusko WJ. Applied pharmacokinetics principles of therapeutic drug monitoring. Applied Therapeutics, 1987

# PLACEBO, EFFET PLACEBO

P LEMOINE, B LACHAUX

**L**es placebos impurs représenteraient 35 à 45 % des prescriptions, alors que, malgré certains succès indéniables, aucun d'entre eux n'a vraiment démontré une activité spécifique. Le placebo ne saurait cependant être un médicament de complaisance, ni constituer un alibi pour éviter la confrontation quand il n'existe pas de traitement spécifique. Cependant, à partir du moment où la conviction, la compassion, l'attention portée, le partage du savoir, la compétence et la bienveillance ne sont pas prétextes à mensonge ou à charlatanisme, l'effet placebo n'a aucune contre-indication.

© Elsevier, Paris.

## HISTORIQUE

C'est en 1638 que la comtesse de Chinchon introduisit en Europe le quinquina, première substance ayant une activité objective, précise et revendiquée et donc, par définition, premier médicament véritable. Si l'on excepte le pavot (morphine) et l'écorce de saule (aspirine), il ne reste pratiquement rien des interminables pharmacopées telles que le code d'Hammourabi ou le papyrus d'Ebert. D'un certain point de vue, Molière avait raison de se gausser de Diafoirus et de ses confrères, car, jusqu'à une époque très récente, toute la thérapeutique pharmacologique se résumait à l'emploi de placebos plus ou moins purs. En revanche, toute autre est la question de l'effet placebo, qui lui est le témoin de l'art médical. Il représente tout ce qui sépare la pharmacologie de la thérapeutique et marque l'écart existant entre l'effet scientifiquement prévisible d'un médicament et l'effet observé. L'effet placebo peut amplifier l'efficacité d'un traitement tout comme il peut la réduire.

### ● Origines du mot

Le terme « placebo » est extrait des vêpres des morts : « Placebo Domino in regione vivorum », et signifie littéralement « je plairai ». Il prendra ensuite le sens de flagorneur, courtisan, parasite. En 1785, le *Motherby's New Medical Dictionary* définit le placebo comme « méthode banale ou médecine ». Il semble qu'il faille prendre le mot « banal » au sens d'anodin. Plus tard, en 1945, volontairement ou par erreur, Pepper le définit comme « méthode banale de médecine », l'annexant définitivement à la médecine. En 1848, émerge l'idée des effets psychologiques du placebo, puisqu'il est défini comme : « Épithète donné à n'importe quelle médecine, administrée plus pour amuser l'esprit du patient que pour remplir une quelconque intention thérapeutique définie. » En 1894, le placebo est mentionné comme substance inerte. En France, l'usage médical du mot n'apparaît qu'en 1876 dans le *Dictionnaire de la Langue française*. Le *Blakiston's* est le premier dictionnaire majeur à cantonner le placebo à sa place actuelle de médicament inactif. L'actuel *Grand Larousse* en cinq volumes ne lui attribue qu'un sens très partiel : « Substance inoffensive et inactive administrée à la

place d'un médicament au cours d'une expérimentation sur l'efficacité réelle d'un médicament, en vue d'éliminer toute participation psychologique du malade. »

### ● Historique méthodologique

Au XIX<sup>e</sup> siècle, Bernheim, expérimentant le sulfonal en simple aveugle contre placebo (essence parfumée à la menthe), conclut sur cette phrase : « Non que tout est suggestion, mais qu'il y a de la suggestion en tout », et en tire la conviction de la nécessité des expérimentations avec groupe contrôle. Trousseau, après Bretonneau, est le premier à comparer, sous la même présentation, l'effet de substances inertes à celui du verum. Il constate que leur efficacité varie selon la confiance que lui accordent malade et médecin. Hahnemann recommande l'usage du placebo (*Saccharum lactis*) en homéopathie afin de marquer des pauses à l'insu du malade entre les périodes « actives ». À l'inverse, Seidlitz utilise des contrôles par placebo afin de réfuter l'action de la même homéopathie. En 1945, Pepper publie *Note on the placebo*, premier article à citer le mot placebo dans son titre et consacré exclusivement au sujet. En 1950, le placebo est dissocié de l'effet placebo. Enfin, le Congrès de psychopharmacologie de 1958 insiste sur l'importance du contrôle des tranquillisants par placebo.

## DÉFINITIONS

Le **placebo** est une substance inerte donnée dans un contexte thérapeutique. Le placebo pur, corps sans action pharmacodynamique spécifique, s'oppose au verum n'ayant qu'une action pharmacodynamique spécifique. Le **placebo impur** est un médicament dont l'activité spécifique n'est pas démontrée ou bien une substance thérapeutique dont l'indication est détournée. Par exemple, la vitamine C est certainement efficace dans le scorbut, mais est surtout utilisée contre la grippe ou la fatigue, où son efficacité est moins évidente. Les placebos impurs représentent une fraction non négligeable du *Vidal*. L'effet placebo est l'écart entre l'action pharmacologique prévisible et l'action thérapeutique constatée. Si cet écart est

négatif, on parle d'**effet nocebo**. L'**effet placebo** est souvent difficile à séparer de l'évolution naturelle de la maladie.

## PHARMACOLOGIE

Les substances les plus souvent utilisées sont le lactose (voie orale) et le sérum physiologique (voie parentérale). Lors des expérimentations cliniques, leur présentation doit être en tous points identique à celle du verum. Dans certains hôpitaux, les pharmacies centrales disposent de placebos sous forme de comprimés aux couleurs et noms variés selon l'indication. En médecine praticienne, la prescription d'un placebo pur est difficile car il n'en existe pas en dehors des préparations magistrales.

L'efficacité générale du placebo se situerait autour de 30 %.

Le placebo peut se montrer efficace chez l'animal domestique, le sujet sain et le nourrisson.

Ce sont bien évidemment les signes dits « fonctionnels » qui sont les plus accessibles à l'effet du placebo, notamment la douleur et l'insomnie ainsi que les maladies psychosomatiques. Cependant, les signes objectifs peuvent également être placebo-sensibles : acidité gastrique, diamètre pupillaire, lipoprotéines, cholestérol, éosinophiles et lymphocytes, électrolytes, corticostéroïdes où l'on a rapporté des modifications comparables à celles déclenchées par l'*adenocorticotrophic hormone* (ACTH), la tension artérielle ou la glycémie (26 % des patients diabétiques).

## FACTEURS MODIFIANT L'EFFET PLACEBO

Selon Rabelais, « La médecine est un combat ou une comédie jouée à trois personnages : le médecin, le malade et la maladie. » Nous rajouterons un quatrième acteur : le médicament.

### ● Médecin

La médecine occidentale a développé, au cours des âges, un rituel nommé la consultation, laquelle obéit à un code précis.

Le vocabulaire médical est particulièrement important : le titre de docteur est attribué au médecin



*D'un point de vue pharmacologique, les effets des placebos peuvent être comparés aux produits de référence :*

- ✓ *temps de latence raccourci et pic d'activité précoce (dans les douleurs du postpartum, la réponse maximale est obtenue en 1 heure avec le placebo, en 2 heures avec l'aspirine) ;*
- ✓ *durée d'action raccourcie (l'effet placebo antalgique est maximal pendant 2 semaines, puis disparaît progressivement ; parfois, cependant, l'action se poursuit pendant 1 année, voire plus) ;*
- ✓ *relation dose-effet (en pathologie anxiodépressive, quatre comprimés sont plus efficaces que deux) ;*
- ✓ *effet cumulatif ; potentialisation réciproque avec les drogues actives ou avec la psychothérapie ;*
- ✓ *effets secondaires rappelant les signes fonctionnels (asthénie, céphalées, nausées, vertiges, mais avec des variations culturelles pouvant parfois être plus sévères : érythème maculopapuleux diffus, hypotension, œdème angioneurotique) ;*
- ✓ *possible apparition d'une dépendance comparable à celle des opiacés, qui ne s'en distinguerait que par l'intensité.*

par un malade promu patient. Le paiement devient honoraires et le conseil, ordonnance. Les noms des symptômes sont traduits en un langage initiatique : les maux de tête sont des céphalées, l'arrêt des règles est l'aménorrhée...

Le costume rituel comprend une blouse blanche et un collier, le stéthoscope. Au cours du cérémonial, le patient doit adopter des attitudes de soumission (nudité, décubitus, confession).

L'ordonnance, parchemin sacré non modifiable sous peine de poursuites, est couverte d'une écriture le plus souvent indéchiffrable, sauf par le pharmacien. On peut supposer que l'ensemble de ce rite obéit à une nécessité précise, probablement la recherche d'une amplification magique de l'efficacité de la substance prescrite.

Le temps de la consultation et le montant des honoraires contribuent certainement à l'effet placebo, mais ils n'ont jamais été quantifiés avec précision. La personnalité du médecin joue également un grand rôle (son charisme, sa capacité à communiquer, à rassurer, à compatir) : l'effet placebo a été évalué à travers l'influence de la visite préopératoire de l'anesthésiste. Deux groupes furent constitués : le premier bénéficia d'une visite standard, et le second d'une information détaillée sur la nature et les moyens de prévenir la douleur ; dans le second groupe, la demande de médicaments antalgiques fut deux fois plus faible, et la sortie se produisit deux jours plus tôt.

Le même placebo, prescrit chez des ulcéreux, peut produire une variation significativement différente de l'acidité gastrique selon les prescripteurs : dans certains cas, l'augmentation atteint 12 %, dans d'autres, la diminution est de 18 %.

Grâce à l'attention portée dans le cadre d'une unité de recherche, une amélioration de plus de 80 % a été constatée chez des schizophrènes.

L'enthousiasme des chercheurs, un personnel motivé, le sentiment de bénéficier de traitements de pointe augmentent les performances des lieux de recherche, ce qui pose le problème de la validité des études, toujours réalisées en premier dans de tels centres. Comme en témoigne l'exemple du Dr Wolf, cité par Schwartz, la croyance dans l'efficacité du traitement est très importante : « Un patient souffrait de crises d'asthme cédant lorsque le médecin lui prescrivait un médicament nouveau et ne cédant pas lors de l'administration de placebo, jusqu'au jour où le médecin apprit que, dans les deux cas, il administrait des placebos. » **L'assurance sereine manifestant la conviction thérapeutique augmente l'action placebo.**

Le cadre de la prescription est important : le même antiacide a pu varier de 17 à 79 % de réponses favorables d'un service à l'autre dans le même hôpital. Une ordonnance peut avoir des effets différents si elle est prescrite par un patron renommé, entouré de sa cour, ou par un modeste praticien opérant dans le secret de son cabinet.

● **Médicament**

Le nom du médicament joue également un rôle : l'efficacité d'un traitement décroît du médicament actif avec nom, au médicament actif sans nom, puis au placebo avec nom, et enfin au placebo sans nom. Les noms commerciaux obéissent à des règles incantatoires, invoquant la maladie pour la combattre (Catarstat® stabilise la cataracte) ou la guérison pour la favoriser (Séresta® induit sérénité et stabilité). Les couleurs des comprimés ont une symbolique plus ou moins précise : bleu clair pour les tranquillisants, rouge ou jaune vif pour les stimulants, marron pour les laxatifs (sic). La taille, la forme, le goût, le prix, la nouveauté jouent également un rôle.

● **Malade**

Pas plus qu'il n'existe de profil type de médecin placebo-inducteur, il n'existe de patient placebo-répondeur ou résistant. Il n'existe que des situations placebo-inductrices. La capacité à répondre à un placebo n'est pas fonction du Quotient Intellectuel ni de la structure. Nous aurions même tendance à penser que la capacité à faire confiance à l'autre est plutôt le gage d'un bon équilibre mental. La suggestibilité et le conformisme sont les traits les plus souvent retrouvés en cas de réponse positive.

En réalité, c'est le niveau d'attente, d'espoir, et donc de détresse et de stress, qui conditionnent le plus la réponse placebo. Le niveau de bénéfices secondaires peut également intervenir, notamment dans l'effet nocebo. Ce sont donc bien les facteurs situationnels et relationnels (relation médecin-malade) qui sont prépondérants dans le mode de réaction au placebo.

● **Maladie**

À part le coma profond, toutes les maladies ou presque semblent pouvoir, peu ou prou, répondre à l'effet (du) placebo. Un médicament est d'autant plus actif que la maladie rétrocede spontanément ou évolue avec des périodes de rémission, surtout, bien entendu, si la prescription intervient lors des périodes de rémission spontanée. C'est souvent le cas pour la grippe. Pratiquement toutes les maladies et tous les symptômes étudiés en double insu peuvent réagir au placebo, même le diabète, l'angine de poitrine et le cancer. Une efficacité plus grande est cependant remarquée dans le traitement des maladies chroniques.

USAGES DU PLACEBO

● **Placebo**

En période d'investigation, telle qu'un enregistrement de sommeil, le placebo peut être utilisé car il ne risque pas de perturber les examens. La réponse au placebo peut également donner une indication pronostique : sur 103 patients schizophrènes, 86,9 % des placebo-résistants subiront un échec thérapeutique dans leur maintien hors de l'hôpital. En dehors de tout contexte de recherche, la méthode dite du « *N of one* » de Guyatt permet de donner au prescripteur l'assurance de l'utilité d'une prescription en alternant, en aveugle, des périodes placebo et des périodes verum. Pour éviter l'apparition d'une dépendance chez les patients nécessitant des traitements opiacés prolongés, on peut alterner médication active et placebo. Lors des sevrages médicamenteux, tels que par exemple les hypnotiques, nous demandons aux patients de fabriquer leur propre placebo : nous prescrivons des gélules vides (préparation magistrale) que le patient remplit avec un produit inerte (farine, sucre...), au cours du premier mois, trois gélules sur quatre contiennent le médicament à sevrer (en plus du produit inerte), alors que une sur quatre ne contient que le produit inerte. Le patient mélange l'ensemble des gélules et en prend tous les soirs une au hasard. Le mois suivant, une gélule sur deux contient le verum et ainsi de suite jusqu'à sevrage complet. Parfois, si l'environnement le permet, c'est le conjoint (ou le pharmacien au moyen d'un pilulier) qui, tous les soirs, tire au sort le verum ou le placebo et le remet au patient, lequel pronostique le lendemain matin la nature du produit reçu, en le notant également. En fin de mois, devant le médecin, les deux conjoints comparent leur liste et constatent généralement l'absence de concordance complète entre les « bonnes nuits », supposées sous verum, et la nature du médicament reçu, ce qui amène généralement une prise de conscience suffisante pour terminer sans encombre le sevrage.

Dans les établissements gériatriques, et même dans tout service hospitalier, il est souvent intéressant de recommander à l'équipe de nuit, en cas d'insomnie, de prescrire un placebo pur ou impur (plantes, homéopathie, oligoéléments), plutôt qu'un hypnotique (risques de chute, amnésie, dépendance...), et de le signaler à l'équipe de jour, qui sera en mesure d'aborder le problème avec l'intéressé.

Enfin, en matière de recherche, le contrôle, même relatif, des variables non spécifiques est le seul moyen d'isoler l'action spécifique d'un nouveau médicament. Dans le contexte du double aveugle, le placebo doit être utilisé dans les phases II et III des expérimentations nécessaires à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

● **Effet placebo**

L'effet placebo étant une amplification de l'effet pharmacologique d'une substance active, il est évident que toute prescription doit s'accompagner de sa recherche systématique.

MÉSUSAGES DU PLACEBO

Le placebo a été proposé **pour faire le diagnostic différentiel entre organique et fonctionnel** (par exemple hémiplégie et hystérie). Cette **conception**

**courante est erronée et dangereuse** (retard au diagnostic, fausse certitude), car un signe organique peut être transitoirement amélioré par le placebo, alors qu’un signe fonctionnel pourra ne pas être modifié. Le placebo ne doit pas être prescrit sans examen clinique (somatique et psychique) sérieux, sans diagnostic précis ou s’il existe un traitement spécifique. Une mauvaise relation médecin-malade est aussi une contre-indication, car elle laisse libre cours au « sadisme » médical.

Un placebo, surtout s’il est impur (fortifiants, calmants), ne devrait pas être prescrit à la demande, au risque de renforcer les symptômes : **le placebo ne saurait être un médicament de complaisance**. Il favorise la dépendance en perpétuant un conditionnement à la prise de médicaments. Le placebo, souvent prescrit à la suite d’échecs, peut empoisonner la relation. Le mauvais malade, celui qui ne guérit pas, est forcément soupçonné de mauvaise observance ou d’hostilité (« Vous prenez plaisir à me mettre en échec. »). De son côté, le mauvais médecin est soupçonné d’incompétence ou de négligence. L’usage inapproprié du placebo entraîne « l’étiquetage » de certains patients décrétés « fonctionnels », induit de fait un manque de motivation à les soigner, voire des attitudes de mépris ou de dérision. Devant la menace de consultation d’un autre confrère ou le risque d’une automédication, c’est un moyen de satisfaire « à bon compte » certains patients. Des placebos impurs (fortifiants) sont souvent prescrits aux étudiants à la veille d’un examen. Il est, si possible, préférable de révéler, après coup, la nature du traitement, ce qui a, entre autres, pour avantage de révéler au sujet ses possibilités réelles. Le placebo ne saurait constituer un alibi pour éviter la confrontation quand il n’existe pas de traitement spécifique. Il est également contre-indiqué chez l’enfant, car il favorise une dépendance vis-à-vis des « médicaments bonbons », alors qu’en réalité, il ne traite que l’anxiété des parents.

## ÉTHIQUE DU PLACEBO

### ● Placebo pur

Il faut d’abord différencier l’acte avec intention de tromper, de celui sans intention de tromper. De plus, le placebo recherche est éthiquement très différent du placebo thérapeutique et de celui à visée pronostique.

Un essai contre placebo ne posera pas de problème éthique si l’affection concernée n’a pas de traitement spécifique ou si la question est particulièrement importante. Ainsi, l’essai du vaccin contre la poliomyélite versus placebo paraît étonnant de nos jours, mais doit être replacé dans le contexte de 1955, lorsque son efficacité n’était pas évidente. Peut-être n’était-il pas nécessaire de réaliser une étude à si grande échelle ? À l’inverse, l’essai de contraceptifs versus placebo sur des femmes américaines d’origine mexicaine afin de montrer la nature psychologique des effets secondaires est injustifiable (dix grossesses).

**Au sens juridique, le placebo est un médicament.** Sa prescription est donc licite (article 511 du Code de la santé publique) et n’est pas contraire au code de déontologie. Pourtant, dès 1953, son utilisation fut jugée par certains comme le symbole d’une époque où il n’existait pas de remède efficace. D’un point de vue technique, la tromperie (production d’informations erronées) éventuellement liée à leur emploi peut en effet détruire la confiance, alors que l’efficacité du placebo dépend justement de la confiance, embarquant le médecin, et son patient, dans un cycle infernal de mensonges.

La communication repose en effet sur des messages verbaux et non verbaux (métacommunication). Mentir, pour des non-professionnels tels que les acteurs, conduit à émettre des message involontaires (le nez de Pinocchio qui s’allonge) risquant de dégrader la relation médecin-malade. D’un point de vue moral, il paraît difficile d’exiger vérité et confiance de la part d’un patient que l’on trompe sciemment et qui vient consulter un praticien diplômé, et donc officiellement investi par la société.

Il paraît donc essentiel d’insister sur la forme du message : entre « Je vais vous prescrire un produit miracle » (mensonge) et « Je vais vous prescrire ce qu’il y a de mieux dans votre cas » (stricte vérité s’il n’y a pas de traitement réellement efficace), la différence est fondamentale.

### ● Placebos impurs

De types magnésium, plébotoniques, hépatotropes, oligoéléments, acides aminés, médicaments de la mémoire, vitamines, fortifiants, sans parler des eaux thermales, de l’organothérapie et autre homéopathie à hautes dilutions, ils représenteraient 35 à 45 % des prescriptions, alors que, malgré certains succès indéniables, aucun d’entre eux n’a vraiment démontré une activité spécifique.

Est-il correct, pour un médecin sérieux, de recommander des remèdes qui ne le sont pas toujours ?

Le problème éthique de l’usage thérapeutique des placebos impurs est donc aussi celui de la tromperie ou du mensonge. Toute la question est de savoir si le médecin croit ou non en ce qu’il prescrit : « Je sais bien que la prescription de magnésium dans la nervosité ne repose pas sur des bases scientifiques en dehors des cas de carence documentée (diarrhée chronique), mais le patient en face de moi n’aurait-il pas tout de même une petite carence ? » Le médecin s’illusionne en illusionnant son patient, mais ment-il ? À chacun sa réponse.

Le placebo peut-il marcher sans tromperie ? L’avènement de la loi Huriet (consentement éclairé) a montré que oui, puisque le placebo reste efficace, même si le patient sait qu’il peut en recevoir. Au cours d’une étude ouverte contre placebo, 14 patients psychiatriques ambulatoires présentant des somatisations furent traités pendant 1 semaine avec des placebos. Bien qu’informés, 13 furent objectivement améliorés. Dans cette optique, le placebo est à considérer et donc à présenter comme un médicament actif, et l’on donnera au patient toutes les informations qu’il est capable de comprendre. Il est alors prescrit, soit de façon vague : « Ces pilules peuvent vous aider », soit de façon descriptive : « Ce médicament inoffensif et bien toléré est très souvent efficace dans votre maladie ». **Le seul placebo moralement inattaquable est, en fait, la relation médecin-malade**, et les découvertes sur les endorphines ne contredisent en rien ce facteur primordial, car elles en laissent entrevoir un support biologique.

À titre d’exemple, une procédure éthique de prescription en « simple aveugle dans le temps » a été imaginée pour une patiente sévèrement déprimée, mais chez qui la prescription d’antidépresseur (même placebo), quelle que soit sa classe, entraînait, au bout de quelques minutes, des effets secondaires graves (collapsus). Elle fut informée qu’elle allait recevoir des perfusions d’un antidépresseur, mais que celles-ci seraient précédées d’une période au cours de laquelle elle recevrait un placebo identique dans sa présentation. La seule inconnue concernait donc la durée de la période placebo. Cette procédure, qui évite le mensonge inhérent à l’utilisation du placebo, a effectivement permis de prévenir l’apparition d’effets secondaires tout en évitant le mensonge.

Patrick Lemoine : Praticien hospitalier, chef de service,  
Unité clinique de psychiatrie biologique, CHS Le Vinatier, 95, boulevard Pinel, 69677 Lyon Bron, France, chercheur associé, centre de recherche Philippe-Pinel de Montréal, 10905, boulevard Henri-Bourassa Est H1C 1H1 Montréal, Canada.  
Bernard Lachaux : Praticien hospitalier, chef de service,  
hôpital Saint-Jean de Dieu, 290, route de Vienne, 69373 Lyon cedex 08, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Lemoine et B Lachaux. Placebo, effet placebo.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-0110, 1998, 3 p

## RÉFÉRENCES

[1] Lachaux B. Le placebo, un mensonge qui cherche la vérité. Le placebo dans le cadre de la prescription médicamenteuse, étude théorique et pratique [thèse]. Université Claude Bernard de Lyon, 1987

[2] Lachaux B, Lemoine P. Placebo, un médicament qui cherche la vérité. Paris : Medsi/McGraw Hill, 1988 : 1-148

[3] Lemoine P. Le mystère du placebo. Paris : Odile Jacob, 1996 : 1-238

# CANCER DE LA LANGUE

F BADO, F GUILBERT

**E**n dépit des progrès réalisés au fil des années, les cancers de la langue, et globalement de la cavité buccale, conservent toute leur gravité au double plan vital, car trop souvent ils causent la mort dans un délai moyen de 12 à 18 mois, et fonctionnel, en raison de leur retentissement sur la mastication, la déglutition et la phonation.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Les problèmes sociaux et psychologiques sont en outre préoccupants.

Les progrès thérapeutiques ne concernent que les lésions, et non la maladie cancéreuse. Ils n'influencent de ce fait qu'indirectement les résultats d'ensemble. L'augmentation du nombre et de la durée des survies n'est pas sensible, restant liée étroitement au stade initial de la maladie. De surcroît, le pronostic à long terme est assombri par la fréquence des métastases ganglionnaires et la survenue d'un second cancer. Les séquelles des traitements sont encore lourdes bien que la chirurgie réparatrice se propose de les atténuer.

Il est donc essentiel de souligner l'intérêt d'un diagnostic précoce qui appartient, pour une grande part, au médecin généraliste et au chirurgien dentiste, mais aussi le caractère impératif d'un traitement codifié et mis en œuvre par une équipe spécialisée pluridisciplinaire.

## CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Comme la plupart des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), ce cancer atteint avant tout l'**homme de 60 ans, alcoolotabagique**, la conjonction des deux toxiques multipliant le risque.

Le plus souvent, la lésion se développe sur une muqueuse apparemment saine et revêt un aspect ulcéreux, ulcérovégétant, voire végétant. Parfois elle prend un aspect particulier : infiltrant, fissuraire. Ailleurs, elle « émerge » au sein d'une lésion préexistante dont il convient de discuter la nature « précancéreuse » (17 % des cas).

### ● **Forme ulcéreuse**

Elle est très fréquente. Quels que soient sa dimension et son siège, l'ulcération tumorale présente un bord et un fond dont les caractères sont bien spéciaux. Le bord, plus ou moins irrégulier, est induré, surélevé, parfois éversé. Son versant externe est recouvert d'une muqueuse saine, au moins en apparence, ou congestive. Le versant interne, à pic et cruenté, se prolonge avec le fond bourgeonnant de l'ulcération. Selon une notion classique, la lésion saigne au moindre contact. En fait, ce constat est exceptionnel en pratique quotidienne et il serait grave, en son absence, de modifier l'orientation diagnostique qui repose encore sur les données de la palpation, temps primordial de l'examen clinique.

**Cette ulcération repose sur une induration profonde, témoin du caractère infiltrant de la tumeur. C'est un fait déterminant.** Cette induration, dure ou ligneuse, plus ou moins étendue en profondeur, déborde toujours plus ou moins largement les limites visibles de l'ulcération. Elle entraîne un certain degré de fixité des tissus voisins et leur rétraction. Reconnue par le toucher buccal, il faut en apprécier les limites en fonction des conditions anatomiques locales. On peut dire que le pronostic, sur le plan local, est lié au degré de l'infiltration sous-muqueuse. L'ordre de classement selon la classification internationale (TNM) et la conduite du traitement en dépendent, au moins en partie.

### ● **Forme végétante**

Elle est moins fréquente. Elle se présente sous l'aspect de bourgeons, plus ou moins épais, en saillie sur la muqueuse saine. Parfois la lésion surplombe la muqueuse voisine, figurant un pédicule d'implantation plus ou moins large. Certains aspects très en relief correspondent à une forme « exophytique ». L'induration profonde reste

néanmoins plus étendue que la base d'implantation de la tumeur. Cette forme s'observe plutôt dans une localisation jugale.

### ● **Forme ulcérovégétante**

Elle associe les deux aspects précédents. Comme toujours, l'infiltration profonde est plus étendue que la lésion visible.

### ● **Forme infiltrante ou ulcéro-infiltrante**

Elle est définie par l'importance de la tumeur profonde en regard des signes d'inspection. Elle est d'un très mauvais pronostic.

### ● **Forme fissuraire**

L'ulcération revêt ici l'aspect particulier d'une fissure en « crevasse » au sein de la tumeur. Parfois, l'ulcération est dite en « feuillet de livre » lorsqu'elle siège cachée dans une zone de réflexion de la muqueuse, tel le sillon pelvilingual.

### ● **Nodule interstitiel**

Il est très rare dans la langue, quoique classique. Perçu sous une muqueuse saine, sa dureté et le caractère infiltrant donnent l'éveil. Ce nodule traduit en fait un carcinome glandulaire, et par suite localisé dans une région riche en glandes salivaires accessoires : voile, plancher buccal, lèvres et joues.

### ● **Formes en surface**

Très particulières, elles ont été isolées en 1949 par P Cernea et al. Elles sont remarquables par leur extension en surface, leur évolution lente et leur insidiosité contrastant avec la fréquence des récurrences parfois rapidement évolutives.

### **Forme érosive superficielle**

Souvent observée sur une plaque érythroplasique ou lichénienne, elle est caractérisée par l'extension, en surface, d'une lésion qui lèche la muqueuse sans



l'infiltrer ni l'ulcérer en profondeur. Cette lésion unique, ou parfois multiple, est tantôt limitée dans le sillon pelvilingual, tantôt largement étendue sur la langue. Les bords ne sont jamais franchement à plat sur la muqueuse, mais presque toujours, fût-ce en un point, légèrement surélevés et fermes. Le fond de l'érosion est pâle, grisâtre, finement granuleux ou bourgeonnant et congestif, propre dans l'ensemble.

### Forme « papillomateuse hyperkératosique »

Elle semble moins rare. Elle réalise une tumeur faite de bourgeons plus ou moins kératinisés à leur sommet. Elle s'apparente à ce que l'on décrit sous le nom de « papillomatose orale floride » ou « carcinome verruqueux » de grade I, considéré comme une « lésion précancéreuse ». Le grade II présente des anomalies de la couche basale, avec des bourgeons et des aspects dysplasiques. Le grade III, synonyme de « cancer invasif », a l'aspect d'un carcinome épidermoïde.

## DIAGNOSTIC

**La découverte de la tumeur est souvent faite à un stade d'évolution tel qu'il peut être dit que le diagnostic de cancer est clinique.** Dans le cas d'une localisation buccale, la tumeur est à l'évidence d'emblée accessible à l'examen par l'œil et par le doigt.

### ● Tumeur ulcérée

C'est une tumeur dont un pôle est ulcéré. Aucune autre lésion buccale ne se manifeste sous cet aspect. Dès lors, est-il bien nécessaire de se mettre à couvert par une biopsie avant d'adresser le patient à un centre spécialisé ? Il est plus important de soulager le patient qui éprouve une douleur en prescrivant un corticoïde, et par suite un antibiotique. Les conditions de l'examen clinique ultérieur n'en seront, de surcroît, que facilitées.

### ● Petite lésion moins typique

#### Biopsie

La difficulté est tout autre en présence d'une petite lésion dont l'induration sous-jacente est discutable et dont l'allure est inflammatoire. La nécessité d'une conclusion anatomopathologique est ici évidente. Néanmoins, une biopsie faite en toute première intention n'est pas sans inconvénient. Lorsque le patient est ensuite adressé au spécialiste, celui-ci trouve en bouche une zone cicatricielle dont il ne sait à quoi elle correspond : nodule cicatriciel sans reliquat tumoral ou reliquat tumoral indiscernable au sein de la sclérose. Surtout, il n'a plus la possibilité d'apprécier à sa juste valeur l'extension initiale de la lésion. De ce fait, il paraît difficile de considérer la biopsie comme un geste rigoureusement simple et sans inconvénient, et plus encore de défendre le fameux principe de l'exérèse-biopsie qui ne réalise jamais, c'est évident, une exérèse de type carcinologique. En pareil cas, le traitement qualifié de complémentaire ne peut être qu'aveugle ou de principe. Il s'avère souvent justifié, mais parfois non.

### Examen cytologique

L'examen cytologique d'un frottis a en revanche tout son intérêt. Encore impose-t-il une technique de prélèvement et de laboratoire parfaite, permettant d'anticiper le diagnostic histologique quand il est positif, ne dispensant pas de la biopsie s'il est négatif.

Quoiqu'il en soit, l'examen anatomopathologique est nécessaire au plan médico-légal, avant la mise en œuvre d'un traitement souvent lourd. Il établira la nature épidermoïde du carcinome, ce qui correspond à 95 % des tumeurs malignes de la langue, à côté des sarcomes et autres tumeurs malignes exceptionnelles.

### ● Autres diagnostics à évoquer

#### Ulcération traumatique

Elle est de loin l'ulcération la plus commune, sous l'aspect d'une lésion verticalement disposée sur le bord de la langue en regard d'une dent ou d'un élément prothétique agressif. La suppression de la cause par extraction dentaire, correction de la prothèse fixe ou dépose de l'appareil mobile doit entraîner la guérison de l'ulcération traumatique, sans autre traitement, dans un délai de 8 jours. Passé ce délai, la suspicion d'un cancer doit être envisagée.

#### Aphthe isolé

Surtout s'il mesure plus de 10 mm et qu'il ne guérit pas en quelques jours spontanément ou qu'il a un aspect creusant, nécrotique, l'aphthe isolé est une manifestation buccale souvent rencontrée chez les malades atteints de sida. La guérison est acquise en quelques jours avec le thalidomide.

#### Intrication cancer-candidose

Elle peut également être trompeuse. La survivance des lésions, après traitement de la candidose, est éminemment suspecte.

#### Lésions précancéreuses

À côté des ulcérations tuberculeuses ou syphilitiques, qu'il convient de ne pas trop oublier sous prétexte qu'elles sont exceptionnelles, les lésions précancéreuses posent un réel problème. Il faut beaucoup d'expérience pour dépister, en une zone d'une lésion leucoplasique ou d'un lichen plan, une modification d'aspect. Une ulcération de surface, une exagération de la kératose imposent un contrôle cytologique et anatomopathologique.

#### Nodule intralingual

Très particulier, un nodule intralingual douloureux correspond souvent à un abcès centrolingual causé par une piqûre accidentelle (arête de poisson). S'il est indolore, il peut s'agir d'un exceptionnel schwannome bénin.

## FORMES TOPOGRAPHIQUES

L'extension tumorale s'opère en fonction de trois facteurs : caractère des tissus sous-jacents, trajet des lymphatiques, rapports de voisinage. Par suite, des

subdivisions régionales se justifient par des conditions anatomocliniques, évolutives et pronostiques particulières.

### ● Cancer de la portion mobile

Il regroupe 75 % des cancers de la langue (qui représentent 25 % des cancers de la cavité buccale et environ 5 % de toutes les tumeurs malignes chez l'homme). La latence explique qu'à l'occasion d'un examen systématique, guidé ou non par l'existence de troubles frustrés (gêne, brûlure au contact d'aliments acides ou épicés) ou d'une adénopathie cervicale, on découvre une lésion dont la taille dépasse 15 mm de diamètre.

Chaque région de la langue doit être explorée avec méthode. La face dorsale est accessible en vision directe, en faisant tirer la langue, et en notant bien une éventuelle limitation de la protraction, avec ou sans déviation du côté atteint. Le bord de la langue est déployé en maintenant celle-ci par une compresse entre deux doigts, en la tirant du côté opposé tout en écartant la commissure labiale. La face inférieure est exposée en refoulant la langue vers la voûte palatine et en la dégagant de la mandibule par un abaisse-langue qui, ramené d'arrière en avant, déplisse et étale les reliefs. Enfin, la palpation avec la pulpe de l'index recherche le signe fondamental de l'extension au sein des muscles, vis-à-vis du septum médian et en épaisseur par le palper bidigital.

### ● Tumeurs marginales

Leur fréquence, 50 % des cas, explique qu'elles soient prises comme type habituel de description, siégeant au tiers moyen du bord. Petites et peu infiltrantes ou débordant sur la face ventrale de la langue, elles peuvent, dans une forme évoluée, atteindre le sillon pelvilingual, le plancher buccal et le plan médian de la langue.

Au niveau du tiers postérieur du bord, l'infiltration gagne aisément le plancher buccal postérieur, le pilier antérieur de l'amygdale, la région amygdalienne. Un trismus gêne parfois l'examen. À l'aplomb du V lingual existent souvent des petits replis verticaux ou « papilles foliées » dont la découverte inquiète quelques patients. Hormis leur bilatéralité, une induration ou une minime ulcération est suspecte.

Un cancer marginal antérieur est moins fréquent. La tumeur déborde sur les deux faces de la langue, mais surtout sur l'inférieure.

### ● Tumeurs de la face ventrale

Elles dépassent volontiers le sillon pelvilingual pour s'étendre au plancher.

### ● Tumeurs de la face dorsale

Elles sont très rares, de siège plutôt postérieur, parfois infiltrantes pures jusqu'à réaliser un aspect scléroatrophique particulier à cette localisation.

### ● Cancer du sillon pelvilingual

Sillon étendu du frein de la langue au repli palatoglosse transversalement tendu entre la base du pilier antérieur de l'amygdale et le bord de la

langue, il est fréquent et souvent infiltrant, à peu près également réparti entre le plancher buccal et la langue. L'ulcération est de type fissuraire ou en « feuillet de livre ».

## EXAMEN CERVICAL

Quels que soient l'aspect et le siège de la tumeur buccale, l'**exploration du cou** doit être conduite, sans aucun a priori, groupe ganglionnaire après groupe ganglionnaire, et de façon bilatérale. Si les statistiques confirment la donnée classique d'une dissémination lymphatique homolatérale à la lésion, la fréquence des adénopathies controlatérales est une notion suffisante pour ne jamais déroger à ce principe d'examen.

Il en est de même des localisations antérieures et toutes postérieures, plus sujettes à produire d'emblée une dissémination bilatérale.

**Une ou plusieurs adénopathies sont présentes dès le premier examen dans environ 40 % des cas**, ce qui n'implique pas qu'elles correspondent à une métastase (60 % N<sup>+</sup> contre 40 % N<sup>-</sup>) et non plus que l'absence de ganglions palpables signifie qu'il n'y a pas d'envahissement microscopique (celui-ci est estimé à 25 % des patients sans adénopathie, classés N0). Enfin, une adénopathie dure, mobile et indolore est éminemment suspecte.

## TRAITEMENT

**L'exérèse de la tumeur linguale et des adénopathies cervicales constitue toujours à l'heure actuelle le traitement le moins mauvais.** Toutefois, le protocole thérapeutique mis en œuvre pour chaque patient découle, en milieu spécialisé, de la décision d'une équipe pluridisciplinaire, alliant chirurgien, radiothérapeute et chimiothérapeute, surtout lorsque la tumeur est étendue. De façon succincte, cette décision s'appuie sur une triple évaluation : locale, régionale (adénopathie, seconde localisation ?) et générale.

La tumeur linguale est traitée par **glossectomie** plus ou moins élargie. Les séquelles engendrées par les grandes exérèses sont tempérées par la pratique de lambeaux myocutanés.

L'**endocuriethérapie** (iridium 192) conserve ses adeptes.

L'**évidement cervical** est souvent nécessaire. Son indication et son type anatomique relèvent d'une

décision qui doit s'appuyer sur le siège, le volume de la tumeur linguale et bien sûr le siège des adénopathies cliniques. Fréquemment de type suprahyoïdien bilatéral, il est ailleurs jugulocarotidien radical et complet, ou fonctionnel lorsque la conservation de la veine jugulaire, du muscle sternomastoïdien et du nerf spinal est justifiée.

Le **traitement par agents physiques** peut utilement compléter l'acte chirurgical, tout particulièrement lorsque les données anatomopathologiques révèlent un envahissement ganglionnaire massif et plus encore une rupture capsulaire.

La **chimiothérapie** a été, tout au long de ces années, diversement prescrite au gré de protocoles faisant appel à des drogues variées. Les espoirs que l'on a pu placer dans son indication première, qui entraîne des régressions parfois très importantes, ce qui facilite l'indispensable exérèse complémentaire, ont amené à bien des déceptions.

Elle est encore indiquée après chirurgie, associée ou non à la radiothérapie, tout en sachant que son intérêt est discuté, dans la prévention ou le traitement d'une dissémination à distance.

Concernant les tumeurs très étendues pour lesquelles n'existe pas de solution chirurgicale raisonnable, la radiothérapie ou la chimiothérapie, et mieux, leur association, constituent les seules ressources thérapeutiques, associées au traitement symptomatique des troubles engendrés par la maladie.

En définitive, en dehors de quelques situations bien définies comme celle d'une tumeur T1-N0 pour laquelle une exérèse de la tumeur est, en règle générale, associée à un statu quo cervical, le choix du traitement, bien que s'appuyant sur des schémas théoriques très utiles, doit être nuancé en fonction de l'âge, de l'état général du patient et aussi de l'expérience de chaque équipe.

Quoi qu'il en soit, la surveillance des malades traités s'impose tous les 2 à 4 mois les deux premières années, puis de façon semestrielle durant environ 5 ans. Au cours de cette période, en dehors des complications du traitement, d'une récurrence de la tumeur ou de l'adénopathie, **le malade est, dans 12 % des cas, susceptible de présenter un deuxième cancer, le plus souvent sur les VADS, sinon à distance.**

De façon globale, la survie à 5 ans est de 60 % pour les petites tumeurs T1 inférieures à 2 cm, ne dépassant pas 20 % pour les tumeurs T3 de plus de 4 cm. Mais la présence d'adénopathies cervicales diminue de moitié les chances de survie (de 40 à 20 %) si les ganglions sont envahis.

## CANCER DE LA BASE DE LA LANGUE

La tumeur est située en arrière du V lingual et des replis palatoglosses, infiltrant la pente pharyngée. Les **signes d'alarme sont tardifs, peu évocateurs** : otalgie intermittente, dysphagie fébrile ou non, quintes de toux, fausses-roues, hémorragie. Ainsi, une adénopathie cervicale est-elle souvent l'occasion d'un examen systématique des VADS, au cours duquel la lésion est découverte.

L'infiltration révélée par le toucher est un signe important, mais l'examen au miroir est indispensable, permettant de voir la lésion qu'il faut distinguer d'un amas lymphoïde mamelonné. Son siège est médian ou latéral, débordant ou non sur les sillons voisins, entraînant ou non une limitation de la protraction de la langue. Un examen tomodynamométrique est ici bien utile.

**Les adénopathies sont souvent bilatérales et hautes.** Elles constituent un des facteurs de gravité, à côté des difficultés pratiques du traitement. De ce fait, le **pronostic est très réservé, la survie ne dépassant pas 10 % à 5 ans.**

Le traitement peut faire appel à la radiothérapie externe sur la tumeur et les aires ganglionnaires, associée ou non à la chimiothérapie. Une buccopharyngectomie transmaxillaire, qui impose une reconstruction par lambeau myocutané, est habituellement réservée au sujet jeune, en bon état général, et pour une tumeur d'extension limitée.

## CONCLUSION

Il revient au médecin généraliste et au chirurgien dentiste de dépister le cancer lingual devant toute lésion ulcéreuse implantée sur une zone d'induration profonde décelable au doigt.

La prise en charge du patient, en coordination avec une équipe spécialisée vers laquelle il est sage d'orienter le malade, s'impose ensuite au plan du soutien psychologique dont le patient a besoin, du suivi du traitement, des séquelles, parfois invalidantes, et de la surveillance clinique prolongée indispensable.

Enfin, la prévention doit s'appuyer sur la suppression des facteurs de risque habituels des cancers des VADS que sont l'alcool et le tabac, et sur la prise en charge spécialisée des lésions précancéreuses dominées par les lésions blanches de la langue.

*Fabrice Bado : Chef de clinique-assistant des hôpitaux de Paris.*

*Francis Guilbert : Professeur des Universités, praticien hospitalier.*

*Clinique de stomatologie et de chirurgie maxillofaciale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : F Bado et F Guilbert. Cancer de la langue. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 7-1115, 1998, 3 p*

# FOYERS INFECTIEUX DENTAIRES ET COMPLICATIONS

M DONAZZAN

**T**rop souvent, le médecin généraliste, lors de l'examen d'une cavité buccale, s'intéresse modérément à la région dorsale de la langue et néglige totalement l'examen de la denture, ce qui lui permettrait pourtant de déceler certains foyers infectieux qui, maltraités ou non traités, peuvent être à l'origine de complications graves. Nous envisagerons successivement les foyers dentaires, soit muqueux, soit dentaires proprement dits (radiculaires ou ligamentaires), et leurs complications, soit locorégionales, soit à distance, dans le cadre de l'infection focale.

© Elsevier, Paris.

## FOYERS INFECTIEUX DENTAIRES

### ● Foyers muqueux

Ils sont représentés essentiellement par la **péricoronarite** de dent de sagesse inférieure, celle-ci étant gênée dans son évolution par un manque de place entre la deuxième molaire et le bord antérieur de la branche montante. Le sac péricoronaire qui entoure normalement la couronne s'ulcère et s'infecte car la dent ne peut évoluer : c'est la classique **péricoronarite congestive** qui, rapidement, peut devenir suppurée et être à l'origine de complications fréquentes, diverses et parfois redoutables si elles sont maltraitées.

Cliniquement, la péricoronarite se manifeste par des **douleurs** et un **trismus**. L'examen, gêné par le trismus, met en évidence une congestion rétromolaire et parfois une suppuration. Le cliché panoramique confirme le diagnostic : la dent n'a pas la place pour évoluer.

Le traitement comprend antibiothérapie puis avulsion de la dent. L'antibiothérapie consiste en l'administration orale de spiramycine associée au métronidazole (Rodogyl®). Lorsque l'infection est réduite et le trismus levé, il faut confier le patient au spécialiste pour l'avulsion chirurgicale de la dent.

**Le traitement préventif consiste en l'avulsion des dents de sagesse** (germectomies) lorsque les examens radiographiques confirment un manque de place évident.

### ● Foyers dentaires

L'infection peut apparaître et se propager par voie radiculaire ou ligamentaire.

#### Voie radiculaire

Elle résulte de la nécrose, puis de la gangrène des éléments de la pulpe dentaire.

#### ■ Causes

La **carie** entraîne l'ouverture de la chambre pulpaire et son infection immédiate (pulpite aiguë, congestive, suppurée ou gangreneuse).

La **mortification pulpaire** peut résulter :

- d'un fait accidentel : fractures et fissures dentaires ;
- de polymicrotraumatismes : au cours de la mastication, une dent subit des pressions répétées en raison de malpositions dentaires ou d'une édentation partielle. Il en résulte un engorgement apical qui entraîne un arrêt de la vascularisation (nécrose) ;
- d'une origine iatrogène : soit thermique (échauffement de la pulpe lors d'un fraisage dentaire mal refroidi), soit chimique (protection pulpaire insuffisante avant emploi de produits agressifs tels que les résines...).

Cette mortification, ou nécrose pulpaire aseptique, se constate cliniquement par un aspect grisâtre de la couronne (inconstant), mais surtout par l'absence de réaction à l'application de froid sur la couronne. **Inexorablement, cette mortification finit toujours par s'infecter.**

#### ■ Évolution

Quelle qu'en soit l'origine, cette infection va entraîner la destruction complète de la trame organique pulpaire, jusqu'à se faire jour au niveau de la région de l'apex radiculaire pour y engendrer une desmodontite apicale aiguë ou chronique, éventuellement un kyste apical. C'est dire l'absolue nécessité, devant toute nécrose ou infection pulpaire, de confier le patient au praticien dentaire pour extirper l'ensemble de la pulpe, désinfecter et obturer la chambre coronaire et le canal radiculaire.

Rappelons qu'**aucun traitement antibiotique ne peut atteindre un foyer infectieux pulpaire**, puisqu'il y a nécrose et rapidement gangrène.

#### Desmodontite apicale aiguë

Elle se manifeste cliniquement par des douleurs pulsatiles au cours de la mastication (impression de dent longue). Douleur au moindre contact et légèrement mobile, la dent est mortifiée. Le cliché rétroalvéolaire montre un flou apical. Le traitement consiste en une antibiothérapie type Rodogyl®, suivie de l'avulsion de la dent ou de sa conservation, après traitement canalair, si la dent est utilisable (à l'appréciation du praticien dentaire).

#### Desmodontite apicale chronique (ou granulome)

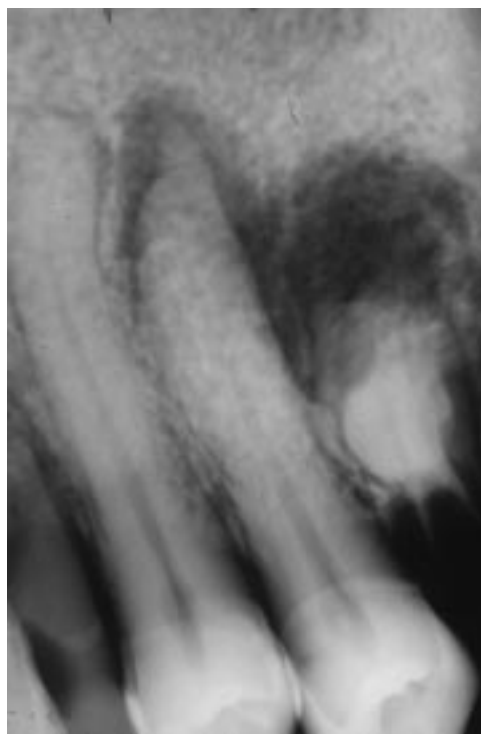
Elle peut succéder à une période aiguë ou, plus souvent, se développer à bas bruit. Toujours témoin d'une infection canalair, sa découverte est souvent fortuite, à la suite d'un examen radiographique. Le cliché panoramique, ou mieux, rétroalvéolaire (*fig 1*), met en évidence une zone lytique arrondie, centrée sur l'apex radiculaire, de 1 à 5 mm de diamètre.

Quiescent, ce granulome peut être à l'origine de manifestations focales et peut à tout moment se « réchauffer » et entraîner des complications locorégionales. Il est donc impératif de s'en débarrasser par un traitement comprenant extirpation de la pulpe, désinfection soignée et obturation canalair complète, lorsque l'état de la dent permet sa conservation. Dans le cas contraire, il faut pratiquer l'éradication du granulome par curetage alvéolaire après avulsion de la dent ; il arrive parfois de l'extirper au moment de l'avulsion (*fig 2A*).

#### Kyste apical

Il peut succéder à un granulome par dégénérescence épithéliale. Quiescent, sa découverte est souvent fortuite, par un examen radiographique révélant une image claire, arrondie, bien limitée, de





1 Cliché rétroalvéolaire. À droite, granulome sur dent cariée. Au centre, granulome sur dent mortifiée par polymicrotraumatismes occlusaux.

0,5 à 1 cm de diamètre ou plus (fig 2B). Infecté, les signes sont ceux d'une desmodontite aiguë, et la radiographie révèle des limites floues. Le traitement est soit conservateur (obturation canalaire) si la qualité de la dent le permet, soit radical (avulsion), toujours complété par l'ablation de la poche kystique.

En définitive, granulome et kyste apicaux, même s'ils apparaissent quiescents, demeurent des foyers infectieux potentiels, à virulence atténuée, toujours susceptibles d'être à l'origine des complications envisagées ultérieurement. **Ils doivent être éradiqués.**

### Voie ligamentaire

Elle correspond à l'infection des tissus de soutien de la dent (périodonte). Cette atteinte peut être localisée à une dent (desmodontite cervicale) ou généralisée à l'ensemble de la denture (parodontite ou pyorrhée alvéolodentaire).

#### ■ Desmodontite cervicale

Elle résulte de l'infection gingivoligamentaire par le tartre ou l'inoculation septique du desmodonte par piqûre, tassements alimentaires... Cliniquement, elle se manifeste par une congestion gingivale associée ou non à des abcès gingivaux périodentaires (parulies). Le cliché rétroalvéolaire révèle l'existence d'une lyse osseuse alvéolaire à point de départ cervical. Le traitement est étiologique : antibiothérapie et détartrage.

#### ■ Parodontite (pyorrhée alvéolodentaire)

Elle peut intéresser un groupe de dents ou l'ensemble de la denture. Cliniquement, il existe une infection gingivale relativement étendue avec décollement de la gencive, mise à nu des racines dentaires recouvertes de tartre, abcès paruliques et mobilité dentaire.

Radiologiquement, l'alvéolyse est irrégulière, parfois très profonde.

Le traitement comporte une antibiothérapie suivie d'un traitement local multidisciplinaire (motivation d'hygiène rigoureuse, détartrage, rééquilibration occlusale, parfois orthodontie...). Le **cul-de-sac pyorrhéique**, secondaire à l'alvéolyse irrégulière, entretient une suppuration interminable pouvant retentir sur l'organisme au cours de la déglutition (pyophagie) ou par voie sanguine (bactériémie).

### COMPLICATIONS INFECTIEUSES LOCORÉGIONALES

De proche en proche, l'infection à point de départ dentaire peut intéresser :

- le tissu osseux : ostéites ;

- le sinus maxillaire : sinusites ;
- le tissu cellulaire : cellulites ;
- le tissu lymphatique : adénites.

### ● Ostéites

#### Ostéite aiguë diffusée de la mandibule

C'est la plus typique. Souvent secondaire à la desmodontite apicale d'une dent de 6 ans (première molaire), elle évolue en quatre phases :

- **phase initiale**, dentaire : douleurs intenses irradiées, trismus et mobilité dentaire ;
- **phase d'état**, suppurative : température à 38-39 °C, trismus serré, haleine fétide. À l'examen : asymétrie faciale par tuméfaction allongée en fuseau et signe de Vincent (hypo- ou anesthésie labiomentonnière), tuméfaction vestibulaire avec suppuration au niveau de la dent causale. La radiographie montre le granulome entouré d'une zone de décalcification ;
- **phase de séquestration** : amélioration des signes généraux et fonctionnels, persistance d'une fistule muqueuse ou cutanée, impression de sucre mouillé au stylet. La radiographie montre une décalcification étendue avec des îlots sombres (les séquestres) ;
- **phase de réparation** : lente après disparition des séquestres.

#### Formes évolutives

- Abortives : à la suite d'une antibiothérapie générale appropriée.
- rechutes : si la dent causale n'a pas été traitée (avulsion le plus souvent).
- Extensives : panostéite mandibulaire avec fracture spontanée chez les diabétiques.
- Subaiguës : avec tuméfaction périostée importante, surtout chez l'enfant.

#### Ostéites circonscrites

- Ostéopériostite : avec abcès sous-périosté (palais).
- Alvéolaire : après extraction dentaire difficile d'une dent infectée.

#### Ostéites nécrosantes (ostéoradionécroses mandibulaires)

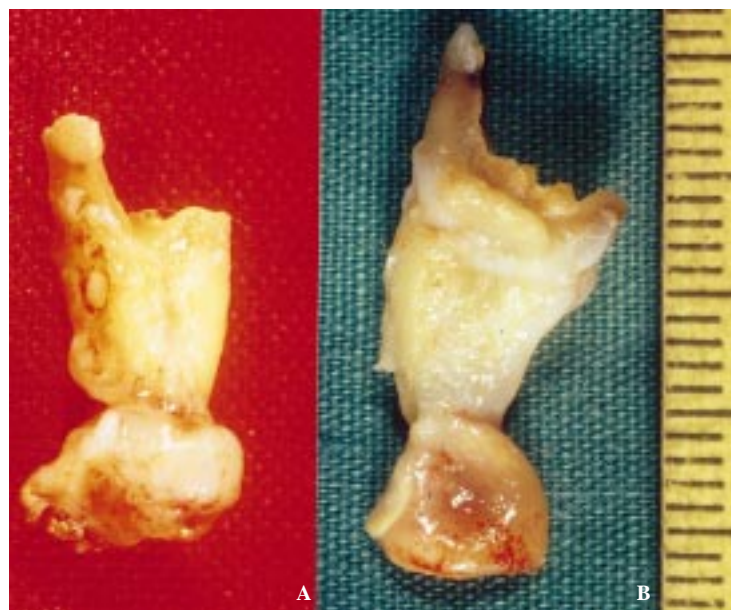
Les radiations ionisantes fragilisent définitivement l'os mandibulaire. À la suite d'une avulsion intempestive non couverte par antibiothérapie, l'alvéole ne cicatrise pas, devient très douloureuse (avec otalgies) et nécrotique. Cette nécrose s'étend rapidement, intéressant à la fois l'os et les tissus environnants.

Le traitement curatif peut conduire à une hémimandibulectomie.

Le traitement prophylactique consiste à éviter tout foyer infectieux d'origine dentaire (avulsions préalables des dents infectées, puis pose quotidienne de gouttières de fluoruration).

#### Traitement des ostéites

- Antibiothérapie polyvalente en perfusion : Augmentin®, Flagyl® à la période aiguë.
- Avulsion de la dent causale.



2 A. À gauche : granulome typique.  
B. À droite : kyste infecté en voie d'évacuation radiculaire.

- Ablation des séquestres si l'évolution arrive à ce stade.

### ● Sinusites maxillaires

Anatomiquement, le plancher sinusal est en rapport immédiat avec les apex des prémolaires et des premières molaires supérieures. Une infection apicale de ces dents entraîne par contiguïté une infection sinusale, aiguë ou chronique, le plus souvent unilatérale.

#### Formes cliniques

- **Sinusite maxillaire aiguë** : elle se révèle par des douleurs spontanées, violentes, irradiées, accentuées par la tête penchée en avant, avec écoulement nasal unilatéral muqueux puis purulent et point douloureux constaté au niveau d'une fosse canine.
- **Emphysème du sinus** : il se manifeste par l'évacuation brutale de pus malodorant.
- **Sinusite maxillaire chronique** : elle est caractérisée par un jetage nasal purulent, unilatéral et intermittent, et par l'existence d'une cacosmie subjective.

#### Diagnostic

Il est favorisé par la rhinoscopie antérieure (obstruction unilatérale), et la radiographie en incidence de Blondeau ou Waters (hyperplasie muqueuse en cadre, niveau liquide, opacité localisée du bas-fond sinusal ou complète de la cavité sinusale).

#### Traitement

- Il doit toujours être double :
  - antibiothérapie générale et locale (aérosols, ponction lavage) ;
  - avulsion de la dent causale au décours de cette antibiothérapie (danger éventuel de communication buccosinusale).

### ● Cellulites

Il s'agit de l'infection propagée aux espaces prémaxillaires et pérимандibulaires. Elles sont très



3 Cellulite pérимандibulaire avec signe du godet paramentonnière gauche.

fréquentes. On peut observer soit des cellulites circonscrites, soit des cellulites diffuses.

#### Cellulites circonscrites

##### ■ Cellulite circonscrite pérимандibulaire

Elle est le plus souvent secondaire à une infection molaire et peut évoluer en trois phases :

- phase de **cellulite séreuse** avec douleurs, tuméfaction pérимандibulaire dont la peau est tendue, lisse, élastique, rosée et chaude au palper, trismus modéré permettant d'observer la dent causale, très douloureuse. Bien traitée, l'évolution peut s'arrêter à cette phase ;
- phase de **cellulite suppurée** (fig 3) avec température à 38-39 °C, douleurs intenses pulsatiles, irradiées. La peau est rouge, la tuméfaction fait corps

avec l'os. La palpation douce détermine une empreinte en « godet », signe essentiel pour affirmer une suppuration profonde qui impose une hospitalisation pour antibiothérapie et drainage filiforme ;

- phase de **fistulisation** : le pus peut s'extérioriser spontanément, soit vers la muqueuse buccale, soit vers le plan cutané, exposant à une cicatrice disgracieuse.

##### ■ Formes évolutives

- **Forme suraiguë gangreneuse** avec téguments blafards, crépitation neigeuse à la palpation, rapidement diffusante (cf infra), souvent secondaire à un traitement inadapté.
- **Forme subaiguë** : découpée par le traitement antibiotique adéquat, elle ne doit pas faire oublier le traitement de la dent causale.
- **Forme chronique** : les fistules muqueuses ou cutanées faciales relèvent dans plus de 99 % des cas d'une cause infectieuse dentaire qu'il faut diagnostiquer avant toute tentative de correction chirurgicale (fig 4, 5).

##### ■ Formes topographiques

- **Abcès dentaire** (fig 6) avec tuméfaction vestibulaire fluctuante en regard d'une dent à l'état de racine.
- **Abcès migrateur** : il réalise une tuméfaction fluctuante et allongée d'un vestibule inférieur dont la palpation douce, d'avant en arrière, fait sourdre du pus au niveau de la dent de sagesse correspondante (péricoronarite suppurée).
- **Cellulite massétérine** avec trismus très serré.
- **Cellulite sus-mylohyoïdienne** : elle entraîne une dysphagie en raison de la masse linguale soulevée vers la voûte palatine. Elle impose l'hospitalisation en raison du danger de diffusion postérieure (asphyxie).
- **Cellulite sous-mylohyoïdienne** : elle est à l'origine d'une volumineuse tuméfaction sous-mentonnière.
- **Cellulite nasogénienne** : elle est secondaire à l'infection d'un bloc incisivo-canin supérieur. Elle est caractérisée par une tuméfaction entraînant la



4 Fistule mentonnière ayant subi plusieurs interventions correctrices.



5 Incisive centrale droite mandibulaire, mortifiée et grisâtre, à l'origine de la fistule mentonnière.





6 Abscès dentaire en regard d'une molaire à l'état de racines.



7 Drainage filiforme.

disparition du pli nasogénien et un œdème palpébral inférieur. Mal traitée, elle expose à une complication majeure, la thrombophlébite du sinus caverneux, par l'intermédiaire de la thrombose de la veine angulaire, caractérisée par un frisson brutal inaugural avec hyperthermie importante, œdème palpébral supérieur et exophtalmie. Il s'agit d'une urgence absolue exigeant l'hospitalisation immédiate en réanimation.

#### ■ Traitement

Il dépend du stade évolutif :

- au stade de **cellulite séreuse** avec une température inférieure à 38 °C : antibiothérapie du type Rodogyl® suivie du traitement radical de la dent causale (avulsion) ;
- au stade de **cellulite suppurée** ou avec une température supérieure à 38 °C : hospitalisation pour traitement énergique par perfusion, associant deux antibiotiques (Augmentin® + Flagyl® ou Clamoxyl® + Flagyl®), un drainage filiforme de l'abcès (fig 7) et une éradication du foyer dentaire.

#### Cellulites diffuses

Elles sont toutes caractérisées par une symptomatologie d'une extrême gravité.

##### ■ Cellulite diffuse sus-mylohyoïdienne

Elle est rare et évolue en quelques heures avec frissons, pâleur, sueurs profuses, tachycardie, hyperthermie à 40 °C et tuméfaction du plancher buccal qui s'étend vers la langue, le cou et surtout la région pharyngée, entraînant dyspnée, cyanose et obstruction mécanique respiratoire. Il s'agit d'une urgence absolue imposant l'hospitalisation immédiate.

##### ■ Cellulite diffuse faciale (fig 8, 9)

Elle est plus fréquente et survient à la suite d'une banale infection dentaire, traitée exclusivement par anti-inflammatoires ou par antalgiques (souvent automédication), chez des sujets jeunes (péricoronarite de dent de sagesse). Son évolution est très rapide, caractérisée par l'apparition d'un œdème recouvert d'une peau



10 Radiographie cervicale : coulée de gaz au niveau des axes vasculaires gauches vers le médiastin.

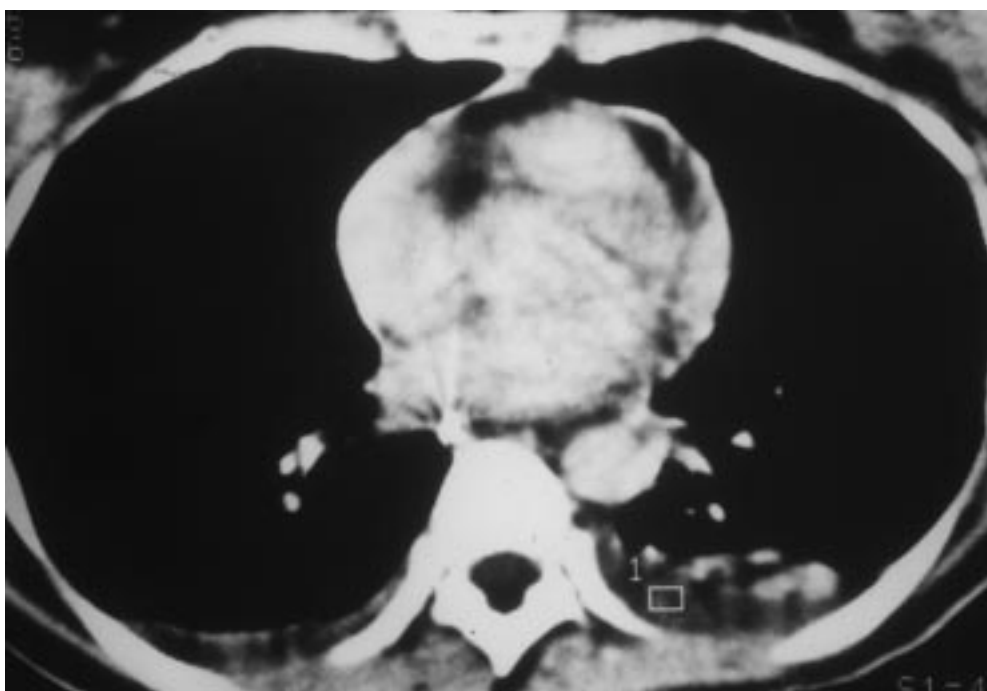


8 Accident d'évolution de dent de sagesse droite traitée par anti-inflammatoires seuls : gangrène cutanée.



9 Accident d'évolution de dent de sagesse gauche autotraitée par anti-inflammatoires seuls : gangrène jugale diffuse au médiastin.





11 Scanner du médiastin : médiastinite gangreneuse (décès).



12 Évolution rapide d'une cellulite circonscrite par application de compresses chaudes.

blafarde, avec des placards cyanotiques et éventuellement une crépitation neigeuse à la palpation.

La nécrose gangreneuse peut s'étendre, soit vers le plan cutané cervicothoracique avec nécrose cutanée extensive (cas favorable), soit, par l'intermédiaire des gouttières vasculaires cervicales avec coulées gazeuses visibles à la radiographie sans préparation (fig 10), vers le médiastin (fig 11), y réalisant une médiastinite gangreneuse de pronostic sombre.

#### ■ Traitement

Il exige l'hospitalisation d'extrême urgence en service de réanimation pour y prescrire :

- une triantibiothérapie en perfusion type Augmentin® + Flagyl® + Gentamicine® ;
- une corticothérapie à visée réanimatrice ;
- une oxygénothérapie hyperbare après débridement large des foyers nécrotiques (et drainage thoracique éventuel).

#### ● Adénites

Elles sont classiques.

##### Adénite aiguë sous-maxillaire

Un ou plusieurs ganglions siégeant en dedans de la branche horizontale de la mandibule deviennent

gros, fermes, douloureux et mobiles, pouvant évoluer vers la suppuration avec tuméfaction sous-mandibulaire, toujours séparés du bord basilaire de la mandibule par un sillon. Le traitement de l'adénite aiguë sous-maxillaire est identique à celui d'une cellulite banale.

##### Adénite chronique

Il s'agit le plus souvent d'un ganglion augmenté de volume, légèrement douloureux, plaqué contre la face interne de la mandibule. La radiographie confirme l'existence d'un granulome en regard de ce ganglion. Son ablation fait disparaître l'adénopathie.

#### ● Principes généraux du traitement des complications infectieuses d'origine dentaire

*Ce qu'il ne faut pas faire*

- ✓ Utiliser seuls les anti-inflammatoires.
- ✓ Négliger ou ignorer la cause dentaire.
- ✓ Mettre une compresse chaude ou de l'antiphlogistine au niveau de la face pour « accélérer le processus de suppuration » : danger d'extension rapide (fig 12).
- ✓ Inciser au bistouri une collection purulente localisée banale.
- ✓ Prescrire des corticoïdes : les réserver à la réanimation des cellulites diffusées.

*Ce qu'il faut faire*

- ✓ Antibiothérapie :
  - infection banale : association spiramycine + métronidazole (per os) ;
  - cellulite circonscrite : association amoxicilline + métronidazole (en perfusion) ;
  - cellulites graves : association amoxicilline + métronidazole + aminosides (en perfusion).
- ✓ Localement :
  - cellulite suppurée :
    - sous-cutanée : drainage filiforme ;
    - sous-muqueuse : incision au thermocautère ;
  - cellulite diffusée : débridement large.
- ✓ Dent responsable : avulsion sous antibiothérapie.

#### MANIFESTATIONS À DISTANCE DES FOYERS INFECTIEUX DENTAIRES

#### ● Définition

À côté des phénomènes infectieux étudiés ci-dessus, les foyers dentaires peuvent être à l'origine de manifestations à distance de divers types (septiques, inflammatoires aseptiques ou réflexes), loin du foyer initial avec lequel ils ne présentent aucun lien évident de contiguïté.

#### ● Pathogénie très succincte

- **Microbienne** : par l'intermédiaire, soit d'une bactériémie vraie, soit d'une réaction seconde, responsable du réveil de la virulence d'agents microbiens latents à l'occasion d'une infection légère.

- **Allergique ou toxinienne** : les toxines des germes des foyers dentaires sont à l'origine d'antigènes formateurs d'anticorps, ce qui produit secondairement un conflit antigènes-anticorps.
- **Nerveuse réflexe** : basée sur le nerf trijumeau, nerf le plus réflexogène de l'organisme.

● **Formes cliniques**

- **Manifestations cardiovasculaires** : endocardites d'Osler consécutives parfois à un essaimage microbien, justifiant les examens dentaires avant toute chirurgie cardiaque.
- **Manifestations ophtalmologiques** : iridocyclites, névrite optique, herpès cornéen...
- **Manifestations rhumatismales** : polyarthrite rhumatoïde, rhumatismes chroniques, tendinites.
- **Manifestations cutanées** :
  - dermatoses réflexes : pelade, canitie, herpès... ;

**Conduite à tenir en cas d'avulsion dentaire**

- ✓ **Une antibiothérapie s'avère toujours nécessaire avant l'avulsion d'une dent infectée en raison des risques de bactériémie dans tous les cas suivants :**
  - **cardiopathies à risques : prothèses valvulaires, antécédents d'endocardites... ;**
  - **rhumatisme articulaire aigu ;**
  - **néphrites et fièvres inexpliquées.**
- ✓ **Les antibiotiques recommandés sont l'amoxicilline (3 g per os) ou la pristinamycine (1 g per os), à prescrire dans l'heure précédant l'acte opératoire.**

- dermatoses microbiennes : sycosis ;
- dermatoses allergiques : œdème, urticaire.
- **Manifestations générales** : hyperthermies inexpliquées au long cours.

**CONCLUSION**

Comme cet article vient de le rappeler, les foyers infectieux dentaires peuvent avoir des conséquences redoutables, ce qui justifie parfaitement leur recherche et surtout leur éradication systématique, à l'initiative du praticien dentaire, sur la recommandation éventuelle, éclairée, du médecin généraliste.

Michel Donazzan : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service, service de stomatologie et chirurgie maxillofaciale, hôpital Roger-Salengro, rue du 8 Mai 1945, 59037 Lille cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : M Donazzan. Foyers infectieux dentaires et complications. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 7-1105, 1998, 6 p

**R É F É R E N C E S**

[1] Bado Silveira F, Fleuridas G, Lockhart R, Chikhani L, Favre-Dauvergne E, Bertrand JC et al. Cellulites cervicales diffuses. À propos de 15 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1997 ; 98 : 266-268

[2] Donazzan M. Foyers infectieux dentaires et leurs complications. *Rev Prat* 1994 ; 44 : 2249-2256

[3] Rose C, Tellion C, Ferri J, Donazzan M. Les cellulites faciales diffuses. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1997 ; 98 : 269-271

# LITHIASSE SALIVAIRE

E MALADIÈRE, F GUILBERT

**L**a lithiase salivaire est la plus fréquente des affections salivaires après les oreillons.

La glande sous-mandibulaire est le plus souvent en cause, à tel point que le terme « lithiase salivaire » sous-entend communément l'atteinte calculeuse de cette glande.

Les données de l'interrogatoire orientent très directement la conduite de l'examen clinique. Deux à trois radiographies simples suffisent à préciser le siège et le nombre des calculs.

Sauf cas particulier, le traitement est chirurgical.

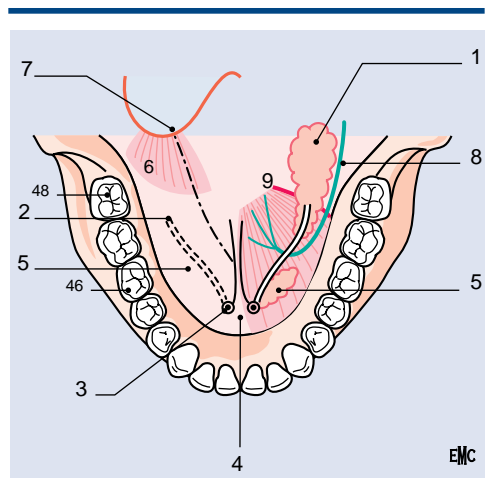
© Elsevier, Paris.

## LITHIASSE SOUS-MANDIBULAIRE

### ● Diagnostic

La lithiase sous-mandibulaire s'observe avant tout chez l'adulte, mais elle ne semble pas exceptionnelle chez l'enfant, dès l'âge de 4 à 5 ans (fig 1).

De façon courante, elle révèle son existence par des manifestations mécaniques ou inflammatoires très évocatrices. Sinon, sa grande latence la fait découvrir à l'occasion d'une radiographie de la région.



1 Plancher buccal. Glande sous-mandibulaire (1-2). 1. pôle supérieur accessible par le toucher buccal ; 2. prolongement entéro-interne et canal de Wharton ; 3. ostium du Wharton ; 4. frein de la langue ; 5. glande sublinguale (crête salivaire) ; 6. replis palatoglosse ; 7. sillon pelvilingual ; 8. nerf lingual sous-croisant le Wharton ; 9. bord postérieur du muscle mylohyoïdien.

### Accidents mécaniques

Traduisant un blocage momentané, partiel ou complet, du flux salivaire, ils sont de deux types très significatifs, puisqu'ils sont **rythmés par les repas** :

- la hernie salivaire (Garel) est caractérisée par l'apparition soudaine, lors d'un repas, ou autre stimulation salivaire, d'une tuméfaction sous-mandibulaire postérieure, plus visible par l'entourage que sensible pour l'intéressé. Le gonflement disparaît en quelques minutes, souvent accompagné d'un écoulement de salive dans la bouche ;

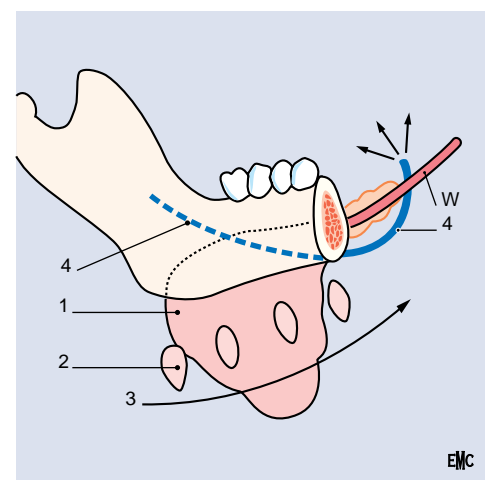
- la colique salivaire (Morestin) est caractérisée par la survenue brusque, lors d'un repas, d'une douleur parfois intense, dans la langue, le plancher buccal, voire l'oreille. Un gonflement de la région sous-mandibulaire peut accompagner la douleur. Celle-ci se calme rapidement avec émission de salive, ou parfois après quelques heures.

L'une ou l'autre de ces manifestations se reproduit ou non aux repas suivants. Un silence absolu peut s'installer pour de longs mois, voire années avant qu'ils ne se reproduisent ou que surviennent des accidents inflammatoires.

**Cette relation très particulière avec les repas doit suffire, dès le premier incident, à déclencher les gestes utiles et simples pour faire la preuve du ou des calculs. Il faut :**

- tout d'abord noter l'aspect de l'ostium du Wharton, rouge et turgescent ou non, et celui de la salive qui s'en écoule, clair ou opalescent (par rétention salivaire), ou encore absent, ce qui n'a guère de valeur si une palpation préalable de la glande a été effectuée ;

- par la palpation entre un doigt explorant d'arrière en avant le plancher buccal et un doigt sous-mandibulaire fixant les plans, déceler un calcul suffisamment gros (nodule dur, arrondi ou oblong,



2 Région sous-mandibulaire postérieure. 1. glande sous-mandibulaire, son prolongement entéro-interne et le Wharton (W) ; 2. ganglions sous-mandibulaires (quatre groupes) ; 3. filet mentonnier du facial ; 4. nerf lingual.

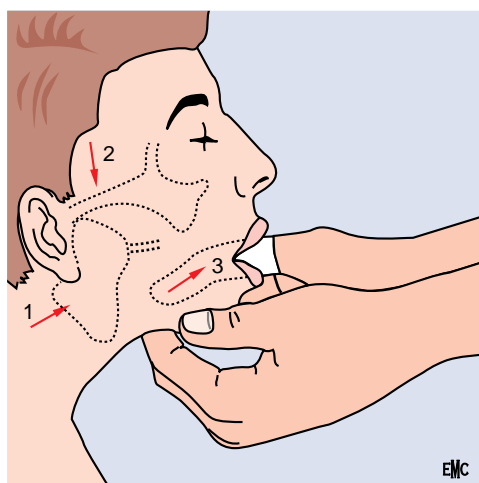
sur le trajet du canal). À défaut de percevoir un trop petit calcul, le patient peut ressentir une douleur au passage du doigt (fig 2, 3) ;

- par deux radiographies endobuccales (films occlusaux ou mordus « antérieur et postérieur » en

### Temps utiles et simples de l'examen :

- ✓ rougeur de l'ostium du Wharton ;
- ✓ éventuelle issue de pus ;
- ✓ calcul perçu à la palpation d'arrière en avant du plancher buccal ;
- ✓ films occlusaux antérieur et postérieur ;
- ✓ éventuelle radiographie de profil de la mandibule.





3 Palper bidigital explorant la glande sous-mandibulaire et le plancher buccal. 1. projection de la parotide et du canal de Sténon (à 15 mm au-dessous de l'arcade zygomatic 2).

fonction des rayons orthogonal et oblique postérieur explorant ainsi l'ensemble du canal et la glande), obtenir l'image du calcul unique ou dépister plusieurs calculs (fig 4, 5).

L'absence d'image ferait discuter un accident « réflexe » par lésion du plancher buccal (traumatisme, aphte), voire pulpite dentaire ou dysfonction temporomandibulaire, toutes situations non liées au repas, ou plutôt un calcul trop petit pour être vu.

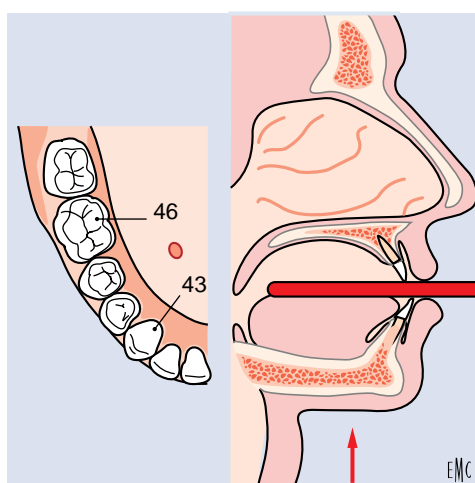
### Accidents inflammatoires

Ils sont apparemment inauguraux ou succèdent aux précédents.

Les signes cliniques sont fonction du segment anatomique intéressé, canal ou glande.

La « **whartonite** » débute souvent de façon brusque, par une douleur du plancher buccal, avec ou non otalgie, dysphagie, sialorrhée, maladresse de la langue et une fièvre modérée.

Une tuméfaction inflammatoire, plus ou moins oblongue, dans l'axe du canal, est centrée sur le plancher buccal latéral entre langue et mandibule à distance. L'ostium du Wharton est rouge, oedématisé,



4 Incidence occlusale antérieure droite.

turgescent. Il donne issue à du pus, spontanément ou lors de la palpation douce d'arrière en avant du plancher buccal (où le calcul n'est guère perceptible) ou de la glande parfois discrètement tuméfiée.

La « **périwhartonite** » est caractérisée par les mêmes signes accentués et un trismus. La tuméfaction ferme ou déjà ramollie noie l'ensemble de l'hémiplancher, refoulant la langue dont la protraction est limitée. Un oedème déborde souvent sur le plancher opposé. Cette « cellulite sus-mylohyoïdienne » est séparée de la mandibule par un sillon, ce qui oriente sur l'origine salivaire de l'infection tout autant que l'ostium rouge et productif de pus.

Cet ensemble de signes permet d'écarter :

- un abcès lingual ;
- un kyste mucoïde surinfecté ;
- et surtout une cellulite susmylohyoïdienne d'origine dentaire, où la tuméfaction du plancher buccal est plaquée contre la table interne de la mandibule, avec signes dentaires.

L'évolution spontanée se ferait vers la fistulisation muqueuse avec issue de pus et parfois du calcul. Un phlegmon diffusé est exceptionnel.

La « **sous-mandibulite** » ou « **sialadénite** » est fréquemment associée, latente ou discrète, aux accidents infectieux précédents.

Plus intéressante, la sous-maxillite, installée d'emblée ou dominante, a des signes généraux, fonctionnels et d'examen, variables selon le caractère aigu (avec ses stades oedémateux, présuppuratif, collecté), subaigu, ou plus tard chronique de l'infection.

En sus de la tuméfaction sous-mandibulaire, l'examen du plancher buccal montre l'ostium rouge qui donne du pus et la tuméfaction accessible au doigt endobuccal, sous la muqueuse oedématisée du plancher tout postérieur, au contact du pôle supérieur de la glande.

La « **péri-sous-maxillite** » résulte de l'évolution de l'accident précédent, parfois d'un seul tenant en quelques heures. La région sous-mandibulaire postérieure et au-delà est noyée dans une tuméfaction imprécise de contour avec signes inflammatoires cutanés et muqueux. Si l'évolution de ce phlegmon sous-maxillaire n'est pas enrayée ou si la fluctuation n'est pas dépistée, une fistulisation se produit, plus souvent muqueuse (au pôle supérieur de la glande dans le plancher postérieur) que cutanée.

Une tuméfaction inflammatoire sous-mandibulaire pose parfois problème. Celle-ci doit conduire dans l'ordre :

- à la recherche de signes salivaires (ostium, films occlusaux), mais il peut s'agir d'une exceptionnelle sous-maxillite non lithiasique ;
- à celle de signes dentaires, il s'agirait alors d'une cellulite ;
- en l'absence de signes salivaires puis dentaires, à celle d'une adénite, d'un adénophlegmon dont la porte d'entrée cutanée ou muqueuse n'est pas obligatoirement évidente. Quoi qu'il en soit, un même traitement symptomatique s'impose.

Une sous-mandibulite chronique peut à la longue s'installer, même après l'ablation correcte des calculs. C'est le diagnostic d'une tumeur de la glande (sialographie), d'une adénopathie chronique, d'une localisation salivaire d'un lymphome ou d'une sarcoïdose, voire d'une sous-maxillite tuberculeuse...

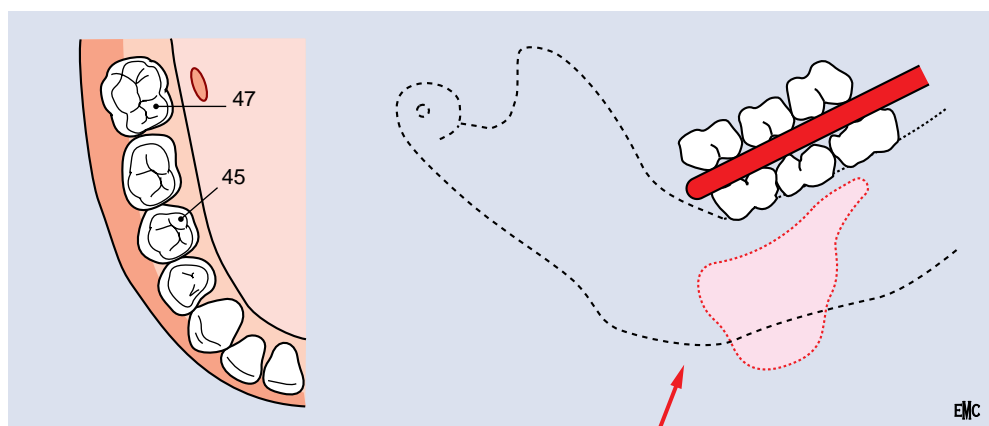
### Découverte d'une opacité au hasard d'une radiographie

Cette découverte, telle qu'un profil de la mandibule, ouvre une double discussion. Si l'opacité se projette sur l'image mandibulaire, elle peut être endo-osseuse (apex dentaire restant, odontome, cémentome...) ou au sein du système salivaire, ce que montreront les films occlusaux.

Si elle se projette tout ou partie au-dessous du bord basilaire de l'os, on doit distinguer les calcifications irrégulières et groupées d'une adénopathie calcifiée, celles pâles et plus disséminées d'un angiome, celles d'une calcinose salivaire bilatérale ou à bascule. Le piège à éviter est de prendre pour un calcul la petite corne de l'os hyoïde.

### Traitement

Le traitement est symptomatique lors des accidents révélateurs :



5 Incidence occlusale postérieure droite. Tête en hyperextension. Rayon incident rasant la face interne de l'angle de la mandibule. L'image est plus ou moins « défilée », mais le calcul postérieur est dépisté.

– contre les troubles mécaniques, sont prescrits atropiniques, sympathicolytiques et antispasmodiques, ceux-ci pouvant être relayés par des sialogogues (teinture mère de Jaborandi, 30 gouttes aux trois repas, Génésérine®) ;

– contre l'infection, c'est l'antibiothérapie, en sachant la prédominance des cocci Gram+.

Au stade de collection, c'est l'incision de la tuméfaction sous-muqueuse issue de pus et éventuellement d'un calcul, ou bien le drainage filiforme, parfois suffisant, préférable à l'incision cutanée d'une sous-maxillite collectée.

Le traitement chirurgical est en pratique inévitable, exception faite de l'expulsion spontanée d'un calcul. Encore faut-il s'assurer qu'il est unique et savoir que l'affection n'est pas pour autant éteinte.

On dispose de deux techniques dont le choix est affaire de spécialiste :

– la taille du Wharton sous anesthésie locale permet l'exérèse du ou des calculs plus ou moins bloqués, ou parfois très mobiles, dans le canal. Toutefois, un calcul postérieur impose une technique éprouvée et une anesthésie générale ;

– la sous-mandibulectomie par voie cutanée courte, avec exérèse du prolongement antéro-interne de la glande et du canal jusqu'à l'ostium. Celle-ci s'impose lorsque des accidents inflammatoires figurent dans le passé, la glande étant sans nul doute gravement altérée. Elle est souvent justifiée lorsqu'existe un long passé muet depuis le premier signe mécanique révélateur, comme en témoigne fréquemment l'examen anatomopathologique de la glande.

Si l'infection est récente, il est impératif de programmer la sous-mandibulectomie 6 semaines au moins après extinction complète des phénomènes infectieux.

Les risques et complications du traitement chirurgical ne sont pas négligeables : hémorragie, hématome, surinfection, mais aussi calcul oublié ou perdu dans les parties molles, notant la fréquente fragilité de celui-ci, et surtout lésion du nerf lingual en rapport intime avec le canal et la glande, et lésion du filet mentonnier du facial lors de l'abord cutané (fig 1, 2).

### **Choix des examens chez un patient présentant un syndrome lithiasique sous-mandibulaire**

**Deux radiographies endobuccales sont indispensables :**

– **films (55 x 75 mm) « mordus » ou « occlusaux » :**

– **« antérieur » : rayon orthogonal ascendant projetant les deux tiers antérieurs du canal (fig 4),**

– **« postérieur » : rayon oblique (M Bonneau) projetant le tiers postérieur du canal et la glande (fig 5).**

**Examens possibles :**

– **profil strict de la mandibule avec rayonnement peu pénétrant en raison de la faible densité des calculs, utile pour une lithiase de la glande si les occlusaux ne montrent rien ;**

– **sialographie selon une technique rigoureuse, si les radios simples laissent un doute : image claire du calcul avec ou sans dilatation canalaire en amont, mais calcul petit noyé dans le lipiodol ? Bulle d'air ? Elle permet d'apprécier la valeur fonctionnelle de la glande, mais ceci est relativement accessoire sachant la très grande fréquence, à l'examen anatomopathologique, des lésions inflammatoires chroniques de celle-ci, ce qui est évident si un accident infectieux est noté dans les antécédents ou même lorsqu'existe un long passé muet depuis le premier signe révélateur, habituellement mécanique.**

Les films occlusaux de contrôle postopératoire sont toujours bien indiqués.

## **LITHIASSE DES AUTRES GLANDES SALIVAIRES**

### **Lithiase parotidienne**

Beaucoup plus rare, elle est révélée par des manifestations avant tout infectieuses : sialodochite du Sténon, abcès génien circonscrit, parotidite localisée ou diffuse, en fonction du siège et du nombre de calculs. Ceux-ci sont souvent multiples et petits, à la limite de la visibilité sur une radiographie de face selon une incidence horizontale tangentielle à la joue.

Il est rare que le calcul soit dans le Sténon, palpable et visible sur un film dentaire disposé entre joue et molaires supérieures.

La sialographie, en dehors d'une phase inflammatoire aiguë, prend ici tout son intérêt, montrant une dilatation des canaux, mais non toujours les calculs. Or les parotidites non lithiasiques sont fréquentes.

Le traitement est avant tout médical, mettant l'accent sur l'intérêt dans les formes évoluées des lavages du canal à la framycétine.

En dehors de l'exérèse d'un calcul dans le Sténon, une parotidectomie en cas d'échec des traitements médicaux et de troubles majeurs est à discuter.

### **Lithiase sublinguale**

Elle donne lieu à une sublingualite ou simule une lithiase du Wharton antérieur. L'occlusal antérieur montre des opacités fines en dehors du canal. Elle justifie un traitement anti-infectieux et une sublingualectomie.

### **Lithiase des glandes accessoires**

Cette lithiase est une curiosité. Il faut y penser en présence d'un petit nodule inflammatoire sous-muqueux, de la lèvre ou de la joue en particulier, centré par un pertuis productif d'une goutte de pus. Son incision amène l'expulsion du calcul. Son excision permet à l'anatomopathologiste de trouver le calcul qu'une simple radiographie révélerait comme une micro-opacité.

*E Maladière : Rôle ?,  
Adresse ? Ville ?, Pays ?.  
Francis Guilbert : Rôle ?,  
Adresse ? Ville ?, Pays ?.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : E Maladière et F Guilbert. Lithiase salivaire.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 7-1125, 1998, 3 p*