

la revue de médecine interne

DIRECTION DE LA RÉDACTION

Directeur de la rédaction : Jacques Pouchot

Directeur associé : Hervé Lévesque

CONSEIL DE RÉDACTION

Membres : C. Canuel, T. Hanslik, A. Kettaneh, D. Saadoun, S. Vignes, B. Wechsler

Consultants : M. Pavic (oncologie), E. Pautas (gériatrie), G. Kanny et E. Amsler (allergo-immunologie)

Chargés de mission : A. Mékinian (littérature commentée), S. Vignes (image)

CONSEILLERS SCIENTIFIQUES RÉGIONAUX

Coordinateur : N. Magy-Bertrand (Besançon)

C. Agard (Nantes), L. Chiche (Marseille), N. Costedoat-Chalumeau (Paris), O. Decaux (Rennes), B. Granel (Marseille), A. Hot (Lyon), D. Launay (Lille), A. Lefort (Paris), I. Marie (Rouen), P. Rossi (Marseille), L. Sailler (Toulouse), D. Sène (Paris), P. Sève (Lyon)

CONSEILLERS ÉDITORIAUX

Coordinateur : A. Mékinian (Paris)

L. Arnaud (Paris), S. Audia (Dijon), Y. Benhamou (Rouen), A. Benyammine (Marseille), A. Delluc (Brest), M. Ebbo (Marseille), A. Grados (Marseille), Y. Jamilloux (Lyon), J-E. Kahn (Suresnes), M. Martin (Strasbourg), A. Néel (Nantes), G. Pugnet (Toulouse), M. Samson (Dijon), B. Terrier (Paris), S. Trad (Paris)

COORDINATION INTER-RÉGIONALE

D. Adoué (Sud-Ouest), L. Mouthon (Île-de-France), J.-G. Fuzibet (Sud), B. Grosbois (Ouest), P.-Y. Hatron (Nord-Ouest), N. Magy-Bertrand (Est), P. Philippe (Rhône-Alpes)

CORRESPONDANTS ÉTRANGERS

A. Berrah (Alger, Algérie), F. Haddad (Beyrouth, Liban), M.H. Houman (Tunis, Tunisie), R. Malek (Sétif, Algérie), S. Mrad (Tunis, Tunisie), M. Pavic (Sherbrooke, Canada), Z. Tazi-Mézalek (Rabat, Maroc)

COMITÉ DE PARRAINAGE

B. Devulder, J. Dormont, M. Dorner, J.-L. Dupond, P. Godeau, L. Guillevin, R. Leblay, R. Levrat, J.-L. Portos, H. Rousset

Les modalités d'abonnement, les recommandations aux auteurs, les sommaires de chaque numéro ainsi que les résumés des articles publiés dans La revue de médecine interne sont disponibles sur le site Internet de la Société nationale française de médecine interne (SNFMI) : www.snfmi.org

La revue de médecine interne (ISSN 0248-8663) 2016 (volume 37) Un an ; 12 numéros.

Voir tarifs complets sur www.elsevier-masson.fr/revue/revmed.

Adresser commande et paiement à Elsevier Masson SAS, Service Abonnements, 65, rue Camille Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex : paiement par chèque, carte de crédit (CB, MasterCard, EuroCard ou Visa : indiquer le n°, la date d'expiration de la carte, le cryptogramme et signer) ou par virement : La Banque postale, Centre de Paris, n° RIB : 20041 00001 1904540 H 020 95.

Les abonnements sont mis en service dans un délai de 4 semaines après réception du paiement. Ils partent du premier numéro de l'année. Les numéros de l'année et les volumes antérieurs doivent être commandés à l'éditeur. Les réclamations pour les numéros non reçus doivent parvenir dans un délai maximal de 6 mois après la parution. Expédition par voie aérienne incluse.

Responsable de production éditoriale – Brigitte Gorsse. Tél. : (33) 01 71 16 54 10. E-mail : b.gorsse@elsevier.com

Régie publicitaire – Nicolas Zarjevski. Tél. : (33) 01 71 16 51 38. E-mail : n.zarjevski@elsevier.com

Responsable de marché – Claire Ébersold. Tél. : (33) 01 71 16 54 10. E-mail : c.ebersold@elsevier.com

Site web : www.em-communication-sante.com

Abonnements – Tél. : (33) 01 71 16 55 55. <http://www.em-consulte.com/infos>

Secrétaire général de la rédaction – Catherine Jarnoux

Éditeur – Chantal Gamby

Directeur de la publication – Daniel Rodriguez

Les modalités d'abonnement, les recommandations aux auteurs, les sommaires de chaque numéro ainsi que les résumés des articles publiés dans cette revue sont disponibles sur le site internet d'Elsevier Masson SAS : www.em-consulte.com

CONTENTS

Abstracted in: BIOSIS/Biological Abstracts; Current Contents/Clinical Medicine; EMBASE/Excerpta Medica; MEDLINE/Index Medicus; Pascal/Inist-CNRS; Journal Citation Report/Science Edition; Science Citation Expanded (SciSearch); Scopus®

Editorial

What's in a name? New and older labels for chronic fatigue

P. Cathébras 791

Original articles

Choice of initial regimen for antiretroviral-naïve HIV patients: Analysis of motivation

E. Rouveix, E. Mortier, A. Beauchet, C. Dupont, J. Gerbe, V. Daneluzzi, P. Brazille, H. Berthe, D. Zucman, P. Genet, A.-M. Simonpoli, P. de Truchis and le groupe recherche du COREVIH Île-de-France (IDF) Ouest 796

Validation of a questionnaire for standardized-patient assessment of clinical skills

P. Pottier, J.M. Castillo, S. Boet, E. le Pabic and J.B. Hardouin 802

Reviews

Chronic fatigue syndrome: A new disorder?

J.-D. de Korwin, L. Chiche, I. Banovic, A. Ghali, S. Delliaux, F.-J. Authier, G. Cozon, P.-Y. Hatron, I. Fornasieri and F. Morinet 811

Adrenal insufficiency of the adult

C. Jublanc and E. Bruckert 820

Liver abscess

G. Rossi, E. Lafont, L. Gasperini, S. Dokmak, M. Ronot, B. Rossi, V. Zarrouk, B. Fantin and A. Lefort 827

Interdisciplinary medicine

Craniofacial fibrous dysplasia

A. Couturier, O. Aumaître, T. Mom, L. Gilain and M. André 834

Brief reports

Adult-onset opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome revealing rubella meningoencephalitis

A. Nasri, M. Mansour, M. Messelmani, A. Riahi, H. Derbali, I. Bedoui, J. Zaouali and R. Mrissa 840

Relapse of acute promyelocytic leukemia in the central nervous system revealed by isolated dementia

O. Colin, A. Julian, M. Puyade, S. Bouyer, E. Meurin, S. Blondeau, J.L. Houeto and J.P. Neau 844

Acute arterial thrombosis in a context of hyperhomocysteinemia: Case report and literature review

G. Raybaud, M. Lambert, C. Douillard, A.F. Dessein, S. Morell-Dubois, M. Guillou, S. Haulon and P.-Y. Hatron 849

Case report of Printemps de la médecine interne

Abdominal pain, vomiting, diarrhea in a 36-year-old man

S. Mestrallet, D. Lebrun, L. Zucchini, P. Tales, Y. Benmerabet, L. Morel, J. Dutel, J.-M. Galempeix, C. Penalba and D. Boutboul 854

CONTENTS (*continued*)

Images

Atypical skin lesions
 F. Mechid, F. Hanni, E.H. Ali, C. Ben Mohand, J. Sibilia and C. Dahou 857

Diffuse calcifications
 S. Esseghaier, S. Moueddeb, M.V. Toinsi, F. Daoued, F. Boussema and M.H. Daghfous 859

Literature review 861



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Éditorial

Qu'y a-t-il dans un nom ? À propos des anciens et nouveaux noms de la fatigue chronique



What's in a name? New and older labels for chronic fatigue

P. Cathébras

Service de médecine interne, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 1 novembre 2016

Mots clés :

Syndrome de fatigue chronique
Encéphalomyélite myalgique
Syndrome d'intolérance systémique à l'effort
Neurasthénie
Maladies contestées
Syndromes somatiques fonctionnels
Nosologie et idéologie
Dualisme soma-psyche

Keywords:

Chronic fatigue syndrome
Myalgic encephalomyelitis
Systemic exercise intolerance disease
Neurasthenia
Contested illnesses
Functional somatic syndromes
Nosology and ideology
Mind-body dualism

« What's in a name ? . . . a rose by any other name would smell as sweet. »

William Shakespeare, *Romeo and Juliet*, acte II, scène 2

Cela pourrait commencer comme un « dossier progressif » des Examens classant nationaux informatisés (ECNi). Un homme de 58 ans, professeur d'université, consulte pour asthénie. Il signale une difficulté à se concentrer, une fatigue accrue après avoir préparé ses cours, une distractibilité, et des difficultés à faire face aux tâches quotidiennes. Il se sent également physiquement épuisé

après des efforts minimes, avec des myalgies et des courbatures. Il rapporte des sensations d'instabilité et des céphalées de tension. Il s'inquiète de sa santé physique et mentale, et se demande s'il ne pourrait pas souffrir d'une maladie neurodégénérative. Il admet être irritable, et ne plus prendre plaisir aux activités autrefois agréables. Il dort mal, se réveille parfois au milieu de la nuit, et se lève déjà fatigué. Serait proposée ensuite une question à choix multiple (QCM) qui proposerait de choisir entre les diagnostics d'hypocondrie, de syndrome de fatigue chronique (SFC), d'épisode dépressif, de *burn out*, de trouble anxieux généralisé, parmi d'autres. Il est peu probable que, parmi les diagnostics évoqués, celui de « neurasthénie » soit présent. Et pourtant, ce cas clinique est un « copier-coller » de la description d'un cas typique de neurasthénie dans la Classification internationale des maladies

Adresse e-mail : pascal.cathebras@chu-st-etienne.fr

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.10.002>

0248-8663/© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

(CIM-10) en vigueur en 2016 (code F48.0). Mais qu'est-ce qu'une « maladie » ? [1] Qu'y a-t-il en un nom ? [2] Plus encore que d'autres problèmes de santé, les syndromes de fatigue nous invitent à la réflexion sur les enjeux médicaux, psychologiques et sociaux de la dénomination des maladies.

1. Les multiples critères diagnostiques du syndrome de fatigue chronique

Le SFC est généralement défini comme un syndrome somatique fonctionnel [3,4] dont le symptôme principal est une asthénie (sensation de fatigue profonde que le repos ne gomme pas) chronique (plus de 6 mois) avec fatigabilité (survenue anormalement précoce de la sensation de fatigue à l'effort), associées à de nombreux symptômes sans explication médicale satisfaisante tels que myalgies ou arthralgies, fébricule, céphalées, malaise après l'effort, micro-polyadénopathie, douleurs pharyngées, et troubles cognitifs. Le SFC est un sujet fertile de publications (4764 items à la requête « *fatigue syndrome, chronic* [Mesh] » sur PubMed le 27/08/2016), et ce syndrome fait régulièrement l'objet de revues générales dans de grands journaux [5,6]¹. Depuis les premières publications sur le SFC dans les années 1980, des débats récurrents animent les colonnes des revues médicales : le SFC est-il une « nouvelle maladie » [7] ou la résurgence de syndromes anciens tels que « l'encéphalomyélite myalgique » ou la « neurasthénie » [8,9] ? Le SFC est-il un trouble « mental » ou « physique » [10] ?

Ces débats se poursuivent à travers la publication à intervalles réguliers de propositions de critères diagnostiques sensés lever les ambiguïtés, mais dont beaucoup paraissent avant tout refléter les présupposés et les croyances des cliniciens et des chercheurs sur les causes du syndrome. Dans notre revue générale parue dans la *Revue de Médecine Interne* il y a plus de 20 ans [11], nous discutons déjà de trois groupes de critères (américains, australiens, et britanniques) dont les soubassements théoriques différaient. La publication des critères dits de Fukuda [12], assortis de précisions sur ce que devaient signifier chacun d'entre eux, ainsi que sur la place du SFC au sein des états d'asthénie chronique, semblaient avoir permis une base crédible et relativement consensuelle pour le diagnostic et la recherche sur le syndrome. Des aménagements et une opérationnalisation de ces critères se sont néanmoins avérés nécessaires et ont été explicités dans un article important [13]. Un récent avatar de cette bataille sur les critères de diagnostic du SFC fut la publication en 2011 dans le *Journal of Internal Medicine* d'un « consensus international » sur le diagnostic d'encéphalomyélite myalgique (ME) [14]. Les auteurs justifiaient la reprise de cette ancienne dénomination (restée très populaire et très utilisée en Grande-Bretagne et dans les pays du Commonwealth) par le fait que de solides arguments se seraient accumulés pour expliquer le SFC par « une inflammation généralisée et une neuropathologie multisystémique ». Les critères visent à refléter cette physiopathologie présumée en requérant la présence de nombreux symptômes d'allure neurologique et cognitifs, de symptômes suggérant une activation immunologique ou une infection virale, et de symptômes cardiovasculaires et respiratoires supposés sous-tendre l'intolérance à l'effort des patients. La dépression et les troubles somatoformes devraient avoir été formellement exclus pour porter le diagnostic de ME, les auteurs jugeant que les études épidémiologiques, cliniques et à visée étiologique fondées sur des critères plus larges tels que ceux de Fukuda [12] sont contaminées par la confusion possible du syndrome avec

ces troubles psychiatriques². Plus récemment encore, en 2015, l'*Institute of Medicine* (IOM) américain, l'équivalent de notre Académie de médecine, a proposé une nouvelle dénomination, celle de *Systemic Exercise Intolerance Disease* (SEID) [16], que de Korwin et al. proposent de traduire, dans leur mise au point [7] par « Syndrome d'intolérance systémique à l'effort (SISE) », choisissant prudemment d'en rester au terme de « syndrome » plutôt que de « maladie » en l'absence d'étiologie univoque. Cette nouvelle dénomination s'appuie sur la prévalence élevée d'un maître-symptôme rapporté par les malades, le « *malaise post-effort* », caractérisé par le fait qu'un exercice physique ou mental, souvent minime, déclenche, après parfois un intervalle libre de quelques jours, une aggravation durable des symptômes de fatigue, douleurs, syndrome pseudo-grippal et troubles cognitifs. Elle est aussi explicitement justifiée dans le document de l'IOM [16] par la recherche d'un nom supposé moins stigmatisant que celui de « syndrome de fatigue chronique », à la demande des représentants des patients³.

Pour le lecteur intéressé par la comparaison formelle des critères diagnostiques successifs et alternatifs du SFC, plusieurs articles très documentés peuvent être consultés [17–19]. Tous concluent que ces critères sont pauvrement validés empiriquement (resterait d'ailleurs à préciser contre quels critères de référence), qu'ils sont largement inopérants pour distinguer le SFC d'autres pathologies asthéniantes, que leur diversité empêche de se faire une idée cohérente de l'épidémiologie du syndrome, et qu'aucune combinaison de critères ne permet d'identifier de population de patients homogènes, en particulier pour ce qui concerne d'éventuelles anomalies neuro-immunologiques.

2. Mise en perspective

Les remarques qui suivent n'engagent que leur auteur, qui n'a pour légitimité à les formuler que l'expérience d'un clinicien s'intéressant depuis 30 ans aux plaintes somatiques mal expliquées que l'on qualifie faute de mieux de « troubles fonctionnels », et qui a tenté de résumer la littérature sur cette problématique en se fondant sur les données factuelles et les opinions d'experts qui lui semblaient les plus cohérentes avec sa pratique clinique [20].

Le SFC est un syndrome hétérogène dans ses conditions de survenue, sa symptomatologie, son évolution et ses facteurs étiologiques [21]. Il reste à ce jour un « syndrome somatique fonctionnel » [3,4] caractérisé par une association de « symptômes médicalement inexpliqués » (SMI), concept contestable qui n'a de sens que si les mythes qui fondent la représentation de ces troubles chez les médecins et dans la population sont radicalement remis en question [22], à savoir que :

- les SMI ne sont pas nécessairement l'indice d'un trouble psychiatrique sous-jacent ;
- les SMI ne sont pas toujours persistants, invalidants et résistants au traitement ;
- les SMI ne relèvent pas de mécanismes fondamentalement différents de ceux des symptômes des maladies organiques.

² On lira avec intérêt la critique éclairée que le journal a bien voulu publier [15] de ce « consensus » ayant soigneusement évité d'inviter les chercheurs et cliniciens du SFC qui ne partageaient pas ce point de vue.

³ « Listening to the comments and testimony provided for this study, as well as examining advocacy websites and the *Voice of the Patient* report, the committee determined that the name "chronic fatigue syndrome" has done a disservice to many patients and that the name "myalgic encephalomyelitis" does not accurately describe the major features of the disease. In their place, the committee proposes "systemic exertion intolerance disease" as a name that better captures the full scope of this disorder. » [16].

¹ À quelques exceptions près toutefois : ainsi, le *New England Journal of Medicine* n'a publié aucun article sur ce sujet depuis 1989.

Une approche respectueuse de la complexité, au-delà des dichotomies symptôme organique versus symptôme fonctionnel, maladie physique versus maladie mentale, etc., devrait pousser les cliniciens à raisonner en prenant en compte des « dimensions » plutôt que des « catégories ». Ainsi, plutôt que d'essayer de distinguer non sans arbitraire le SFC de la fatigue chronique inexpliquée dans l'espoir de « trouver un zèbre parmi les chevaux » [23], ils pourraient tenir compte, pour chaque patient, des continuums dans la symptomatologie (qu'il s'agisse de fatigue, de douleur ou de tout autre symptôme, y compris de nature psychique tels qu'humeur dépressive ou anxiété centrée sur la santé), comme dans le degré d'invalidité ou d'altération de la qualité de vie [24]. La fatigue est distribuée comme une variable continue dans la population, et le SFC peut être considéré comme l'extrémité arbitrairement définie d'un continuum, caractérisant un état de fatigue très chronique et invalidant, associé à de multiples symptômes médicalement non expliqués, à une détresse psychique non spécifique, et à un biais d'attribution somatique vis-à-vis des symptômes [25].

L'hétérogénéité du SFC, commune à tous les troubles fonctionnels, va de pair avec une irréductible complexité étiologique, qui oblige à l'aborder dans une authentique perspective biopsychosociale [26]. L'effort de tenter de distinguer, dans chaque cas et pour chaque malade, les facteurs favorisants, déclenchant et d'entretien des symptômes est le minimum de sophistication clinique que l'on doive aux patients. C'est d'ailleurs ce que proposent la plupart des articles de synthèse sur le SFC [5,6]. Mais le diable se loge dans les détails : ainsi les chercheurs activistes de la causalité organique du SFC opposent-ils la perspective (bio)psychosociale de Wessely et al. [23] à la leur, qu'ils préfèrent bio(psychosociale) [27] et qui est présentée dans l'article de de Korwin et al. [7].

Il nous paraît hautement improbable, après 30 ans de multiples recherches infructueuses, que le SFC s'avère correspondre, autrement que dans une proportion limitée de cas et comme un facteur causal non exclusif, à une pathologie infectieuse, métabolique, immunologique ou neurologique spécifique. Qu'on jette simplement un regard en arrière sur les multiples hypothèses présentées comme des découvertes capitales par les tenants de l'organicités qui ont fait long feu, telles celles de la ribonucléase L de bas poids moléculaire proposée comme un marqueur diagnostique [28] ou celle de l'infection par un rétrovirus chimérique, l'XMRV [29]. La quête obsessionnelle d'une cause exclusivement biologique du SFC relève à notre sens d'une idéologie scientiste.

Il nous paraît, en revanche, hautement probable que des facteurs psychologiques et comportementaux, même s'ils ne sont envisagés que comme des facteurs d'entretien, jouent un rôle important dans la symptomatologie et l'invalidité de la plupart des patients souffrant du SFC. Il serait paradoxal qu'au moment où l'on reconnaît, nombreuses preuves à l'appui et pour ne prendre qu'un exemple, la symptomatologie dépressive même « subsyndromique » comme un facteur de risque de mortalité dans de nombreuses pathologies chroniques (en particulier cardiovasculaires) comme en population générale [30], on en vienne à nier l'implication de facteurs émotionnels et cognitifs dans un syndrome dont le symptôme principal est l'asthénie, indice majeur de souffrance psychique, qu'elle soit de nature dépressive et/ou anxieuse. On pourrait aussi arguer que la surmortalité par suicide récemment documentée dans le SFC [31] plaide, si besoin était, pour la réalité tangible de cette détresse. On dispose enfin d'interventions thérapeutiques rigoureusement évaluées plaçant pour l'efficacité des psychothérapies comportementales et cognitives (TCC) et du réentraînement à l'exercice physique [32]. Pourquoi, alors, les auteurs de l'étude la plus probante à ce jour [33] ont-ils été violemment pris à partie par les activistes de la ME dans les colonnes de la *Lancet* [2,15] ?

Probablement parce que dans cet affrontement se met en scène l'irréductible dualisme cartésien du corps et de l'esprit. Non seulement un symptôme physique est considéré comme plus « réel »

s'il relève d'une altération organique que s'il est « inexpliqué » ou d'origine psychique, mais au symptôme suspecté d'être de cause psychologique est attaché un jugement moral de responsabilité, sinon de culpabilité. Cette valence morale du dualisme est partagée par la société occidentale toute entière et touche jusqu'aux spécialistes du psychisme [34]. Comment s'étonner dans ces conditions que la personne qui souffre de symptômes pénibles qu'elle ressent dans son corps, et sur lesquels elle ne semble avoir aucun contrôle, cherche à l'attribuer à une maladie physique, dont nul ne pourrait l'accuser d'être responsable ? Comment ne pas préférer un statut de victime à celui de coupable présumé ? Un symptôme « médicalement inexpliqué » réfractaire est une triple cause de souffrance : celle du symptôme, celle de l'incertitude sur ses causes, et celle de l'absence de légitimité médicale. Dans certains cas, cette quête de légitimité peut paraître prendre le pas sur la recherche d'un soulagement. Et comment pourrait-on aller mieux si l'on doit prouver qu'on est malade [35] ? Cette problématique contribue à construire des situations bloquées, marquées par une relation soignant-soigné conflictuelle et iatrogène.

Les sciences sociales (anthropologie, sociologie, histoire, etc.) se sont penchées sur les troubles fonctionnels, en adoptant le plus souvent (c'est leur rôle et leur force) la perspective des malades⁴. Il ressort constamment de ces études un vécu douloureux d'incompréhension et de suspicion de la part de l'institution biomédicale, qui sous-estime leur souffrance et la pénibilité de leurs symptômes, et qui rechigne à leur accorder le statut de malades auquel ils estiment logiquement avoir droit [37,38]. Les titres de certains articles, reprenant le verbatim des enquêtés, insistent sur leur demande de « permission d'être malades » [38] et leur refus d'être catalogués comme malades mentaux [39]. La sociologie des « maladies contestées » étudie également la constitution des associations de malades et leur positionnement comme groupe de pression auprès des institutions de santé [40]. S'il n'est pas question de discuter ici la légitimité de cette prise de responsabilité et de pouvoir par les patients eux-mêmes, caractéristique de la modernité (reflétant tout à la fois l'importance prise par la santé, le développement d'un rapport utilitariste à la médecine, le déclin de l'autorité de la profession médicale, la contestation des savoirs et des jugements médicaux, et le rejet du paternalisme ancien au profit des approches participatives), il faut cependant en pointer certains effets paradoxaux dans le champ des troubles fonctionnels. Adhérant tout autant, voire davantage (par réaction à la psychologisation qu'elles refusent) au dualisme cartésien que l'institution médicale, et attachées à rendre plus « réelle » la souffrance des patients aux yeux de la société civile⁵, ces associations adoptent souvent des positions caricaturalement favorables à la causalité biologique des troubles, classant les chercheurs en « bons » ou « méchants » en fonction de leur adhésion à ces hypothèses, quitte à contester les résultats des essais thérapeutiques prouvant l'intérêt de techniques psychologiques ou comportementales [2,15], et à produire des recommandations de soins en conflit frontal avec celles des « experts », au risque de priver les malades de thérapies sinon parfaitement efficaces, au moins réellement utiles [41]. Et les malades sont poussés à adopter une posture victimaire qui les condamne à refuser les solutions qui leur permettraient pourtant d'acquiescer un début de contrôle sur leurs symptômes [42].

C'est ici qu'intervient l'étiquette diagnostique, qui peut véhiculer de façon plus ou moins explicite la représentation d'une « vraie » maladie, une pathologie dont on serait la victime et en aucun cas

⁴ Toutefois la sociologie qui s'est en effet d'abord intéressée à la maladie vécue (*illness*) commence à tourner son regard vers la maladie définie du point de vue biomédical (*disease*) [36].

⁵ « But you don't look sick ! The invisible pain of fibromyalgia » (slogan du « Fibromyalgia awareness day »).

le responsable, ou à l'inverse, suggérer la complaisance du malade ou jeter le doute sur sa santé mentale. Le diagnostic qu'on imaginerait obsolète « d'encéphalomyélite myalgique » auquel tiennent tant certaines associations sous-entend un mécanisme neuronal et inflammatoire (encore très hypothétique, et en tout cas extrêmement subtil), et les critères du « consensus international » de 2011 [14] sont des symptômes habilement rebaptisés pour appuyer cette thèse : *post-exertional neuroimmune exhaustion* pour fatigabilité ; *cardiovascular impairment of energy production* pour sensations lipothymiques [15]. Le terme de « syndrome d'intolérance systémique à l'effort » [7,16] paraît à première vue plus neutre, mais, même si des commentateurs le jugent avant tout plus « politiquement correct »⁶, il ne trouve pas pour autant grâce aux yeux de certains activistes [43]. On comprend dans ces conditions que la dénomination d'une maladie ou d'un syndrome ne vise pas seulement à tenter de se repérer à un moment donné de la navigation médicale sur une mer mal cartographiée, mais que c'est aussi un acte politique, et que la nosologie peut refléter une idéologie, au sens de l'idéologie scientifique comme la concevait Canguilhem, une « croyance qui louche du côté d'une science déjà instituée, dont elle reconnaît le prestige et dont elle cherche à imiter le style » [44].

Nommer une maladie, faire un diagnostic, c'est réduire l'incertitude, approcher le pronostic, ébaucher l'espoir d'une solution, permettre la classification, la recherche et la transmission des connaissances. Ce peut être aussi transformer radicalement l'expérience des malades. Sur un sujet bien différent de celui des troubles fonctionnels (il traite du diagnostic génétique précoce de la chorée de Huntington), la philosophe Katrin Solhdu rappelle que « les diagnostics médicaux transforment la personne qu'ils concernent, scindant sa vie en un avant et un après. Il révèlent de manière dramatique l'enchevêtrement impitoyable de la vie biologique de l'organisme (zôè) et de la vie tout court (bios) » [45]. Dans le cas des SMI, le diagnostic est moins imposé par la violence médicale que construit et négocié dans la relation entre le malade et le médecin, ou plutôt entre la société et l'institution médicale, qui, malgré sa mise en question comme autorité scientifique et morale, et ses conflits internes, joue toujours un rôle déterminant dans la légitimation de la plainte qui lui est adressée⁷. En véhiculant des attributions causales, en tendant à « somatiser » ou à « psychologiser », la souffrance, à la banaliser ou à la magnifier, les étiquettes diagnostiques des syndromes de fatigue (du SFC/ME au *burn out*) ont aussi un impact pronostique [46,47], comme l'avait déjà noté Ferenczi à propos de la neurasthénie il y a plus de cent ans⁸.

3. Conclusion

Le débat sans fin sur les symptômes médicalement inexpliqués et les dénominations à leur appliquer montre la difficulté de la médecine à penser la complexité, son incapacité à dépasser le dualisme *soma/psyche* et son corrélat moral, son horreur du subjectif et son obsession d'objectivisation, sa grande naïveté épistémologique, et son ignorance des idéologies à l'œuvre dans l'invention des catégories diagnostiques. Le cas de la fatigue chronique en est un bon exemple. Il nous confirme que « les mots précis et faux, mal posés sur le monde, nous font monter le sang à la tête » [49].

⁶ « *Political correctness gone mad* » pour un médecin de famille américain intervenant dans un forum de son association professionnelle le 17 mars 2015. <http://www.aafp.org/news/health-of-the-public/20150302newchronicfatigue.html>.

⁷ Dieudonné M. Comment les symptômes médicalement inexpliqués sont devenus médicalement inexplicables ? Manuscrit soumis.

⁸ « Il ne faut pas croire que l'étiquette est secondaire ! Son effet suggestif s'étend au médecin et au malade, aussi bien qu'au traitement, et de cette manière il contribue à l'amélioration ou à l'aggravation de la maladie. » [48].

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Remerciements chaleureux à Maël Dieudonné, qui m'aide à affiner mon regard sociologique sur les symptômes médicalement inexpliqués et les syndromes fonctionnels contestés.

Références

- [1] Cathébras P. Qu'est-ce qu'une « maladie » ? *Rev Med Interne* 1997;18:809–13.
- [2] What's in a name? Systemic exertion intolerance disease. *Lancet* 2015;385:663.
- [3] Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med* 1999;130:910–21.
- [4] Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet* 2007;369:946–55.
- [5] Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 2003;160:221–36.
- [6] Prins JB, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006;367:346–55.
- [7] de Korwin JD, Chiche L, Banovic I, Ghali A, Delliaux S, Authier FJ, et al. Le syndrome de fatigue chronique : une nouvelle maladie ? *Rev Med Interne* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.003>.
- [8] Wessely S. Old wine in new bottles: neurasthenia and « ME ». *Psychol Med* 1990;20:35–53.
- [9] Cathébras P. Du « burn out » au « syndrome des yuppies » : deux avatars modernes de la fatigue. *Sci Soc Sante* 1991;9:65–94.
- [10] Sykes G, Kendell RE, Fulford KWM, White PD. Physical or mental? A perspective on chronic fatigue syndrome. *Adv Psychiatr Treat* 2002;8:351–65.
- [11] Cathébras P, Bouchou K, Charmion S, Rousset H. Le syndrome de fatigue chronique : une revue critique. *Rev Med Interne* 1993;14:233–42.
- [12] Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994;121:953–9.
- [13] Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, et al. Chronic fatigue syndrome: a clinical empirical approach to its definition and study. *BMC Medicine* 2005;3:19.
- [14] Carruthers BM, van de Sande MI, de Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med* 2011;270:327–38.
- [15] van der Meer JWM, Loyd AR. A controversial consensus: comment on article by Broderick et al. *J Intern Med* 2011;271:29–31.
- [16] IOM (Institute of Medicine). Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. Washington, DC: The National Academies Press; 2015 <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2015/ME-CFS.aspx>.
- [17] Christley Y, Duffy T, Martin CR. A review of the definitional criteria for chronic fatigue syndrome. *J Eval Clin Pract* 2012;18:25–31.
- [18] Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e003973.
- [19] Haney E, Smith ME, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnostic methods for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review for a National Institute of Health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:834–40.
- [20] Cathébras P. Troubles fonctionnels et somatisation. Comment aborder les symptômes médicalement inexpliqués. Paris: Masson; 2006.
- [21] Wilson A, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, Wakefield D, Parker G, Straus SE, et al. What is chronic fatigue syndrome? Heterogeneity within an international multicentre study. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:520–7.
- [22] Creed F. Exploding myths about medically unexplained symptoms. *J Psychosom Res* 2016;85:91–3.
- [23] Harvey SB, Wessely S. Chronic fatigue syndrome: identifying zebras amongst the horses. *BMC Med* 2009;7:58.
- [24] van de Putte EM, Engelbert RH, Kuis W, Kimpen JL, Uiterwaal CS. How fatigue is related to other somatic symptoms. *Arch Dis Child* 2006;91:824–7.
- [25] Cathébras P, Bouchou K, Cartry O, Rousset H. Épidémiologie de la fatigue—conséquences sur la définition du syndrome de fatigue chronique. *Sem Hop Paris* 1995;71:111–8.
- [26] Berquin A. Le modèle biopsychosocial : beaucoup plus qu'un supplément d'empathie. *Rev Med Suisse* 2010;6:1511–3.
- [27] Maes M, Twisk FN. Chronic fatigue syndrome: Harvey and Wessely's (bio)psychosocial model versus a bio(psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways. *BMC Med* 2010;15:35.
- [28] De Meirleir K, Biásbal C, Campine I, De Becker P, Salehzada T, Demette E, et al. A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000;108:99–105.
- [29] Groom HC, Bishop KN. The tale of xenotropic murine leukemia virus-related virus. *J Gen Virol* 2012;93:915–24.

- [30] Cuijpers P, Vogelzangs SN, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Differential mortality rates in major and subthreshold depression: meta-analysis of studies that measured both. *Br J Psychiatry* 2013;202:22–7.
- [31] Roberts E, Wessely S, Chalder T, Chang CK, Hotopf M. Mortality of people with chronic fatigue syndrome: a retrospective cohort study in England and Wales from the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre Clinical Record Interactive Search Register. *Lancet* 2016;387:1638–43.
- [32] Castell BD, Kazantzis N, Moss-Morris RE. Cognitive behavioural therapy and graded exercise for chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Clin Psychol Sci Pract* 2011;18:311–24.
- [33] White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011;377:823–36.
- [34] Miresco MJ, Kirmayer LJ. The persistence of mind-brain dualism in psychiatric reasoning about clinical scenarios. *Am J Psychiatry* 2006;163:913–8.
- [35] Hadler NM. If you have to prove you are ill, you can't get well. The object lesson of fibromyalgia. *Spine* 1996;21:2397–400.
- [36] Timmermans S, Haas S. Towards a sociology of disease. *Sociol Health Illn* 2008;30:659–76.
- [37] Dumit J. Illnesses you have to fight to get: facts as forces in uncertain, emergent illnesses. *Soc Sci Med* 2006;62:577–90.
- [38] Nettleton S. « I just want permission to be ill »: towards a sociology of medically unexplained symptoms. *Soc Sci Med* 2006;62:1167–78.
- [39] Moore LR. « But we're not hypochondriacs »: the changing shape of gluten-free dieting and the contested illness experience. *Soc Sci Med* 2014;105:76–83.
- [40] Lorient M. Faire exister une maladie controversée : les associations de malades du syndrome de fatigue chronique et Internet. *Sci Soc Sante* 2003;21:5–33.
- [41] Smith C, Wessely S. Unity or opposites? Chronic fatigue syndrome and the challenge of divergent perspectives in guideline development. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:214–9.
- [42] Mallet M, King E, White PD. A UK based review of recommendations regarding the management of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2016;88:33–5.
- [43] Twisk FN. A critical analysis of the proposal of the Institute of Medicine to replace myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome by a new diagnostic entity called systemic exertion intolerance disease. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1333–47.
- [44] Canguilhem G. *Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie*. Paris: Vrin; 1977. p. 44 [144 p].
- [45] Solhdu K. *L'épreuve du savoir. Propositions pour une écologie du diagnostic*. Paris: Dingdingdong/Les Presses du réel; 2015. p. 7 [224 p.].
- [46] Huibers MJ, Beurskens AJ, Prins JB, Kant IJ, Bazelmans E, Van Schayck CP, et al. Fatigue, burnout, and chronic fatigue among employees on sick leave: do attributions make the difference? *Occup Environ Med* 2003;69(Suppl. 1):i26–31.
- [47] Hamilton WT, Gallagher AM, Thomas JM, White PD. The prognosis of different fatigue diagnostic labels: a longitudinal survey. *Fam Pract* 2005;22:383–8.
- [48] Ferenczi S. *De la neurasthénie* (1905). *Synapse* 1987;35:40–7.
- [49] Ferney A. *Les autres*. Arles: Actes Sud; 2006. p. 107 [532 p.].



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Article original

Analyse des motivations du choix des antirétroviraux (ARV) prescrits chez des patients infectés par le VIH (PVVIH) naïfs



Choice of initial regimen for antiretroviral-naïve HIV patients: Analysis of motivation

E. Rouveix^{a,*}, E. Mortier^b, A. Beauchet^a, C. Dupont^a, J. Gerbe^{c,g}, V. Daneluzzi^c, P. Brazille^d, H. Berthe^e, D. Zucman^f, P. Genet^g, A.-M. Simonpoli^b, P. de Truchis^e, et le groupe recherche du COREVIH Île-de-France (IDF) Ouest

^a CHU Ambroise-Paré, AP-HP, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne, France

^b CHU Louis-Mourier, AP-HP, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes, France

^c Centre hospitalier Max-Fourestier, 403, avenue de la République, 92000 Nanterre, France

^d CHI de St-Germain-en-Laye, 20, rue Armagis, 78100 St-Germain-en-Laye, France

^e CHU Raymond-Poincaré, AP-HP, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

^f CMC Foch, 40, rue Worth, 92151 Suresnes, France

^g Centre hospitalier Victor-Dupouy, 69, rue du Lieutenant-Colonel-Prud'homme, 95107 Argenteuil, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 29 juin 2016

Mots clés :

Primo-prescription

VIH

Antirétroviraux

Patients naïfs

Recommandations

RÉSUMÉ

Objectifs. – Pour les patients vivant avec le VIH (PVVIH) naïfs, de nombreux schémas d'associations d'antirétroviraux (ARV) peuvent être utilisés et bien souvent ce choix reste subjectif. L'objectif de ce travail est d'évaluer les facteurs associés au choix des molécules en primo-prescriptions d'ARV.

Patients et méthodes. – Du 01/01 au 30/10/2014, toutes les primo-prescriptions d'ARV ont été analysées (données patients et données prescripteurs), puis réévaluées par un groupe de praticiens « relecteurs ».

Résultats. – Trente-quatre prescripteurs (dans 11 centres) ont inclus 132 patients : 71 H, migrants : 57 %, homosexuels : 21 %, CD4 < 200/mm³ : 26 %, charge virale VIH > 100 000 cp/mL : 33 %. Les schémas prescrits ont été : INRT/IP (43 %), INRT/INRT (29,5 %), INRT/anti-intégrase (23 %). Le choix était conforme aux recommandations dans 75 % des cas. Ni les facteurs de risque, ni l'origine des patients, ni le taux de CD4 n'ont influencé le choix du 3^e agent. En revanche, ce choix était influencé par l'activité professionnelle ($p=0,007$), un désir de grossesse ($p=0,07$), une grossesse ($p=0,001$), la primo-infection ($p=0,049$) et le niveau de charge virale ($p=0,02$). Ni l'âge, ni l'ancienneté dans la prise en charge des PVVIH, ni la taille de la file active de chaque prescripteur n'a influé le choix des ARV. La non-conformité était principalement le fait de l'utilisation des anti-intégrases ($p<0,0001$), non encore recommandées en 2013.

Conclusions. – La prescription d'ARV chez les patients naïfs respecte globalement les recommandations. Les facteurs influençant les choix sont essentiellement liés à l'existence d'une primo-infection, aux particularités de la procréation, et au niveau de charge virale. Les 25 % de prescriptions non conformes aux recommandations témoignent de l'intérêt des praticiens pour les classes thérapeutiques mieux tolérées.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS.

Tous droits réservés.

ABSTRACT

Objective. – Several therapeutic combination antiretroviral therapy regimen are available for initial treatment in naïve HIV infected patients. The choice of a particular regimen remains often subjective. The aim of this study was to determine factors associated with the choice of molecules in initial ARV prescriptions.

Methods. – From 01/01 to 30/10/2014, every initial cART prescription was analyzed regarding patients and physicians characteristics. Then, prescriptions were evaluated by an independent committee of ART prescribers.

Keywords:

Initial prescriptions

HIV infection

Antiretroviral agents

Naïve infected patients

Recommendations

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : elisabeth.rouveix@aphp.fr (E. Rouveix).

Results. – One hundred and thirty two consecutive initial prescriptions by 34 physicians of 11 medical centers were included: 71 M, migrants: 57 %, MSM: 21 %, CD4 < 200/mm³: 26 %, HIV RNA > 100 000 cp/mL (33 %). cART regimen were: NRTI/PI (43 %), NRTI/NNRTI (29.5 %), NRTI/integrase inhibitor (23 %). 75 % of initial cART regimen were consistent with expert guidelines recommendations. The choice of initial cART was not influenced by the type of HIV contamination risk group, patient's geographic origin, CD4 levels. In contrast, working or not ($P=0.007$), pregnancy wish ($P=0.07$), pregnancy ($P=0.001$), HIV RNA levels ($P=0.02$) and HIV primary infection ($P=0.049$) influenced the initial choice. Neither physician's age, nor physician's experience influenced this choice. The prescription's non accordance to 2013 French guidelines was mainly related to integrase inhibitor utilisation ($P=0.0001$).

Conclusion. – Overall, cART initial choice is mostly consistent with guidelines. Primary HIV infection, procreation features and high viral load are the main factors influencing this choice. New regimen with better tolerability is prescribed even if it is not yet included in the guidelines.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Pour les patients infectés par le VIH naïfs de traitement anti-rétroviral (ARV), le rapport des recommandations du groupe d'experts sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) paru en 2013 indiquait, en « choix préférentiels », 6 schémas de trithérapie et en « choix possibles » 7 autres combinaisons [1,2]. Les éléments pris en compte par le groupe d'experts pour établir les schémas recommandés de manière préférentielle, sont l'efficacité et la tolérance, la simplicité d'administration et le coût des traitements.

À efficacité égale, le choix des molécules peut être guidé par l'existence de contre-indications à l'utilisation de l'une ou l'autre des molécules. Une préférence énoncée par le patient pour une galénique (ex : mono-prise, mono-pilule) ou la conviction du médecin peut également orienter le choix. Bien souvent, ce choix reste subjectif, voire guidé par d'éventuels liens entre prescripteurs et industrie pharmaceutique. L'objectif de ce travail a été d'évaluer les facteurs associés au choix des ARV en primo-prescription chez les PVVIH.

2. Patients et méthodes

Du 01/01 au 30/10/2014, tous les PVVIH recevant un traitement ARV de première ligne dans les hôpitaux du COREVIH Île-de-France-Ouest ont été inclus de façon prospective. Les patients ont donné leur accord à l'utilisation de leurs données anonymes recueillies dans le DOMEVIH.

Pour chaque patient, à l'aide d'un questionnaire standardisé, ont été recueillis des données démographiques, le mode de vie, les prises médicamenteuses associées, l'ancienneté de l'infection VIH, ses caractéristiques, le stade de prise en charge, l'existence de co-infections et de pathologies associées, et enfin les souhaits exprimés par le patient quant au type de traitement prescrit (souhaits recueillis après explications données par le médecin quant aux différents types de traitements envisageables dans son cas).

Par ailleurs, pour chacun des prescripteurs, à l'aide d'un questionnaire standardisé, ont été précisés l'âge, le statut professionnel, l'ancienneté dans la prise en charge du VIH, l'implication dans la vie du COREVIH et au comité des antiviraux, et les liens éventuels avec l'industrie pharmaceutique.

Chaque prescription a été ensuite réévaluée par un groupe de médecins « relecteurs ». Le groupe était constitué de 6 médecins infectiologues ou internistes du COREVIH ayant une expérience dans la prise en charge du VIH. Toutes les caractéristiques du patient recueillies à l'aide du questionnaire, étaient mises à disposition des relecteurs ainsi que la prescription réalisée, mais le nom du prescripteur restait secret.

Pour chacune des prescriptions, tenant compte des caractéristiques des patients, le groupe a relevé les choix thérapeutiques possibles en s'appuyant sur le rapport des recommandations d'experts [1].

Les propositions de traitement émises par le groupe de médecins « relecteurs » ont été comparées aux prescriptions effectivement réalisées.

3. Analyses statistiques

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne \pm 1 écart-type et médiane ; les données qualitatives en effectif et pourcentage. Les effectifs ont été comparés à l'aide du test du χ^2 ou un test exact de Fisher.

Les comparaisons de moyennes ont été effectuées en utilisant le test *t* de Student.

Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R version 3.0.2.

4. Résultats

Onze centres hospitaliers du COREVIH Île-de-France-Ouest (cf. Annexe 1) ont inclus de 3 à 29 patients chacun (12 ± 8 , médiane = 12).

4.1. Les patients

Cent trente-deux patients ont été inclus dont les caractéristiques sont données dans le Tableau 1 : il s'agissait de 71 hommes, 59 femmes et 2 transgenres (H \rightarrow F), d'âge moyen $40 \pm 13,3$ ans. Les CD4 étaient < 200/mm³ chez 34 patients (26 %). Cette immunodépression était constatée chez 32 % (26/82) des patients traités dans un délai inférieur à 3 mois depuis le dépistage et chez 17 (8/46) des patients traités plus de 3 mois après le dépistage ($p=0,11$, ns). La charge virale (CV) VIH était > 100 000 copies/mL chez 43 patients (33 %). Au moment de l'initiation du traitement ARV, 13 patients (10 %) avaient une infection opportuniste en cours du traitement, 13 (10 %) étaient en primo-infection par le VIH, et 14 femmes (11 % des patients et 20 % des femmes) étaient enceintes. La sérologie VHC et l'Ag HBS étaient positifs respectivement chez 16/132 (12 %) et 12/132 (9 %) patients. Le résultat de la recherche de HLA B5701 n'était pas disponible au moment de la primo-prescription dans 60 cas (45 %) et était positif 4 fois lorsqu'il était disponible (5,5 %).

Tableau 1
Caractéristiques des patients à l'inclusion.

	n (132)	%
Sexe		
Femme	59	45
Homme	71	54
Transgenre (M -> F)	2	1
Pays de naissance		
France	61	43
Afrique subsaharienne	53	40
Amérique du Sud	6	5
Europe	3	2
Autre	9	7
Sexualité HSH		
Oui	28	21
Non	104	79
HLAB57		
Négatif	68	52
Positif	4	3
Non disponible à j0	60	45
CD4/mm³		
< 200	34	26
200–350	31	24
350–500	28	11
> 500	37	29
Charge virale VIH (copies/mL)		
< 10 000	37	29
10 000–100 000	50	38
> 100 000	43	33
Ac anti-VHC		
Positif	16	12
Négatif	112	85
Inconnu	4	3
Ag HbS		
Positif	12	9
Négatif	117	89
Inconnu	3	2

Cinquante-sept pour cent des patients (71/132) étaient des migrants et 24/71 (33 %) des migrants n'avaient pas d'assurance maladie à l'inclusion.

Quatre-vingt-quatre patients (63 %) étaient en activité professionnelle, 54/132 (41 %) vivaient seuls. La consommation de tabac concernait 18 % des patients. Dix patients (8 %) consommaient des substances psychoactives et 3 étaient sous traitement opiacé substitutif. Quinze patients (11 %) avaient un syndrome dépressif notable, 21 (16 %) un suivi psychologique.

Le délai moyen entre le diagnostic d'infection VIH et la mise sous traitement était de 20 ± 47 mois (médiane = 1,5 mois). Les dossiers de 42/132 (32 %) des primo-prescriptions ont été discutés dans les comités des antiviraux de chacun des établissements. La demande pour un traitement en mono-prise était exprimée par le patient dans 34 % des cas et, dans 20 % des cas, le patient souhaitait un traitement à base d'un comprimé unique quotidien. Dix-sept pour cent des patients exprimaient la crainte des effets secondaires des traitements, en particulier de la lipodystrophie.

Tableau 2
Schémas thérapeutiques prescrits.

	n (132)	%
INRT-anti-intégrase	31	23
INRT-INNRT	39	30
INRT-IP	57	43
Autres combinaisons	5	4

INRT : inhibiteur nucléoside(tique) de la *reverse transcriptase* ; INNRT : inhibiteur non nucléosidique de la *reverse transcriptase* ; IP : inhibiteur de protéase.

Tableau 3
Différentes molécules utilisées dans les schémas prescrits.

Classe thérapeutique	Détail des molécules	n
Inhibiteur nucléoside(tique) de la <i>reverse transcriptase</i> (n = 132)	TDF + 3TC	119
	ABC + 3TC	9
	AZT + 3TC	4
Inhibiteur non nucléosidique de la <i>reverse transcriptase</i> (n = 39)	Rilpivirine	33
	Efavirenz	6
Inhibiteur de protéase (n = 61)	Darunavir	44
	Atazanavir	12
	Lopinavir	5
Anti-intégrases (n = 32)	Elvitégravir	16
	Raltégravir	15
	Dolutégravir	1

Les schémas prescrits étaient (Tableau 2) : inhibiteurs nucléoside(tiques) de la *reverse transcriptase* (INRT) associés à un inhibiteur de la protéase (IP) [INRT/IP] : 43 %, INRT associés à un inhibiteur non nucléosidique de la *reverse transcriptase* (INRT/INNRT) : 30 %, INRT associés à une anti-intégrase : 23 %. Quatre-vingt-deux pour cent (108/132) des traitements sont prescrits en 1 prise par jour et 40 % (52/132) sont à base d'un seul comprimé par jour. Les différentes molécules utilisées dans les associations d'ARV sont listées dans le Tableau 3. Soixante et un patients, soit 47 %, ont eu un suivi en éducation thérapeutique.

4.2. Les prescripteurs

Les prescripteurs étaient au nombre de 34 (en moyenne 3 dans chaque centre : de 1 à 6 par centre), âgés en moyenne de $47 \pm 8,6$ ans, praticiens hospitaliers dans 70 % des cas (24/34). L'ancienneté des prescripteurs dans la prise en charge de PVVIH était en moyenne de 16 ± 9 ans. La file active des prescripteurs était > 100 patients pour 21 d'entre eux (62 %). Quatre-vingt-huit pour cent d'entre eux recevaient la visite de délégués médicaux de l'industrie pharmaceutique, 15 % participaient à des protocoles financés par l'industrie et 15 % (5/34) recevaient des indemnités de l'industrie en compensation de prestations. Quatre-vingt-dix-sept pour cent participaient à des congrès médicaux et 85 % aux comités des antiviraux du COREVIH.

4.3. Évaluation des schémas thérapeutiques possibles par le groupe de médecins relecteurs

Quatre-vingt-cinq des 132 patients (64 %) avaient au moins une contre-indication à un schéma thérapeutique et/ou des éléments guidant le choix pour un schéma thérapeutique préférentiel (Tableau 4).

Tableau 4
Principales situations orientant vers un choix thérapeutique préférentiel ou contre-indiquant une classe thérapeutique ou une molécule.

	n	%
HLAB57 + ou inconnu	64	48
Charge virale > 100 000 ^a	43	33
Absence de génotype ou présences de mutation	25	19
Primo-infection-VIH	13	10
Grossesse	14	10
Ag HbS+	12	9

^a Dont 7 primo-infection.

Le nombre de schémas thérapeutiques utilisables, compte tenu des données précédentes des patients, a été estimé par le groupe des relecteurs à 3,8 en moyenne (de 1 à 7 possibilités).

Le choix du prescripteur était conforme aux recommandations du rapport d'experts dans 75 % des cas et identique aux propositions du groupe de relecteurs en termes de classe thérapeutique dans 74 % des cas. Les discordances constatées pour les 33 prescriptions non conformes sont le fait de la prescription d'anti-intégrase par le prescripteur dans 70 % des cas (23/33), cette classe ne figurant pas dans les choix préférentiels du rapport au moment de l'étude. Le taux de conformité des prescriptions était plus élevé pour les prescripteurs ayant une file active élevée >100 patients ($p=0,06$).

En analyse univariée, le choix de la troisième molécule (IP, INN, anti-intégrase) associée à deux INRT n'était influencé ni par l'origine géographique des patients, ni par l'existence de co-infections HBV/HCV, ni par le taux de CD4. En revanche, ce choix était influencé par le sexe des patients : les femmes étaient plus souvent traitées par les IP que les hommes ($p=0,03$), l'activité professionnelle des patients : les IP et les anti-intégrases étaient plus souvent prescrits chez les personnes sans activité professionnelle ($p=0,007$), par le désir de procréation qui fait moins souvent prescrire des INNRT ($p=0,07$) et/ou par une grossesse en cours : les femmes reçoivent alors plus d'IP et « autres combinaisons » ($p=0,001$), par le fait d'être au stade de primo-infection au cours de laquelle sont plus souvent prescrits « autres combinaisons » ($p=0,049$) et enfin par le niveau de copies virales (CV) : une CV > 100 000 copies/mL fait plus souvent prescrire une IP ($p=0,02$).

Par ailleurs, mais de façon non statistiquement significative, il est plus souvent prescrit une anti-intégrase chez les femmes d'origine africaine que chez les autres femmes et plus de INNRT chez les homosexuels (HSH) que dans les autres populations.

Ni l'âge du prescripteur, ni l'ancienneté dans la prise en charge des PVVIH, ni l'importance de sa file active, ni l'existence ou non de liens avec l'industrie pharmaceutique, n'influencent le choix des molécules.

5. Discussion

L'enquête a eu lieu en 2014 et les recommandations du rapport d'experts étaient alors celles de 2013 qui préconisaient de débiter un traitement antirétroviral précocement tant dans l'intérêt individuel (diminution de la morbi-mortalité) que collectif (prévention de la transmission du VIH) [2]. La parution de l'actualisation des recommandations au 1^{er} novembre 2014 modifiant certaines stratégies thérapeutiques de 1^{ère} ligne a conduit à un arrêt de l'étude qui devait se terminer au 31 décembre 2014 [3].

Dans notre étude, la population des patients nouvellement traités dans les hôpitaux du COREVIH Île-de-France-Ouest est majoritairement représentée par des personnes migrantes (57 %) dont près d'un tiers n'a pas accès à une couverture sociale lors de la première prise en charge.

Le délai de mise au traitement antirétroviral après le dépistage est rapide puisque le délai médian est seulement de 1,5 mois, même si la primo-prescription d'ARV dans notre étude a concerné quelques patients diagnostiqués depuis plus de 10 ans (ce qui explique l'écart de la médiane et de la moyenne de mise au traitement). Plus d'un quart des patients (26 %) est traité à un stade avancé ($CD4 < 200/mm^3$) de la maladie (31 % des patients nouvellement diagnostiqués), corollaire d'un dépistage encore trop tardif, comme cela est le cas dans la surveillance nationale des dépistages VIH où, en 2013, 25 % des diagnostics d'infection VIH étaient faits à un stade tardif [4].

Le groupe d'experts recommandait en 2013 pour le premier traitement antirétroviral de recourir préférentiellement à une trithérapie comportant 2 INRT + 1 INNRT ou 1 IP boostée par le

ritonavir [1]. La classe des anti-intégrases ne figurait pas dans les choix préférentiels des troisièmes agents, principalement en raison du coût élevé de cette classe d'antirétroviraux. À la lecture faite par le groupe des médecins relecteurs, on constate que les prescriptions étaient conformes aux recommandations dans trois quarts des cas. En particulier, la notion de procréation chez les femmes fait prescrire les molécules classiquement recommandées. La non-conformité était le plus souvent liée à l'utilisation des anti-intégrases comme 3^e agent, non recommandées en 2013 principalement pour des raisons économiques. Cette position avait d'ailleurs été critiquée par certains auteurs [5]. Le groupe d'experts avait répondu à ces critiques en réaffirmant sa position, à savoir que le critère médico-économique était un des critères de choix à prendre en compte, en particulier dans une période de difficultés économiques nationales, également pour s'assurer du maintien du remboursement par l'assurance maladie alors même que le nombre de patients sous traitement allait augmenter [6]. Aussi, dans notre étude, les prescripteurs ont utilisé les anti-intégrases sur des arguments d'efficacité et de bonne tolérance qui existaient alors [7–12], et qui ont été confirmés ultérieurement, et ont ainsi anticipé les recommandations de 2014 qui plaçaient les anti-intégrases en choix prioritaire possible de primo-prescription au même titre que les IP et les INNRT [3].

Dans les limites de notre étude (effectif limité, items relevés dans les questionnaires succincts empêchant d'analyser de façon exhaustive les facteurs liés à la prescription, analyse statistique univariée, caractère subjectif des réponses), certaines caractéristiques des prescriptions peuvent néanmoins être discutées.

Les prescripteurs privilégient les mono-prises dans la grande majorité des cas. En revanche la prescription de formulations combinées en 1 cp/j, qui serait pour certains un facteur de bonne observance n'est réalisée que seulement dans 40 % des cas [13]. Notre étude s'intéresse à la prescription initiale des antirétroviraux et montre que, en 2014 dans notre COREVIH, les schémas avec une anti protéase restent les plus fréquents (43 %). Il est possible que ce type de combinaisons, qui n'existent pas en forme combinée, soient cependant remplacées rapidement, après obtention de l'indélectabilité de la charge virale VIH, au profit d'une combinaison avec galénique allégée.

Le choix de schémas des traitements antirétroviraux ne peut se faire sur des critères d'efficacité, laquelle est à peu près similaire quelles que soient les associations actuelles recommandées. Il fut un temps où les combinaisons en mono-prises INRT + INNRT étaient peut-être privilégiées par rapport aux IP, en raison de leur meilleure tolérance et simplicité de prise. Cela dit, l'arrivée des nouvelles générations d'IP mieux tolérées, telles le darunavir et l'atazanavir, avec une pharmacocinétique autorisant une seule prise quotidienne a modifié la donne, ce d'autant que la barrière génétique des IP est meilleure [14,15].

Ainsi, compte tenu des caractéristiques des patients, les prescripteurs avaient en moyenne près de 4 possibilités de choix de traitement, ce qui laisse obligatoirement une part de subjectivité. Il n'a pas été mis en évidence de différence du choix de la prescription initiale en fonction des caractéristiques des prescripteurs, tant leur ancienneté, l'importance de leur file active ou leurs liens avec l'industrie pharmaceutique.

La restriction d'utilisation d'un INNRT si la charge virale VIH est > 5 log ne concerne que la rilpivirine [16]. Pourtant dans notre étude, on constate que si la CV est élevée, les prescripteurs utilisent plus volontiers une combinaison avec IP.

Les recommandations concernant la primo-infection en 2013 étaient de traiter dès que possible par une trithérapie avec IP. On constate ici que les primo-infections ont souvent bénéficié d'un traitement « atypique », intensifié (INRT/IP et anti-intégrase). Cela est probablement le fait de l'influence de plusieurs essais en cours à l'époque (dont l'essai ANRS OPTIPRIM, [17,18] dont les résultats

ont finalement montré qu'il n'y avait pas de bénéfice à optimiser les traitements en période de primo-infection.

La co-infection VIH/VHB est une situation particulière qui incite à traiter systématiquement l'infection VIH quels que soient les autres paramètres individuels. Cette situation incite également à utiliser 2 INRT ayant une activité sur le VHB [19]. Dans notre étude, la présence d'une hépatopathie virale B n'influaient pas sur le choix du 3ème agent thérapeutique.

Les personnes sans activité professionnelle étaient plus souvent traitées par des IP ou une anti-intégrase. Cela est possiblement lié à l'influence de la galénique, puisque les mono-prises combinées en 1 seul cp sont le fait des INNRT et donc plus facilement prescrites, pour des raisons de commodités, aux personnes en activité professionnelle. Une autre hypothèse est que les IP, réputées plus robustes sont plus volontiers prescrites aux personnes chez qui existent des facteurs de vulnérabilité.

Dans notre COREVIH, les prescripteurs d'ARV sont majoritairement des praticiens hospitaliers, plutôt âgés (47 ans en moyenne), ayant une expérience de longue date dans la prise en charge du VIH (16 ans en moyenne). Ces 2 derniers facteurs n'influaient pas sur le choix des schémas thérapeutiques mais pose la question de l'intérêt des jeunes médecins pour la prise en charge d'une maladie virale considérée comme chronique. Le taux de conformité des traitements était plus élevé chez les prescripteurs ayant une file active élevée. Il n'y a pas d'explication nette à ce fait mais il est probable que les médecins ayant de l'expérience préfèrent utiliser des molécules connues aux effets indésirables limités avant de « tester » de nouveaux traitements. Si la grande majorité des prescripteurs déclare participer aux discussions des comités des antiviraux (CAV), on constate que seules 32 % des primo-prescriptions sont discutées en CAV, probablement en raison de l'existence de recommandations claires et de la fréquence insuffisante des CAV. Les prescripteurs indiquent avoir des liens avec l'industrie pharmaceutique mais ceux-ci sont limités le plus souvent à la visite des délégués médicaux et/ou à des invitations aux congrès.

6. Conclusion

Dans notre étude le choix, de la prescription initiale d'une trithérapie respecte globalement les recommandations d'experts. Compte tenu de la pluralité des choix possibles, les facteurs influençant les choix des prescripteurs sont essentiellement liés à l'existence d'une primo-infection, aux particularités de la procréation, et au niveau de charge virale. Les 25 % de prescriptions non conformes témoignent de l'intérêt des praticiens pour les classes thérapeutiques les mieux tolérées avant même que celles-ci soient intégrées dans les recommandations officielles. Une file active importante semble favoriser le respect des recommandations par le prescripteur.

Déclaration de liens d'intérêts

E. R. : prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations par Bristol Meyer Squibb, Gilead, Janssen, MSD, Pfizer, ViiV Healthcare.

E. M. : prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations par Bristol Meyer Squibb, Janssen, Pfizer.

A. B. : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

C. D. : prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations par Gilead, MSD.

J. G. : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

V.D. : prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations par Abbvie, Bristol Meyer Squibb, Gilead, Janssen, MSD, ViiV Healthcare.

P. B. : prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations Abbvie, Gilead, Bristol Meyer Squibb, Janssen, MSD, ViiV Healthcare ; activité de consultant pour Gilead.

H. B. : prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations par BMS, Gilead, Janssen, ViiV Healthcare.

D.Z. : prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations par Abbvie, Bristol Meyer Squibb, Janssen, MSD, ViiV Healthcare, Roche.

P. G. : prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations par Gilead, MSD ; investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique : Gilead, MSD.

A.-M. S. : prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations par Gilead, Janssen, MSD, ViiV Healthcare.

P. D. T. : prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations par Abbvie, Bristol Meyer Squibb, Gilead, Janssen, MSD, ViiV Healthcare ; participation à des workshops : Bristol Meyer Squibb, Gilead, MSD.

Annexe 1. Liste des hôpitaux du COREVIH Île-de-France-Ouest et des collaborateurs : membres du groupe de recherche du COREVIH Île-de-France-Ouest

Argenteuil (95107)-centre hospitalier Victor-Dupouy : P. Genet, J. Gerbe, V. Masse, B. Wifaq ; Boulogne Billancourt (92100)-hôpital Ambroise-Paré, AP-HP : B. Davido, A. Dinh, C. Dupont, M. Fernandez-Gerlinger, A. Freire Maresca, S. Greffe, T. Hanslik, E. Reimann, E. Rouveix ; Colombes (92700)-hôpital Louis-Mourier, AP-HP : M. Bloch, I. Cahitte, F. Cordonnier, E. Hiraux, E. Lafon, V. Manceron, F. Meier, E. Mortier, B. Montoya, A.-M. Simonpoli, F. Zeng ; Garches (92380)-hôpital Raymond-Poincaré, AP-HP : H. Berthe, B. Davido, P. de Truchis, A. Dinh, D. Le Du, D. Mariot, J.-C. Melchior, C. Perronne ; Le Chesnay (78150)-Hôpital André Mignot : A. Barrelet, C. Blanc, J. Doll, A. Greder-Belan, C. Godin-Collet, S. Souak, A. Therby ; Mantes-La-Jolie (78200)-centre hospitalier François-Quesnay : C. Billy, F. Granier, J.-J. Laurichesse, M. Marcou, V. Perronne ; Meulan (78250)-CHI de Meulan-les-Mureaux : T. Akan, J. Clarissou-Philippe, M. Devaux ; Nanterre (92000)-hôpital Max-Fourestier : V. Daneluzzi, C. Rouyer ; Poissy (78300)-CHI de Poissy : C. Veyssier-Belot, H. Masson ; St-Germain-en-Laye (78100)-CHI de St-Germain-en-Laye : P. Brazille, C. Leclerc, B. Montoya, Y. Welker ; Suresnes (92151)-hôpital Foch : D. Bornarel, E. Khan, C. Majerlolc, D. Zucmann

Références

- [1] [476 p.] Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. In: Recommandations du Groupe d'Experts. Rapport 2013 sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Paris: La Documentation française; 2013 http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf.
- [2] Hoen B, Bonnet F, Delaugerre C, Delobel P, Goujard C, L'Hénaff M, et al. French 2013 guidelines for antiretroviral therapy of HIV-1 infection in adults. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19034 [doi:10.7448/IAS.17.1.19034 eCollection 2014].
- [3] Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : actualisation 2014 du rapport 2013.
- [4] Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, Pinget R, Le Vu S, Brunet S, et al. Découvertes de séropositivité VIH et de sida, France, 2003–2013. *BEH* 2015;9:152–61.
- [5] Raffi F, Reynes J. Antiretroviral treatment French guidelines 2013: economics influencing science. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1158–61.
- [6] Morlat P, Hoen B, 2013 French HIV Expert Group. Comment on: antiretroviral treatment French guidelines 2013: economics influencing science. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2881–2.

- [7] Lennox JL. The use of HIV-1 integrase inhibitors in antiretroviral naïve patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2012;7:409–14.
- [8] Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:483–6.
- [9] Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:96–100.
- [10] Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735–43.
- [11] Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;369:1807–18.
- [12] Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383:2222–31.
- [13] Sterrantino G, Santoro L, Bartolozzi D, Trotta M, Zaccarelli M. Self-reported adherence supports patient preference for the single tablet regimen (STR) in the current cART era. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:427–33.
- [14] Tejerina F, Bernaldo de Quirós JC. Protease inhibitors as preferred initial regimen for antiretroviral-naïve HIV patients. *AIDS Rev* 2011;13:227–33.
- [15] Potard V, Rey D, Poizat-Martin I, Mokhtari S4, Pradier C, Rozenbaum W, et al. Nucleosi(t)idiques Lopinavir/r no longer recommended as a first-line regimen: a comparative effectiveness analysis. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19070.
- [16] Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch MT, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS* 2014;28:989–97.
- [17] Markowitz M, Evering TH, Garmon D, Caskey M, La Mar M, Rodriguez K, et al. A randomized open-label study of 3- versus 5-drug combination antiretroviral therapy in newly HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66:140–7.
- [18] Chéret A, Nembot G, Mélard A, Lascoux C, Slama L, Mialhes P, et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:387–96.
- [19] Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A, et al. Five year on-treatment efficacy of lamivudine, tenofovir and tenofovir + emtricitabine based HAART in HBV-HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2012;19:801–10.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Validation d'une grille d'évaluation des compétences cliniques utilisée par des patients standardisés



Validation of a questionnaire for standardized-patient assessment of clinical skills

P. Pottier^{a,*,b}, J.M. Castillo^c, S. Boet^{d,e}, E. le Pabic^b, J.B. Hardouin^b

^a Service de médecine interne, faculté de médecine, université de Nantes, CHU de Nantes, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes, France

^b EA4275 SPHERE, Biostatistiques, pharmacoépidémiologie et recherche en sciences humaines, université de Nantes, 1, rue Gaston-Veil, 44035 Nantes cedex, France

^c Département de médecine générale, faculté de médecine, université de Nantes, 1, rue Gaston-Veil, 44035 Nantes cedex, France

^d Department of Anesthesiology & Department of Innovation and Medical Education, The Ottawa Hospital, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

^e The Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa Skills and Simulation Centre (uOSSC), The Academy for Innovation in Medical Education, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 29 juillet 2016

Mots clés :

Stress

Évaluation du raisonnement clinique

Étudiants en médecine

Performance

Recherche en éducation médicale

R É S U M É

Contexte. – Dans le cadre de la mise en place d'une méthode pédagogique innovante utilisant des comédiens professionnels ayant le double rôle de jouer le patient d'après un scénario préétabli et d'évaluer l'étudiant en fin de consultation, nous avons voulu savoir si leur évaluation était fiable et reproductible et si la grille utilisée devait être basée sur une cotation globale ou au contraire sur une liste d'items décrivant les dimensions évaluées.

Méthode. – Un questionnaire, complété par les comédiens, évaluant trois dimensions de l'examen clinique en consultation (entretien médical, examen physique et relation médecin-patient) a été évalué pendant deux ans auprès d'étudiants en 3^e année de médecine. Ce questionnaire comprenait deux méthodes distinctes pour l'obtention du score final, une cotation globale d'après une échelle de Likert en 5 points et une liste d'items (cochés de façon binaire) décrivant précisément la compétence attendue. Le processus de validation de la grille a suivi 4 étapes : (1) analyse des corrélations entre les dimensions globales et les items spécifiques correspondants, (2) estimation de la fiabilité interne du questionnaire, (3) validation des dimensions de la grille, (4) analyse de la reproductibilité des évaluations par les patients standardisés en comparaison avec celle de médecins-enseignants.

Résultats. – Au total, 3322 consultations ont été réalisées par 444 étudiants en 3^e année de médecine. L'analyse statistique a démontré la fiabilité et la reproductibilité du questionnaire lorsqu'il est utilisé par les comédiens, pour toutes les dimensions sauf celles mesurant la qualité de la relation médecin-patient. La cotation basée sur les listes d'items spécifiques n'a pas montré de supériorité en termes de reproductibilité par rapport à la cotation globale. La reproductibilité de l'évaluation par les comédiens s'est avérée moins bonne que celle des médecins.

Conclusion. – L'évaluation basée sur des dimensions globales, plus rapide et nécessitant un temps de formation des comédiens moindre, doit être préférée aux listes d'items spécifiques. Dans notre contexte pédagogique, les patients standardisés peuvent être considérés comme des évaluateurs fiables.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS.

Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Background. – This study was designed in the context of a new educational program based on standardized-patients (SPs). The study objectives were (1) to evaluate the reliability of the assessment form used by SPs and (2) to compare global ratings to checklists reproducibility.

Method. – History taking, physical examination and communication skills were assessed by SPs at the end of clinical encounters with year 3 medical students, using generic global rating scales and case-specific checklists. The validation process followed four steps: (1) correlation analysis between global rating

Keywords:

Stress

Clinical reasoning assessment

Medical students

Performance

Medical education research

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre.pottier@univ-nantes.fr (P. Pottier).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.06.008>

0248-8663/© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

and their relative checklist of specific items, (2) internal consistency estimation, (3) validation of the questionnaire dimensions, (4) estimation of the reliability of SPs' ratings compared to medical teachers' ratings.

Results. – A total of 3322 consultations have been performed by 444 year 3 medical students. Statistical analysis showed a good internal reliability (Cronbach α was greater than 0.7) and an acceptable inter-judge reproducibility except for communication skills. Case-specific checklists did not prove to be more reliable than global ratings. Reproducibility was lower with SPs' than with medical teachers' assessment.

Conclusion. – Global rating-based assessment should be preferred to checklists because they are faster and easier to use (shorter duration of SPs training). As SPs proved to be acceptable examiners, no third person seems to be required as external observer.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'évaluation des compétences cliniques constitue un élément central de tout curriculum des études médicales se réclamant d'une approche par compétence [1]. Selon Jacques Tardiff [2], la compétence se définit comme un savoir agir complexe résultant de la mobilisation de ressources variées, en situation professionnelle. Cette définition implique, d'une part, que la compétence ne peut s'observer que pendant l'action, et d'autre part, qu'elle doit être distinguée de la performance (degré de réalisation de la tâche). Dans la perspective de l'approche par compétence, la performance est conçue comme le résultat visible de la compétence invisible. Autrement dit, la compétence peut être inférée à partir de la performance, qui doit être considérée comme l'un de ses indicateurs.

Dans le respect de cette définition, de nombreux outils ont été validés pour évaluer les compétences cliniques. Lors des évaluations, l'observation de l'enseignant – encore appelée supervision – peut être directe, l'enseignant est alors présent en tant qu'observateur pendant la tâche, ou indirecte, l'enseignant effectue alors un retour à l'étudiant à distance de l'action à partir d'exposés oraux, écrits tels que les portfolios [3] ou de documents audio-visuels. L'évaluation peut se faire à partir de patients réels comme au cours d'« exercices d'évaluation clinique » mis au point [4] et utilisés aux États-Unis dans le cadre de l'évaluation des internes. Elle peut également se baser sur l'utilisation de patients standardisés (patients simulés, exposant les signes de façon standardisée pour permettre une évaluation objective) comme dans les examens cliniques objectifs structurés (ECOS) [5]. Lors de ces évaluations, la rétroaction (ou feed-back) peut être délivrée par un enseignant, un pair ou un patient, qu'il soit simulé par un comédien formé pour le feed-back ou bien réel, on parle alors de patient instructeur ou de patient expert [6].

L'observation directe pendant les consultations simulées est susceptible d'altérer la performance de l'étudiant et donc de diminuer ses scores. Elle est par ailleurs très consommatrice de temps pour les enseignants. Pour éviter ces inconvénients, des évaluations de compétences cliniques ont été réalisées d'après des enregistrements audio-visuels de consultations simulées [7].

Les scores peuvent être obtenus à partir de listes (*checklists*) d'items décrivant précisément les éléments clés de l'examen clinique (entretien et examen physique) que l'étudiant doit avoir vérifié, ces éléments étant spécifiques de chaque cas. Les scores peuvent aussi être obtenus à partir de dimensions globales évaluant des compétences générales comme la capacité à mener un entretien clinique adapté au cas, à conduire un examen physique pertinent ou à installer une relation médecin-patient de qualité [8–10].

Les listes d'items spécifiques (*checklists*) et les dimensions globales explorent différents aspects des compétences cliniques [8,9]. Les premières fournissent une information analytique quantitative de type binaire (l'item est validé ou pas) mais ne donnent

habituellement pas d'information sur la qualité de l'exécution. Elles sont ainsi plus volontiers utilisées pour l'évaluation des gestes techniques chez des étudiants novices [11]. Inversement, les secondes fournissent plus d'information sur la qualité des compétences cliniques que sur la quantité des éléments clés recherchés, c'est pourquoi elles apparaissent plus adaptées à l'évaluation des compétences dites génériques telles que le raisonnement clinique ou la communication [8,9]. La validation métrique de ces deux méthodes de notation est encore débattue [9]. Leur reproductibilité et leur validité dépend en effet du type de compétence que l'on souhaite évaluer. Une étude n'a d'ailleurs pas retrouvé de corrélation entre les deux méthodes de mesures utilisées par des patients standardisés à partir d'enregistrements audio-visuels [7] suggérant qu'elles mesurent des dimensions différentes des compétences. Les listes d'items spécifiques et les dimensions globales [12] ont néanmoins chacune démontré leur validité et leur reproductibilité pour l'évaluation des compétences cliniques au cours de programmes pédagogiques basés sur la simulation [10,13–18].

Dans notre UFR de médecine, nous avons récemment créé un programme d'apprentissage et d'évaluation des compétences cliniques basé sur la simulation de patients par des comédiens professionnels. En milieu ambulatoire (salles de consultations), des étudiants en médecine doivent prendre en charge des patients simulés par des comédiens formés à jouer le scénario d'une maladie donnée mais se présentant initialement avec un symptôme inexplicable.

La tâche des étudiants consiste à résoudre le problème diagnostique posé en utilisant leurs propres ressources sémiologiques (entretien, examen physique) et un raisonnement clinique approprié basé sur leur propre collecte de données. Les patients standardisés évaluent les étudiants à partir de grilles préétablies par les enseignants rédacteurs des scénarios à la fin de chaque consultation.

Dans ce contexte pédagogique très particulier, nous avons voulu savoir si l'évaluation des comédiens était fiable et reproductible, que ce soit avec une grille basée sur une cotation globale ou au contraire sur une liste d'items décrivant les dimensions évaluées. La finalité de cette étude était d'adapter la version *princeps* de la grille afin d'optimiser son utilisation.

2. Méthode

2.1. Contexte pédagogique de l'étude : un programme « patients standardisés »

Notre faculté a développé un programme pédagogique à partir de patients standardisés joués par 12 comédiens professionnels. Les patients sont dit standardisés car les comédiens sont entraînés pour délivrer systématiquement et strictement la même histoire clinique en fonction des sollicitations de l'étudiant. Ils sont actuellement rémunérés sur la base d'une vacation horaire de

45 euros chargés, le financement est assuré à 50 % par du mécénat d'entreprise et à 50 % par notre UFR de médecine. Sur la période de l'étude, tous les étudiants de 3^e année de médecine ont examiné 8 patients sur une demi-journée de consultation ambulatoire. Les étudiants de la promotion de 3^e année ont pu bénéficier de ce programme pédagogique de 2011 à 2013. Ils ont été évalués par les patients standardisés, sur des grilles élaborées par les enseignants, disponibles en ligne. Ces grilles étaient remplies immédiatement après les consultations. Toutes les consultations ont été filmées avec l'accord écrit signé des étudiants. Cette étude était de type recherche-action : les consultations, obligatoires, faisaient intégralement partie du curriculum et les évaluations étaient effectuées systématiquement pour tous les étudiants. Ces évaluations, bien que standardisées par des grilles, n'étaient pas utilisées à des fins de sanction ou de classement. Les étudiants pouvaient prendre connaissance a posteriori de la grille et de leurs scores obtenus aux différentes consultations. Aucune note ni aucun jugement n'était rendu à partir de ces scores.

2.2. Rédaction des scénarios

L'objectif pédagogique commun des scénarios était l'entraînement au raisonnement clinique basé sur la sémiologie dans un contexte de consultation non spécialisée ambulatoire. Le choix des thèmes des scénarios s'est fait sur le critère de fréquence de recours en médecine générale. Le problème devait se présenter sous la forme d'une plainte (un symptôme exprimé par le patient) nécessitant un raisonnement diagnostique à partir d'éléments sémiologiques censés être déjà acquis, simples et facilement accessibles à un interrogatoire et un examen physique adapté.

Les scénarios ont été écrits par le même enseignant en médecine impliqué dans l'enseignement du raisonnement clinique. Les mêmes scénarios étaient utilisés pendant un an. Dix-huit scénarios ont été rédigés en deux ans couvrant de nombreux motifs de consultation.

2.3. Création des grilles d'évaluation

Les grilles d'évaluation ont été créées par deux enseignants en médecine, en charge de l'enseignement du raisonnement clinique.

Toutes les grilles ont été construites selon la même structure (*Annexe 1*) incluant des items spécifiques de chaque cas et des dimensions communes à toutes les grilles.

La partie commune comprenait 3 dimensions globales.

La dimension « entretien médical » a été évaluée de façon globale par l'item « l'entretien médical dans son ensemble » de 1 à 10 et par 4 sous-dimensions :

- item 1 : « l'étudiant a caractérisé la plainte du patient » ;
- item 2 : « l'étudiant a recherché des signes associés » ;
- item 3 : « l'étudiant s'est intéressé aux antécédents du patient » ;
- item 4 : « l'étudiant a précisé le contexte ».

La dimension « examen physique » a été évaluée de façon globale par l'item « l'examen physique dans son ensemble » de 1 à 10 et par 3 sous-dimensions :

- item 1 : « l'étudiant a recherché des signes de gravité » ;
- item 2 : « l'étudiant a cherché à objectiver la plainte » ;
- item 3 : « l'étudiant a orienté son examen en fonction d'hypothèses ».

Toutes ces sous-dimensions ont été scorées sur une échelle de Likert de 1 à 5 (très succinct, assez succinct, ni succinct, ni complet, assez complet, très complet).

La dimension « compétences relationnelles » comprenait 4 sous-dimensions (empathie, cohérence du discours, communication verbale, communication non verbale). Ces items étaient scorés de 1 (vraiment imparfait) à 10 (vraiment parfait).

À côté de ces 3 dimensions, la partie commune comprenait deux autres items :

- le style de question était noté de 1 (questions complètement fermées) à 10 (questions complètement ouvertes) ;
- la stratégie utilisée lors de l'examen physique était notée de 1 (examen complètement systématique) à 10 (examen complètement orienté).

Toutes les dimensions et sous-dimensions de la partie commune de la grille ont été considérées comme des dimensions globales en opposition aux items spécifiques.

Les items spécifiques de chaque cas étaient constitués des signes clés devant être recherchés lors de l'entretien et lors de l'examen physique pour aboutir au bon diagnostic. Chacun de ces items était noté sur une échelle de Likert de 0 à 2 (oui = 2, \pm = 1, non = 0) avec la possibilité pour le patient standardisé de répondre « ne sais pas ».

Ainsi, pour chaque item des 2 premières dimensions communes correspondait une liste d'items spécifiques dont le nombre était variable en fonction du scénario.

2.4. Formation des patients standardisés

La formation des comédiens aux scénarios comprenait la description et l'explication de chaque symptôme et du moment opportun pour le délivrer s'il n'était pas demandé par l'étudiant. Chaque item spécifique du cas mentionné sur la grille d'évaluation était également scrupuleusement explicité. Cette formation a duré 2 heures par scénario et a été réalisée par l'investigateur principal de l'étude qui était également présent pendant les consultations simulées pour répondre à toutes les questions des comédiens.

2.5. Collecte des données

Les comédiens ont rempli les grilles d'évaluation en ligne immédiatement après chaque consultation, dans une pièce adjacente équipée d'ordinateurs. Ils ont rempli d'abord la partie commune à tous les scénarios puis la partie spécifique.

2.6. Durée de l'étude

Les consultations simulées de l'étude se sont déroulées sur 2 années académiques 2011–2012 et 2012–2013. Les comédiens connaissaient l'outil d'évaluation pour l'avoir utilisé pendant les deux années antérieures. Les sessions de simulation se sont déroulées d'octobre à avril chaque année (40 étudiants par mois).

2.7. Reproductibilité des évaluations

Pour évaluer la reproductibilité des évaluations réalisées par les comédiens, 35 consultations ont été sélectionnées au hasard en imposant cependant que tous les scénarios soient représentés. Deux médecins-enseignants ont rempli les mêmes grilles que les comédiens immédiatement après avoir regardé les enregistrements audio-visuels de manière indépendante sans se concerter.

2.8. Analyse statistique

La validation de notre grille a suivi un processus statistique classique de validation de questionnaire [19].

2.8.1. Première étape : analyse de la corrélation entre les dimensions globales et les items spécifiques correspondants

Les réponses « ne sait pas » ont été considérées comme des données manquantes. La somme des réponses aux items spécifiques correspondant à chaque dimension globale a été calculée en utilisant la pondération 2 pour « oui », 1 pour « ± » et 0 pour « non ». Les coefficients de corrélation de Pearson ont été estimés entre chaque score global et la somme correspondante des réponses aux items spécifiques. Un coefficient de corrélation supérieur à 0,4 a été considéré comme satisfaisant, ce qui est communément admis dans le domaine de la validation de questionnaire [19]. En raison du grand nombre d'évaluations réalisées permettant de détecter des corrélations significatives pour des liens en réalité très faibles (*risk of overpower*), les valeurs de *p* associées aux coefficients de corrélation de Pearson n'ont pas été prises en compte.

La corrélation entre les items « style de question » et « entretien médical dans son ensemble », ainsi que celle entre les items « stratégie de l'examen physique » et « examen physique dans son ensemble » ont été estimées.

2.8.2. Seconde étape : mesure de la consistance interne de la grille d'évaluation

La consistance interne de chaque dimension (entretien médical, examen physique et compétences relationnelles) a été estimée en calculant le coefficient alpha de Cronbach standardisé. Ce coefficient est une mesure de la reproductibilité de la grille en estimant le degré d'inter-corrélation entre les items d'une grille ajusté sur le nombre d'items de la grille. Un coefficient est habituellement considéré comme correct s'il est supérieur à 0,7.

2.8.3. Troisième étape : validation de la structure de la grille

La validité de la structure de la grille a été testée par une analyse en composante principale. Dans cette analyse, les scores corrélés sont combinés pour créer des composantes indépendantes ayant la plus grande variance possible. La quantité d'information contenue dans chaque composant est estimée par les valeurs propres (*eigenvalues*). Les composantes avec une valeur propre supérieure à 1 (ou très proche de 1) sont considérées comme importantes et leur nombre détermine la structure dimensionnelle des données. La représentation graphique de type *biplots* montre la contribution de chaque score à la construction de chaque composante. Cette analyse permet de vérifier que la structure « calculée » correspond bien à la structure assumée de la grille.

Une analyse factorielle confirmatoire a été réalisée avec les dimensions évaluée par les items globaux dans le but de vérifier que la structure de la grille était bien tridimensionnelle. Cette analyse est basée sur plusieurs tests statistiques évaluant l'adéquation des données avec un modèle représentant la structure assumée [20] :

- un test de χ^2 permet de conclure à une bonne adéquation si le test est non significatif. Cependant ce test peut être facilement significatif si le volume de données est important ;
- l'index comparatif d'adéquation (Comparative Fit index) et l'index de Tucker Lewis (Tucker Lewis Index) sont moins sensibles à la taille des données. La structure assumée de la grille est considérée comme en adéquation avec la structure des données si ces index sont supérieurs à 0,9 ;
- l'erreur quadratique moyenne de l'approximation (RMSEA) et de l'indice de la racine du carré moyen d'erreur (SRMR) mesurent la taille des résidus. Le modèle proposé est considéré comme correct pour des valeurs inférieures à 0,08 et bon pour des valeurs inférieures à 0,05.

2.8.4. Quatrième étape : reproductibilité des dimensions globales entre les médecins-enseignants et les patients standardisés

Les coefficients de corrélation intra-classes ont été estimés entre les médecins-enseignants pour évaluer la reproductibilité inter-juges et entre les médecins-enseignants et les patients standardisés pour évaluer la reproductibilité de la notation par les comédiens. La reproductibilité était considérée comme « excellente » lorsque le coefficient de corrélation intra-classe était supérieur à 0,8, « bonne » pour des coefficients entre 0,6 et 0,8 et « moyenne » pour des coefficients entre 0,4 et 0,6 [21].

2.9. Logiciels

Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels R 3.1.1. (R Core Team 2014) et Stata 13 (Stata Corp. 2013).

3. Résultats

Un total de 223 et 221 étudiants ont participé à cette étude en 2011/2012 et 2012/2013 respectivement. Tous ces étudiants ont mené 8 consultations consécutives. Un scénario proposé en 2011/2012 a été exclu car il n'incluait pas d'examen physique (scénario d'annonce d'une trisomie 21 fœtale). En 2012/2013, 2 scénarios ont été déclinés en deux versions : asthme aigu mineur vs asthme aigu grave et ulcère gastrique bénin vs ulcère gastrique malin. Un étudiant ne pouvait être confronté qu'à l'une ou l'autre de ces deux versions. Au total, 17 scénarios ont donc été inclus dans cette étude et 3322 consultations ont été évaluées par les patients standardisés pendant 2 ans.

3.1. Première étape : analyse de la corrélation entre les dimensions globales et les items spécifiques correspondants

Pour chacun des 17 scénarios, les coefficients de corrélations entre les scores issus des items spécifiques et les 7 dimensions globales (soit 119 coefficients) ont été calculés sur les 3322 consultations (cf. [Tableau 1](#)). Quatre-vingt-dix-huit de ces 119 coefficients (82 %) étaient supérieurs à 0,40. Parmi les 21 coefficients de corrélation inférieurs à 0,40, huit concernaient les dimensions globales « antécédents médicaux » et « contexte ». Étant donné qu'il s'agissait de dimensions très proches sur le plan sémantique, nous avons décidé de créer une nouvelle dimension correspondant à la moyenne des deux précédents. Les nouveaux coefficients de corrélation obtenus avec cette dimension étaient tous supérieurs à 0,40. Ainsi, les prochaines étapes ont été conduites avec cette dimension moyennée (antécédents + contexte).

Le coefficient de corrélation était très bas (0,05) pour l'item « l'étudiant a orienté son examen en fonction des hypothèses » du scénario « asthme aigu grave ». Dans ce scénario à forte connotation d'urgence (malaise syncopal pendant la consultation), l'examen physique s'astreignait surtout à rechercher des signes de gravité.

Les coefficients de corrélation entre l'item « style de question » et l'item « entretien médical dans son ensemble » étaient compris entre 0,33 et 0,58.

Les coefficients de corrélation entre l'item « stratégie de l'examen physique » et l'item « examen physique dans son ensemble » étaient compris entre 0,44 et 0,78.

3.2. Seconde étape : mesure de la consistance interne de la grille d'évaluation

Le [Tableau 2](#) montre les coefficients alpha de Cronbach calculés à partir des items spécifiques de chaque sous-dimension pour chaque scénario. Une bonne consistance interne a été retrouvée pour toutes les sous-dimensions exceptées « examen physique pour les scénarios « douleur abdominale » ($\alpha = 0,58$) et « asthme aigu bénin »

Tableau 1

Coefficient de corrélation de Pearson entre les items spécifiques et les dimensions globales.

Scénario			Entretien médical						Examen physique			
Année	Plainte	Diagnostic	Analyse de la plainte	Analyse des signes associés	Analyse des antécédents	Analyse du contexte	Antécédent et contexte confondus ^a	Style des questions	Recherche de signe de gravité	Examen physique orienté par le motif	Examen physique orienté par les hypothèses	Stratégie de l'examen physique
2012/2013	Céphalée	Migraine	0,58	0,55	0,46	0,56	0,54	0,58	0,72	0,56	0,69	0,70
2012/2013	Chute et douleur dorsale	Hypotension orthostatique	0,46	0,25	0,36	0,57	0,51	0,46	0,32	0,44	0,39	0,54
2012/2013	Ulcère de jambe	Ulcère veineux	0,47	0,50	0,54	0,35	0,46	0,52	0,62	0,41	0,71	0,76
2012/2013	Douleur du bras	Compression médullaire lente	0,58	0,43	0,55	0,17	0,44	0,41	0,79	0,52	0,14	0,65
2012/2013	Fièvre aiguë	État grippal	0,43	0,57	0,54	0,38	0,50	0,57	0,63	0,65	0,64	0,68
2012/2013	Amaigrissement	Cancer du côlon	0,37	0,48	0,52	0,13	0,40	0,33	0,14	0,36	0,54	0,50
2012/2013	Toux chronique	Intergène (IEC)	0,47	0,48	0,42	0,26	0,46	0,56	0,42	0,19	0,54	0,46
2013/2014	Dyspnée aiguë	Asthme aigu bénin	0,67	0,55	0,35	0,64	0,64	0,33	0,53	0,52	0,63	0,52
2013/2014	Douleur épigastrique	Ulcère gastrique bénin	0,44	0,52	0,36	0,50	0,43	0,51	0,54	0,42	0,42	0,67
2013/2014	Vertige	Névrite vestibulaire aiguë	0,69	0,65	0,60	0,61	0,69	0,52	0,52	0,68	0,53	0,61
2013/2014	Ulcère du pied	Mal perforant plantaire	0,44	0,44	0,57	0,54	0,67	0,46	0,53	0,39	0,74	0,78
2013/2014	Fracture de côte	Métastase d'un cancer de la prostate ou du sein	0,63	0,52	0,40	0,54	0,51	0,56	0,40	0,56	0,56	0,58
2013/2014	Œdème de jambe	Insuffisance veineuse	0,62	0,50	0,40	0,60	0,52	0,55	0,60	0,25	0,44	0,60
2013/2014	Phénomène de raynaud	Maladie de Raynaud	0,70	0,42	0,60	0,51	0,68	0,52	0,75	0,64	0,62	0,65
2013/2014	Douleur abdominale	Maladie de Crohn	0,43	0,48	0,61	0,51	0,60	0,46	0,55	0,36	0,35	0,44
2013/2014	Dyspnée aiguë	Asthme sévère	0,54	0,53	0,64	0,64	0,74	0,44	0,59	0,67	0,05	0,58
2013/2014	Douleur épigastrique	Cancer de l'estomac	0,46	0,61	0,57	0,66	0,64	0,43	0,42	0,42	0,49	0,73
Global			0,53	0,50	0,50	0,48	0,56	0,48	0,53	0,47	0,50	0,61

En caractères gras, les coefficients de corrélation considérés faibles (<0,4).

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.

^a Cette dimension a été créée pendant l'analyse des résultats à partir des deux précédentes, compte tenu de leur proximité sémantique, dans le but d'améliorer les corrélations.

Tableau 2

Coefficients alpha de Cronbach standardisés par scénario et par dimension de la grille.

Année	Scénario		Entretien médical	Examen physique	Compétences relationnelles
2012/2013	Céphalée	Migraine	0,83	0,88	0,95
2012/2013	Chute et douleur dorsale	Hypotension orthostatique	0,83	0,87	0,94
2012/2013	Ulcère de jambe	Ulcère veineux	0,86	0,89	0,94
2012/2013	Douleur du bras	Compression médullaire lente	0,81	0,78	0,93
2012/2013	Fièvre aiguë	État grippal	0,82	0,83	0,93
2012/2013	Amaigrissement	Cancer du côlon	0,87	0,90	0,89
2012/2013	Toux chronique	Intoxication (IEC)	0,83	0,84	0,91
2013/2014	Dyspnée aiguë	Asthme aigu bénin	0,74	0,67	0,93
2013/2014	Douleur épigastrique	Ulcère gastrique bénin	0,82	0,88	0,88
2013/2014	Vertige	Névrite vestibulaire aiguë	0,82	0,81	0,93
2013/2014	Ulcère du pied	Mal perforant plantaire	0,77	0,80	0,94
2013/2014	Fracture de côte	Métastase d'un cancer de la prostate ou du sein	0,82	0,73	0,93
2013/2014	Œdème de jambe	Insuffisance veineuse	0,82	0,85	0,93
2013/2014	Phénomène de raynaud	Maladie de Raynaud	0,84	0,87	0,93
2013/2014	Douleur abdominale	Maladie de Crohn	0,78	0,58	0,95
2013/2014	Dyspnée aiguë	Asthme sévère	0,81	0,81	0,94
2013/2014	Douleur épigastrique	Cancer de l'estomac	0,81	0,87	0,91
Global			0,82	0,84	0,93

($\alpha = 0,67$). Tous scénarios confondus, les coefficients de Cronbach ont été estimés à 0,82 pour la dimension « entretien médical », 0,84 pour la dimension « examen physique » et 0,93 pour la dimension « compétence relationnelle ».

3.3. Troisième étape : validation de la structure de la grille

L'analyse en composante principale a détecté trois composants (valeurs propres 5,82, 1,91 et 0,96). Ce nombre de composants était donc cohérent avec la structure tridimensionnelle assumée de la grille. La représentation *biplot* (cf. Fig. 1) avec les deux premiers composants discrimine en effet 3 jeux d'items orientés dans la même direction et montre que les 3 dimensions de la grille (entretien, examen, relation) sont représentées de façon très distincte les unes des autres par leurs sous-dimensions respectives. L'analyse factorielle confirmatoire confirme la bonne adéquation des données avec un modèle tridimensionnel : les index CFI et TLI sont

supérieurs à 0,95 et les RMSEA et SRMR sont inférieurs à 0,08 et 0,05 respectivement. Le test du χ^2 significatif est lié probablement à la taille des données (3137 évaluations utilisées pour cette analyse).

3.4. Quatrième étape : reproductibilité de la grille entre les médecins-enseignants et les patients standardisés

Les coefficients de corrélation intra-classes étaient bons entre les médecins-enseignants : 0,80 pour l'entretien médical, 0,84 pour l'examen physique et 0,63 pour les compétences relationnelles. Ils étaient plus faibles entre les médecins-enseignants et les patients standardisés pour toutes les dimensions : 0,53 et 0,57 pour l'entretien médical, 0,63 et 0,67 pour l'examen physique et 0,57 et 0,45 pour la compétence relationnelle.

4. Discussion

4.1. Contexte pédagogique de l'étude

La simulation comme méthode d'apprentissage pour les professions de santé est promue par la Haute Autorité de santé depuis 2010 [22]. La simulation est également proposée comme outil d'évaluation des étudiants hospitaliers dans le cadre de la validation du certificat de compétences cliniques (arrêté ministériel de mai 2013 fixant le nouveau programme du second cycle des études médicales). Les équipes pédagogiques qui souhaitent développer cette activité d'évaluation des compétences cliniques (qu'elle soit organisée avec des patients simulés ou réels) doivent surmonter trois principales difficultés : la présence de l'observateur susceptible de modifier le comportement de l'étudiant, le déploiement d'un contingent conséquent d'enseignants pour l'organisation des sessions dès lors que l'on souhaite évaluer la totalité des promotions et l'absence de grilles d'évaluation scientifiquement validées en langue française. Disposer de grilles d'évaluation des compétences fiables et utilisables par les patients est donc devenu un enjeu majeur en pédagogie médicale.

4.2. Principaux résultats

Cette étude a été conçue pour déterminer la reproductibilité et comparer deux méthodes de cotation d'une grille d'évaluation des compétences cliniques d'étudiants en 3^e année de médecine en consultations ambulatoires simulées, utilisée par des patients standardisés. Les dimensions globales et les listes d'items

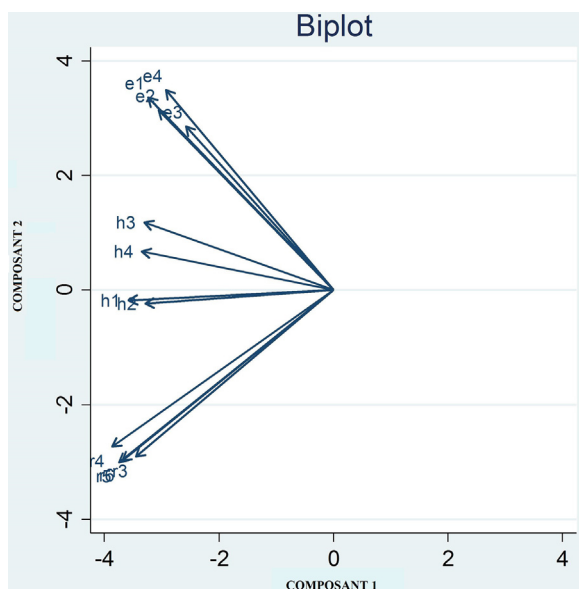


Fig. 1. Représentation graphique des coefficients de corrélation entre les items de la grille sur les deux premiers composants identifiés par l'analyse en composante principale. h : items de l'entretien médical ; e : items de l'examen physique ; r : items de la compétence relationnelle. Les items corrélés sont représentés par des flèches formant un angle fermé, les items indépendants sont représentés par des flèches orthogonales.

Tableau 3

Grille retenue après l'analyse statistique.

	Score de 0 à 10
<i>Entretien médical dans son ensemble</i>	
Style de question (0 complètement fermées, 10 complètement ouvertes)	
L'étudiant a caractérisé la plainte	
L'étudiant a recherché des signes associés	
L'étudiant s'est intéressé aux antécédents	
<i>Examen physique dans son ensemble</i>	
Stratégie de l'examen physique (0 complètement systématique, 10 complètement orienté)	
L'étudiant a recherché des signes de gravité	
L'étudiant a cherché à objectiver la plainte	
L'étudiant a orienté son examen en fonction d'hypothèses	

spécifiques ont montré une bonne reproductibilité entre elles. Les dimensions globales ont montré une bonne consistance interne. Les sous-dimensions « antécédents » et « contexte » sont apparues très proches sur le plan sémantique et ont pu être réunies en une seule dimension sans altérer la reproductibilité de la grille. La grille dans son ensemble a démontré une bonne reproductibilité entre les médecins-enseignants.

4.3. Modification de la grille

Étant donné ces résultats, nous proposons une nouvelle version de la grille. Premièrement, nous avons choisi de supprimer la cotation à partir des listes d'items spécifiques car les dimensions globales, tout aussi reproductibles, sont intuitivement plus rapides (moins d'items à coter) et plus simples (moins de temps pour les créer et pour former les comédiens). Deuxièmement, nous avons décidé de ne garder que 3 (au lieu de 4) sous-dimensions dans la dimension « entretien médical ».

Bien que les dimensions globales aient été scorées en aveugle des items spécifiques, nous postulons (mais cela reste à démontrer) que le fait d'ajouter les énoncés des items spécifiques à l'énoncé de la dimension globale peut être informatif et augmenter ses propriétés psychométriques. Nous avons donc choisi de conserver l'énoncé des items spécifiques en dessous de chaque sous-dimension globale.

Deux résultats nous ont amené à retirer la dimension « compétence relationnelle » de la grille :

- les coefficients de corrélations entre les médecins et les comédiens étaient relativement bas (ICC = 0,57 et 0,45) ;
- les scores donnés par les deux médecins étaient nettement moins bien corrélés (ICC = 0,63) que pour « l'entretien médical » (ICC = 0,80) et « l'examen physique » (ICC = 0,84).

On peut supposer que les concepts relativement flous d'empathie, de cohérence du discours, de communication verbale et non verbale inspirés d'une grille validée en langue anglaise [23] ont pu être interprétés différemment d'un observateur à l'autre. L'évaluation de cette dimension nous paraissant néanmoins indissociable de l'évaluation de l'examen clinique, nous avons choisi compléter notre questionnaire par deux nouvelles grilles d'évaluation des compétences relationnelles déjà validées et utilisées dans le même contexte pédagogique (consultation ambulatoire et évaluation par le patient) : le score global de Maas-tricht (Global MAAS) [24] et le Standardized-patient Satisfaction Questionnaire (SPSQ) [25] dont nous évaluerons la validité et la reproductibilité des traductions françaises dans une étude à venir.

Le **Tableau 3** montre la version finale de la grille modifiée selon les résultats de notre analyse statistique.

4.4. Comparaison avec les données de la littérature

Les patients standardisés ont utilisé la grille d'évaluation de façon reproductible (coefficients de corrélation médecins-comédiens entre 0,45 et 0,67) mais les corrélations étaient plus faibles que celles observées entre deux médecins. MacLaughlin et al. [26], sur la base d'un coefficient de corrélation entre médecins et comédiens selon eux significatif ($R=0,4$), lors de l'évaluation de l'entretien médical et des compétences relationnelles, concluait que « les patients standardisés étaient des juges acceptables pour ce type d'observation ». Dans une revue systématique de la littérature [18], les auteurs retrouvaient comme dans notre étude, une plus faible reproductibilité pour l'évaluation des compétences relationnelles que pour l'évaluation des habiletés cliniques. Ils retrouvaient également des coefficients de corrélations entre patients standardisés allant de 0,44 à 0,63, plus faibles que les coefficients entre médecins s'étendant de 0,64 à 0,73, eux-mêmes plus faibles que ceux que nous avons calculé dans cette étude.

Notre étude a montré que les dimensions globales utilisées par les patients standardisés pour évaluer des habiletés cliniques étaient aussi reproductibles que les listes d'items spécifiques. Habituellement, les dimensions globales étaient réservées à l'utilisation des médecins-enseignants sur l'argument que les patients standardisés devaient disposer d'une description précise de la compétence à évaluer (n'en ayant aucune notion contrairement aux médecins). Les items spécifiques fournissant un degré de description supplémentaire étaient plus facilement proposés aux comédiens.

Certains de nos résultats contrastent avec les données de la littérature. En effet, une étude récente a montré que les patients standardisés donnaient des scores plus élevés que les médecins avec une faible corrélation entre eux et une faible valeur prédictive pour d'autres mesures de compétence [26]. De plus, plusieurs travaux ont rapporté une faible reproductibilité des comédiens entre eux, soulevant le problème de leur légitimité à juger des performances des étudiants [27].

4.5. Limites de l'étude

Notre étude possède plusieurs limites. Premièrement, les scénarios et les listes d'items spécifiques ont été écrits par seulement deux médecins-enseignants ce qui peut poser quelques problèmes concernant la validité de construit de l'outil (propension de l'outil à réellement mesurer ce qu'il est censé mesurer). Deuxièmement, le temps dévolu à l'entraînement des patients standardisés était seulement de 2 heures par scénarios ce qui est théoriquement insuffisant pour garantir une évaluation fiable des étudiants. En effet, un minimum de 3 heures par scénario est recommandé [28]. Enfin, l'éventuelle diffusion des scénarios à des étudiants n'ayant pas encore eu la séance n'était pas totalement exclue même si l'absence d'enjeu en termes de validation académique minimisait ce risque.

4.6. Implications pratiques

À partir des résultats de ce travail, l'évaluation des compétences cliniques des étudiants en médecine va pouvoir être grandement simplifiée. D'une part, la présence d'une tierce personne, potentiellement perturbatrice, n'apparaît pas nécessaire pour remplir le questionnaire car l'évaluation peut être faite par le comédien lui-même. D'autre part, la possibilité d'utiliser des dimensions globales plutôt que des listes d'items spécifiques simplifie l'entraînement des comédiens (moins d'items à expliciter) et diminue le temps de l'évaluation ce qui permet de l'effectuer en temps réel et non a posteriori d'après des enregistrements vidéos dont la lecture reste très

fastidieuse. Il est en effet démontré que la qualité de l'évaluation par les acteurs est dépendante du nombre d'évaluations réalisées [18], du temps dévolu à la formation des comédiens [29] et du nombre d'items inclus dans les grilles [16].

5. Conclusion

Au terme de ce travail de validation d'une grille d'évaluation des compétences cliniques des externes en consultation ambulatoire simulée, les enseignants intervenant en second cycle des études médicales disposent d'un outil d'évaluation fiable et simple

d'utilisation. Certaines études ayant suggéré que l'ajout d'une description détaillée de la compétence attendue n'améliorait pas les performances par rapport à un libellé très court et très générique [8], une troisième version de la grille basée sur des dimensions globales sans aucune information additive pourrait être testée.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Annexe 1. Grille d'évaluation utilisée par les patients standardisés comprenant deux méthodes de cotation

		score de 0 à 10	
Entretien médical dans son ensemble			
Style de question *			
L'étudiant a caractérisé la plainte			
	oui +/- non		
	item spécifique 1		
	item spécifique 2		
	item spécifique n		
L'étudiant a recherché des signes associés			
	oui +/- non		
	item spécifique 1		
	item spécifique 2		
	item spécifique n		
L'étudiant s'est intéressé aux antécédents			
	oui +/- non		
	item spécifique 1		
	item spécifique 2		
	item spécifique n		
L'étudiant s'est intéressé au contexte			
	oui +/- non		
	item spécifique 1		
	item spécifique 2		
	item spécifique n		
Examen physique dans son ensemble			
Stratégie de l'examen physique**			
L'étudiant a recherché des signes de gravité			
	oui +/- non		
	item spécifique 1		
	item spécifique 2		
	item spécifique n		
L'étudiant a cherché à objectiver la plainte			
	oui +/- non		
	item spécifique 1		
	item spécifique 2		
	item spécifique n		
L'étudiant a orienté son examen en fonction d'hypothèses			
	oui +/- non		
	item spécifique 1		
	item spécifique 2		
	item spécifique n		
Compétences relationnelles (0 vraiment imparfait, 10 vraiment parfait)			
	empathie		
	coherence du discours		
	communication verbale		
	communication non verbale		

* 0 complètement fermées, 10 complètement ouvertes.

** 0 complètement systématique, 10 complètement orienté.

Références

- [1] van der Vleuten CP, Schuwirth LW. Assessing professional competence: from methods to programs. *Med Educ* 2005;39:309–17.
- [2] Tardif J. L'évaluation des compétences. Documenter le parcours de développement. Chapitre 1. Montréal: Chenelière Education; 2006.
- [3] Gadbury-Amyot CC, McCracken MS, Woldt JL, Brennan RL. Validity and reliability of portfolio assessment of student competence in two dental school populations: a four-year study. *J Dent Educ* 2014;78:657–67.
- [4] Norcini JJ, Blank LL, Duffy FD, Fortna GS. The mini-CEX: a method for assessing clinical skills. *Ann Intern Med* 2003;138:476–81.
- [5] Harden RM, Gleeson FA. Assessment of clinical competence using an objective structured clinical examination (OSCE). *Med Educ* 1979;13:41–54.
- [6] Donnon T, Al Ansari A, Al Alawi S, Violato C. The reliability, validity, and feasibility of multisource feedback physician assessment: a systematic review. *Acad Med* 2014;89:511–6.
- [7] Swartz MH, Colliver JA, Bardes CL, Charon R, Fried ED, Moroff S. Global ratings of videotaped performance versus global ratings of actions recorded on checklists: a criterion for performance assessment with standardized-patients. *Acad Med* 1999;74:1028–32.
- [8] Regehr G, MacRae H, Reznick RK, Szalay D. Comparing the psychometric properties of checklists and global rating scales for assessing performance on an OSCE-format examination. *Acad Med* 1998;73:993–7.
- [9] Swanson DB, van der Vleuten CP. Assessment of clinical skills with standardized-patients: state of the art revisited. *Teach Learn Med* 2013;25:S17–25.
- [10] MacRae HM, Vu NV, Graham B, Word-Sims M, Colliver JA, Robbs RS. Comparing checklists and databases with physicians' ratings as measures of students' history and physical examination skills. *Acad Med* 1995;70:313–7.
- [11] Gorter S, Rethans JJ, Scherpbier A, van der Heijde D, Houben H, van der Vleuten C, et al. Developing case-specific checklists for standardized-patient-based assessments in internal medicine: a review of the literature. *Acad Med* 2000;75:1130–7.
- [12] Brannick MT, Erol-Korkmaz HT, Prewett M. A systematic review of the reliability of objective structured clinical examination scores. *Med Educ* 2011;45:1181–9.
- [13] Pangaro LN, Worth-Dickstein H, Macmillan MK, Klass DJ, Shatzer JH. Performance of "standardized examinees" in a standardized-patient examination of clinical skills. *Acad Med* 1997;72:1008–11.
- [14] Norman GR, Tugwell P, Feightner JW. A comparison of resident performance on real and simulated patients. *J Med Educ* 1982;57:708–15.
- [15] Stillman PL, Swanson DB, Smee S, Stillman AE, Ebert TH, Emmel VS, et al. Assessing clinical skills of residents with standardized-patients. *Ann Intern Med* 1986;105:762–71.
- [16] Tamblyn RM, Klass DJ, Schnabl GK, Kopelow ML. The accuracy of standardized-patients. *Med Educ* 1991;25:100–9.
- [17] Vu NV, Marcy MM, Colliver JA, Verhulst SJ, Travis TA, Barrows HS. Standardized (simulated) patients' accuracy in recording clinical performance checklist items. *Med Educ* 1992;26:99–104.
- [18] Vu NV, Barrows HS, Marcy ML, Verhulst SJ, Colliver JA, Travis T. Six years of comprehensive, clinical, performance-based assessment using standardized-patients at the Southern Illinois University School of Medicine. *Acad Med* 1992;67:42–50.
- [19] Fayers PM, Machin D. Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. 2nd ed. Chichester, England: Wiley; 2008.
- [20] Brown TA. Confirmatory factor analysis for applied research. Methodology in the social sciences. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 1960.
- [21] Nickerson CAE. A note on A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1997;53:1503–7.
- [22] Haute Autorité de santé. Simulation en santé; 2012 <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/simulation.en.sante.-rapport.pdf> [accès au site le 4 juillet 2016].
- [23] Hodges B, Mc Ilroy JH. Analytic global OSCE ratings are sensitive to level of training. *Med Educ* 2003;37:1012–6.
- [24] van Es JM, Schrijver CJ, Oberink RH, Visser MR. Two-dimensional structure of the MAAS-Global rating list for consultation skills of doctors. *Med Teach* 2012;34:e794–9.
- [25] Chessman AW, Blue AV, Gilbert GE, Carey M, Mainous III AG. Assessing students' communication and interpersonal skills across evaluation settings. *Fam Med* 2003;35:643–8.
- [26] MacLaughlin K, Gregor L, Jones A, Coderre S. Can standardized-patients replace physicians as OSCE examiners? *BMC Med Educ* 2006;6:12.
- [27] Colliver JA, Vu NV, Markwell SJ, Verhulst SJ. Reliability and efficiency of components of clinical competence assessed with five performance-based examinations using standardized-patients. *Med Educ* 1991;25:303–10.
- [28] Cleland JA, Abe K, Rethans JJE. The use of simulated patients in medical education. AMEE Guide No. 42. *Med Teach* 2009;31:477–86.
- [29] Stillman PL, Ruggill JS, Sabers D. The use of practical instructors to evaluate a complete physical examination. *Eval Health Prof* 1978;1:49–54.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Mise au point

Le syndrome de fatigue chronique : une nouvelle maladie ?



Chronic fatigue syndrome: A new disorder?

J.-D. de Korwin^{a,*}, L. Chiche^b, I. Banovic^c, A. Ghali^d, S. Delliaux^e, F.-J. Authier^f, G. Cozon^g,
 P.-Y. Hatron^h, I. Fornasieriⁱ, F. Morinet^j

^a Faculté de médecine, université de Lorraine, département de médecine interne et d'immunologie clinique, CHU de Nancy, hôpital de Brabois-BPC, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

^b Service de médecine interne, hôpital européen, 6, rue Désirée-Clary, 13003 Marseille, France

^c UPRES PSY-NCA, EA 4700, UFR des sciences de l'homme et de la société, rue Lavoisier, 76821 Mont-Saint-Aignan, France

^d Pôle cardiovasculaire et thoracique, laboratoire de physiologie respiratoire – explorations à l'exercice, hôpital Nord, AP-HM, Aix-Marseille université, MD, DS-ACI, UMR 2, 13915 Marseille, France

^e Service de médecine interne, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 09, France

^f Centre de référence des maladies neuromusculaires, CHU Henri-Mondor, DHU Pepsy, AP-HP, Inserm U955-Eq.10 « biologie du système neuromusculaire », faculté de médecine de Créteil, 94000 Créteil, France

^g Immunologie clinique, hôpital Édouard-Herriot-Pavillon F, UFR de médecine Lyon-Est, université Claude-Bernard-Lyon-1, 69437 Lyon cedex 03, France

^h Service de médecine interne, centre national de référence maladies rares, CHU Huriez, place de Verdun, 59037 Lille, France

ⁱ Université de Strasbourg, faculté de psychologie, 12, rue Goethe, 67000 Strasbourg, France

^j Pôle biologie-pathologie-physiologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, université Paris-Diderot-Paris-7, 1, avenue Vellefaux, 75010 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 31 mai 2016

Mots clés :

Syndrome de fatigue chronique
 Encéphalomyélite myalgique
 Syndrome d'intolérance systémique à l'effort
 Infections
 Inflammation
 Immunopathologie
 Maladies auto-immunes
 Fibromyalgie

RÉSUMÉ

Plus de 30 ans après son individualisation, le syndrome de fatigue chronique (SFC) reste une affection invalidante pour le patient et déroutante pour le médecin, en raison des difficultés diagnostiques et d'une prise en charge mal codifiée. Malgré les très nombreux travaux réalisés, sa physiopathologie n'est pas élucidée, mais laisse entrevoir une origine multifactorielle avec des facteurs déclenchants (infections) et d'entretien (psychologiques) et la persistance d'anomalies inflammatoires (inflammation à bas bruit, activation microgliale et astrocytaire), immunitaires (diminution des lymphocytes NK, production anormale de cytokines, réactivité à différents allergènes, rôle des estrogènes) et musculaires (dysfonction mitochondriale et défaut de performance bioénergétique) à l'origine des dysfonctionnements multiples (endocriniens, neuromusculaires, cardiovasculaires, digestifs). La complexité du problème et les résultats parfois contradictoires des travaux de qualité inégale sont à l'origine de conceptions physiopathologiques et diagnostiques différentes. Basée sur une analyse rigoureuse des données scientifiques, le nouveau concept américain de Systemic Exertion Intolerance Disease (ou Syndrome d'Intolérance Systémique à l'Effort en français) proposé en 2015, simplifie l'approche diagnostique et rompt avec les terminologies antérieures de SFC et d'encéphalomyélite myalgique (EM). Il est encore trop tôt pour individualiser une nouvelle maladie, mais il s'agit d'un signal fort pour intensifier la reconnaissance et la prise en charge des patients atteints de SFC et stimuler la recherche.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

More than 30 years after its individualization, chronic fatigue syndrome (CFS) remains a debilitating condition for the patient and a confusing one to the physicians, both because of diagnostic difficulties and poorly codified management. Despite the numerous work carried out, its pathophysiology remains unclear, but a multifactorial origin is suggested with triggering (infections) and maintenance (psychological) factors as well as the persistence of inflammatory (low grade inflammation, microglial activation...), immunologic (decrease of NK cells, abnormal cytokine production, reactivity to a variety of allergens, role of estrogens...) and muscular (mitochondrial dysfunction and failure of bioenergetic performance) abnormalities at the origin of multiple dysfunctions (endocrine, neuromuscular,

Keywords:

Chronic fatigue syndrome
 Myalgic encephalomyelitis
 Systemic exertion intolerance disease
 Infections
 Inflammation
 Immunologic disorders
 Autoimmune diseases
 Fibromyalgia

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : jd.dekorwin@chu-nancy.fr, jean-dominique.dekorwin@univ-lorraine.fr (J.-D. de Korwin).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.003>

0248-8663/© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

cardiovascular, digestive...). The complexity of the problem and the sometimes contradictory results of available studies performed so far are at the origin of different pathophysiological and diagnostic concepts. Based on a rigorous analysis of scientific data, the new American concept of Systemic Disease Exertion Intolerance proposed in 2015 simplifies the diagnostic approach and breaks with the past and terminologies (CFS and myalgic encephalomyelitis). It is still too early to distinguish a new disease, but this initiative is a strong signal to intensify the recognition and management of patients with CFS and stimulate research.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) est défini par une fatigue invalidante et inexpiquée, évoluant depuis au moins 6 mois. C'est un diagnostic d'élimination d'une autre cause somatique ou psychique de fatigue chronique ou d'asthénie. Le SFC est reconnu par l'Organisation mondiale de la santé et figure dans la classification internationale des maladies (code G93.3).

La prévalence du SFC est variable suivant les critères de définition, entre 0,2 et 2,6 % [1–4]. Le rapport femmes/hommes est de 4/1, avec une prédominance chez l'adulte jeune (20–40 ans) mais une atteinte possible à tout âge et une prédisposition génétique. De 836 000 à 2,5 millions d'Américains en souffriraient avec des degrés d'incapacité parfois sévères générant des coûts de santé élevés [2,3]. Sa reconnaissance comme problème majeur de santé publique par les autorités sanitaires américaines et l'absence de consensus sur son diagnostic, ont conduit l'Institute of Medicine (IOM) à proposer en 2015 un nouveau cadre diagnostique et une nouvelle dénomination en vue d'une prise en charge codifiée [2,3].

La physiopathologie complexe et incertaine du SFC, l'apparente aux syndromes somatiques fonctionnels (SSF), en particulier le syndrome fibromyalgique (SFM) et le syndrome de l'intestin irritable (SII) [5,6]. L'amélioration voire la guérison du SFC surviendrait dans la moitié des cas au bout de 3 à 5 ans. Son traitement reste mal codifié, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et les exercices physiques gradués ayant démontré une certaine efficacité [7].

2. Évolution des concepts

Une revue de la littérature récente [8] identifie 9 cadres diagnostiques cliniques du SFC, que l'on peut synthétiser en 3 entités (Tableau 1) : le SFC selon les critères de Fukuda (1994) et du CDC (Centers for Disease Control and Prevention) [9], l'encéphalomyélite myalgique (EM) avec ou sans SFC [4], la nouvelle entité de l'IOM *systemic exercise intolerance disease* (SEID) dont la traduction pourrait être « maladie ou syndrome d'intolérance systémique à l'effort » (MISE ou SISE) (Tableau 1) [2].

Les critères de Fukuda associent des manifestations somatiques à la fatigue chronique, mais sont peu spécifiques [9]. Ceux de l'EM sont plus restrictifs, exigeant la présence d'un malaise post-effort et combinant d'autres manifestations en nombre variable suivant des catégories diagnostiques définies parallèlement aux hypothèses physiopathologiques sous-tendant les symptômes [4]. Les critères « consensuels » d'EM, définis en 2011, sont difficiles à utiliser en pratique [4]. Il existe un chevauchement avec d'autres SSF (par exemple SFM ou SII, fréquemment associés à la fatigue) ou avec des maladies inflammatoires ou auto-immunes caractérisées (connectivites, thyroïdites auto-immunes...) [2,4,5].

C'est dans ce contexte que le rapport de l'IOM, fondé sur une analyse exhaustive et critique de la littérature avec audition de diverses parties prenantes, a isolé un nouvel ensemble avec

seulement 4 critères cliniques (Tableau 2) [2,8]. L'entité SEID/MISE exige comme celle de l'EM l'existence d'un « malaise post-effort », dont la prévalence est élevée (69–100 %). Elle s'en écarte néanmoins en proposant une nouvelle terminologie pour rompre avec la confusion induite par les précédentes définitions [10]. Cette nouvelle conception paraît séduisante par sa démarche rigoureuse et la simplicité des critères retenus [3,10]. Néanmoins, l'identification d'une nouvelle maladie à la place d'un syndrome paraît contestable, en raison de l'absence de cause identifiée et de validation actuelle dans une cohorte de patients, et aussi du manque de spécificité et de sensibilité de ces critères. Ainsi, de nombreux patients ne semblent pas se reconnaître dans cette nouvelle définition (enquête en cours de l'Association française du syndrome de fatigue chronique) et le changement de dénomination soulève aussi des critiques [10,11]. Peut-être s'agit-il d'un sous-groupe de SFC plus sévère [8], à l'instar de l'EM, au sein de la fatigue chronique inexpiquée au sens large [5,6]. Le débat n'est pas tranché en raison de l'hétérogénéité et des insuffisances méthodologiques des études publiées, aucune des classifications actuelles n'ayant été correctement testée pour identifier les patients avec SFC en cas d'incertitude diagnostique [8].

3. Bases physiopathologiques

3.1. Infections

De nombreux agents infectieux ont été recherchés pour expliquer le SFC, sans qu'aucun n'ait été formellement reconnu. Suite à la mise en évidence d'anticorps spécifiques IgM ou d'un titre élevé en IgG vis-à-vis du virus Epstein-Barr (EBV), des entérovirus, du parvovirus B19 et de *Coxiella burnetii* chez des adultes d'âge moyen 40 ans présentant un SFC, les études transcriptomiques (88 gènes étudiés) de 8 sous-types de ce syndrome (A à H), ont permis une analyse plus fine mais aussi plus complexe [12]. Une association entre l'agent infectieux et des sous-types précis a été mise en évidence pour l'EBV et les entérovirus, ces deux derniers agents étant le plus souvent cités dans la littérature comme agents « déclenchant » du SFC. Le rôle de l'EBV a été retrouvé chez 13 %, 7 % et 4 % des adolescents qui, 6, 12 et 24 mois après une mononucléose infectieuse remplissaient les critères cliniques et biologiques du SFC [13]. En 2009, une nouvelle hypothèse virale a concerné un gamma rétrovirus, apparenté au virus de la leucémie murine, isolé dans le sang de patients présentant un SFC mais non confirmée par des équipes internationales, à la grande déception des patients [14]. Très récemment, l'hypothèse microbienne est relancée par la description d'une similitude clinique entre le syndrome de Lyme chronique (SLC) et le SFC en comparant 13 patients présentant un SLC, 25 présentant un SFC, 12 sujets témoins et 11 présentant un lupus [15]. La difficulté pour apprécier cette étude réside dans la définition des critères cliniques et biologiques du SLC [15,16]. Il persiste des incertitudes quant au rôle des pathogènes (cause ou facteur déclenchant) dans l'apparition d'un SFC, ce qui est renforcé par l'absence de résultats concluant à long terme de l'utilisation d'antibiotiques, d'antiviraux et d'agents stimulants l'immunité.

Tableau 1

Critères diagnostiques du syndrome de fatigue chronique (SFC) : analyse comparée des principales classifications : SFC de Fukuda et du Center for Disease Control and Prevention (CDC), encéphalomyélite myalgique (EM) avec ou sans SFC, syndrome de l'intolérance systémique à l'effort (SISE)/systemic exercise intolerance disease (SEID).

Manifestations cliniques	SISE/SEID 2015	EM ± SFC 2011	Fukuda/CDC 1994
<i>Générales</i>			
Fatigue	X ^a		≥ 6 mois
Début brutal ou acquis	X ^b		
Incapacité fonctionnelle quotidienne	≥ 6 mois ^b		
<i>Neuromusculaires/cognitives/douloureuses</i>			
Myalgies		X ^d	X ^e
Malaise post-effort	X ^a	X ^c	X ^e
Céphalées nouvelles			X ^e
Arthralgies migratrices		X ^d	X ^e
Troubles du sommeil	X ^a	X ^d	X ^e
Anomalies neurologiques/psychiatriques		X ^d	
Troubles cognitifs/mnésiques	X ^f	X ^d	X ^e
Anomalies thermorégulation		X ^g	
<i>Neuro-endocriniennes/immunitaires</i>			
Mal de gorge		X ^{h,i}	X ^e
Adénopathies douloureuses		X ^{h,i}	X ^e
Dysfonction neuroendocrinienne		X ^g	
Susceptibilité infections virales		X ⁱ	
Hypersensibilité chimique (aliments, médicaments...)		X ⁱ	
<i>Autres anomalies</i>			
Cardiovasculaires	X ^f	X ^g	
Pulmonaires		X ^g	
Gastro-intestinales		X ⁱ	
Génito-urinaires		X ⁱ	

^a Les 3 critères requis (fatigue, malaise post-effort et sommeil non réparateur).

^b Incapacité fonctionnelle quotidienne et début brutal/acquis inclus dans fatigue chronique.

^c Critère EM obligatoire.

^d Au moins un symptôme de 3 des 4 groupes symptomatiques (neurocognitif, douleur, sommeil, neurosensoriel/moteur).

^e ≥ 4 symptômes simultanément présents pendant au moins 6 mois.

^f Au moins un des 2 nécessaires (troubles cognitifs, intolérance orthostatique)

^g Au moins un dysfonctionnement requis des 4 catégories production/transport d'énergie (thermorégulation, intolérance chaleur, cardiovasculaire, pulmonaire).

^h Symptômes pseudogrippaux récidivants ou chroniques ou aggravés par l'effort.

ⁱ Au moins un symptôme dans au moins 3 des 5 catégories de dysfonction immunitaire (susceptibilité infections virales, hypersensibilité chimique, symptômes pseudo-grippaux, gastro-intestinaux et génito-urinaires).

3.2. Anomalies immunitaires

Les manifestations somatiques fréquentes au cours du SFC (état subfébrile, maux de gorge, ganglions cervicaux ou axillaires sensibles, myalgies, arthralgies migratrices) ont fait rechercher une dysfonction immunitaire [17,18]. Les systèmes immunitaires inné et adaptatif semblent concernés. Un déficit immunitaire favorisant la survenue d'infections répétées, ou une auto-immunité ont été évoqués [19]. Les anomalies recensées récemment résultent de l'utilisation de différentes techniques : analyses sanguines des sous-populations lymphocytaires en cytométrie de flux, dosages de cytokines (Elisa), tests fonctionnels, prélèvements tissulaires, méthodes d'analyse à haut débit ou « omics » (transcriptome, SNPs) et étude de l'effet de l'exercice sur les anomalies immunologiques [20] (Tableau 3). Une anomalie fréquente concerne les lymphocytes de type *natural killer* (NK), en nombre constamment abaissé, avec

des fonctions de cytotoxicité diminuées. Les NK sont impliqués dans le contrôle des infections virales (notamment herpes virus) et dans la production de l'interféron-γ, impliqué dans la pathogénie de certaines maladies auto-immunes, qui était soit abaissé, soit élevé dans différents travaux. Les différences d'expression de certaines cytokines en fonction de l'ancienneté de la maladie, rapportées récemment, demandent à être confirmées dans une étude longitudinale [21]. Les études concernant les lymphocytes T et B sont discordantes ou non informatives.

Tous ces travaux souffrent de nombreuses limitations : échantillons faibles de patients, rarement des groupes témoins satisfaisants et des études de l'impact de l'exercice physique ou des données longitudinales, presque jamais de données concernant les traitements et/ou les comorbidités ou infections intercurrentes des patients testés, résultats non reproduits par des équipes indépendantes ou discordants, biais statistiques avec risque de faux positifs...

Malgré l'absence de preuve sur la causalité des anomalies observées et sur le rôle d'une auto-immunité sous-jacente, l'observation d'une amélioration clinique du SFC suite à des biothérapies anti-lymphocytaires a motivé l'initiation d'essais cliniques [22,23], créant une attente forte des patients et la proposition de nouveaux protocoles avec le rituximab (NCT02229942) ou le cyclophosphamide (NCT02444091). D'un point de vue conceptuel, on ne peut pas exclure la possibilité d'une dérégulation immunitaire en réponse à un signal de « danger » [24] provenant par exemple d'une dysfonction musculaire [25] ou d'une hyperréactivité contre des agents infectieux commensaux [26]. La constitution de biobanques prospectives et l'utilisation systématique de techniques d'analyses à haut débit pourraient permettre des avancées physiopathologiques et l'identification de biomarqueurs diagnostiques.

Tableau 2

Critères diagnostiques du SEID/SISE proposés par l'IOM [2,3].

<i>Les trois symptômes suivants sont obligatoires</i>
Fatigue depuis au moins 6 mois, intense, nouvelle ou d'un début défini, ne résultant pas d'un effort excessif continu et non améliorée par le repos, avec réduction substantielle ou altération du niveau des activités personnelles, professionnelles ou sociales auparavant réalisées
Malaise post-effort ^a
Sommeil non réparateur ^a
<i>Et au moins un des deux manifestations suivantes</i>
Altération cognitive ^a ou
Intolérance orthostatique

^a La fréquence et la sévérité des symptômes doivent être évaluées. Le diagnostic SEID/SISE doit être revu si le patient ne présente pas ces symptômes au moins la moitié du temps avec une intensité moyenne, substantielle ou sévère.

Tableau 3

Anomalies immunologiques (+ : élévation ; – : diminution) au cours du syndrome de fatigue chronique (revue systématique de la littérature Pubmed pour la période 2004–2015).

	Anomalies observées	Techniques	Références
<i>Immunité innée</i>			
Complément	+ C4a ^a	Elisa plasma	Nijs J Intern Med 2010
NK	– cytotoxicité K562 ; – sous-population CD56 bright + degranulation ; + IFN production ; – GZB + perforine – perforine + NKp46 – NKp46 ^c	Cytométrie Cytométrie Cytométrie Cytométrie Cytométrie Cytométrie	Brenu J Transl Med 2010 Brenu Int Immunol 2014 Brenu J Transl Med 2011 Maher Clin Exp Immunol 2005 Curriu J Transl Med 2013 Hardcastle BMC Immunol 2015
Neutrophiles	– <i>respiratory burst</i> + apoptose + compte	Cytométrie Cytométrie Cytométrie	Brenu J Transl Med 2010 Kennedy J Clin Pathol 2004 Niblett 2007 Exp Biol Med 2007
Cellules dendritiques	– compte (pDc)	Cytométrie	Brenu Int Immunol 2014
Cytokines	+ TGF- β ^b – IFN- γ ; + TNF- α + IL-10 ; + IFN- γ ; + TNF- α + cytokines « Th2 » + LT- α ; + IL-1 α ; + IL-1 β ; + IL-4 ; + IL-5 + IL-6 ; + IL-12 ; -IL-8 ; -IL-13 ; -IL-15 Pas de différences : 51 cytokines ^d + TGF- β + IL-10 ^e + IL-6R Pas de différences – IL-10 (sur 27 cytokines)	Cytokines sang PBMC stimulés CD4+ cytokines Cytokines plasma Cytokines plasma Cytokines plasma Cytokines plasma PCR ARNm Microarray/PCR PCR ARNm, Elispot LCR BioPlex assays	Blundell Brain Behav Immun 2015 Brenu Int Immunol 2014 Brenu J Transl Med 2011 Broderick Brain Behav Immun 2010 Fletcher J Transl Med 2009 Hornig Sci Adv 2015 Kennedy J Clin Pathol 2004 Light J Intern Med 2012 Kerr J Infect Dis 2008 Nakamura Clin Vaccine Immunol 2013 Peterson Mediators Inflamm 2015
<i>Immunité adaptative</i>			
Lymphocytes B	– LyB expression des gènes + LyB naïfs et translationnelle ; – plasmablastes – LyB immatures ; + LyB mémoires Pas de différence réponse vaccinale influenza	Microarray Cytométrie Cytométrie Cytométrie	Aspler Behav Brain Funct 2008 Bradley Clin Exp Immunol 2013 Brenu Int Immunol 2014 Prinsen 2012
Lymphocytes T	+ Treg compte – TCD8+ cytotoxicité P815 + HSR <i>Candida albicans</i> – TCD8+ activation ; – T mémoires – EBNA-1-specific TNF- α /IFN- γ /IL-2 + TCD4+/TCD8+ – perforine + Th2	Cytométrie Cytométrie, IDR Cytométrie Cytométrie Cytométrie Stimulated CD4+/8+ T cytokines cellulaires	Brenu BMC Immunol 2012 Brenu J Transl Med 2011 Brunet Allerg Immunol 2002 Curriu J Transl Med 2013 Loebel PLoS One 2014 Maher Clin Exp Immunol 2005 Skowera Clin Exp Immunol 2004

HSR : hypersensibilité retardée ; GZB : granzyme ; IL : interleukine ; pDc : cellules dendritiques plasmacytoïdes.

^a Patients avec malaise post-effort.

^b Cinq études sur 8, non modifié par exercice physique.

^c Patients avec un SFC sévère.

^d Différences observées pour les patients à un stade précoce (< 3 ans) de la maladie versus ceux à un stade plus tardif (ex : IFN- γ diminué chez ces derniers versus témoins sains).

^e Post-effort.

3.3. Intolérances et allergie

Le rôle d'une intolérance ou d'une allergie est souvent évoqué par les patients. Pour l'allergie IgE dépendante, une étude de 50 patients n'a retrouvé une augmentation des IgE totales (> 100 UI/mL) que dans 22 % des cas. La prévalence des IgE spécifiques à un ou plusieurs des allergènes était de 36 % de la population étudiée, à la limite supérieure des valeurs trouvées dans une population standard (20 à 35 %) sans que la différence soit significative [27]. La maladie cœliaque est un diagnostic différentiel exceptionnellement retrouvé devant un SFC typique. Par contre, il existe souvent une sensibilité au gluten non cœliaque avec une amélioration par un régime sans gluten des troubles digestifs fonctionnels, souvent associés au SFC, dans plus de 80 % des cas, mais sans amélioration notable de la fatigue, des douleurs et des troubles cognitifs [28]. Une réactivité anormale lymphocytaire T à des antigènes microbiens est retrouvée cliniquement par un test cutané avec une hypersensibilité retardée systémique à 48 heures chez plus de 50 % des cas [26], ou biologiquement dans 57 % (*Candida albicans*) et 48 % (*Staphylococcus aureus*) des patients ($n = 505$) qui

présentent un SFC et/ou une fibromyalgie [29]. La présence en excès de ces micro-organismes au niveau des muqueuses ORL et/ou intestinales entraînerait l'activation de lymphocytes T et la production de cytokines comme l'interféron- γ en partie responsable de la symptomatologie clinique. Ces travaux soulignent le rôle potentiel du microbiote intestinal, dans le SII comme dans le SFC, qui pourrait être amélioré par la modulation du microbiote à l'aide de la transplantation fécale [30].

3.4. Troubles endocriniens

Parmi les anomalies endocriniennes, le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) a été particulièrement étudié dans le SFC. En effet, c'est un élément clé dans la réponse au stress de l'organisme, qui orchestre des changements à travers un large éventail de systèmes biologiques. Bien que de qualité inégale, les études ont montré principalement un hypocortisolisme modéré, une atténuation des variations diurnes du cortisol, une augmentation du rétrocontrôle négatif des

glucocorticoïdes sur la sécrétion d'ACTH et une réactivité diminuée de l'axe HHS [31]. En outre, les changements de l'axe HHS semblent associés à des symptômes plus graves et/ou une invalidité plus marquée et une moindre efficacité des traitements habituels du SFC [31]. Une méta-analyse de 85 études concernant le SFC, le SFM et le SII n'a montré un hypocortisolisme basal significatif par rapport aux témoins qu'en cas de SFC [32]. Le sexe féminin était un facteur prédictif indépendant d'hypocortisolisme basal, suggérant un rôle des œstrogènes. En utilisant un modèle d'interaction des variables moléculaires des axes HHS et hypothalamo-hypophysogonadique (HHG) avec le système immunitaire chez les femmes atteintes de SFC, Craddock et al. [33] ont émis l'hypothèse d'un entretien du dysfonctionnement cortico-surrénalien lié à une interaction persistante entre l'axe HHG (augmentation de l'œstradiol) et le système immunitaire (réponse anti-inflammatoire de type Th2). D'autres facteurs pourraient intervenir pour réduire le niveau du cortisol comme un faible niveau d'activité, la dépression et le stress en début de vie, tandis que la consommation de médicaments psychotropes augmenterait le cortisol. Cela renforce l'intérêt thérapeutique des TCC, susceptibles d'augmenter le cortisol, alors que la supplémentation en stéroïdes est généralement déconseillée [31].

3.5. Troubles neurologiques

La fatigue est un symptôme fréquent au cours des maladies neurologiques, au premier rang desquelles la sclérose en plaques [34]. Le diagnostic de SFC implique par définition l'absence de maladie neurologique ou psychiatrique à l'origine de la fatigue. En revanche, le dysfonctionnement cognitif est une composante majeure du SFC, rapporté chez 50 à 80 % des patients [35]. Il affecte principalement les fonctions exécutives et se manifeste typiquement par des problèmes de concentration/attention, des difficultés à trouver ses mots, une moindre vitesse de traitement de l'information, un ralentissement moteur et un épuisement mental [35]. Le profil de l'atteinte neuropsychologique peut être très variable dans son expression et son intensité, sans être toujours corrélé au degré de fatigue mentale [35].

Les mécanismes du dysfonctionnement cognitif sont mal compris. Leur étude repose principalement sur la neuroimagerie morphologique (IRM) et fonctionnelle (SPECT, TEP) en l'absence de base neuropathologique définie. L'imagerie standard est normale et sert surtout pour le diagnostic différentiel du SFC. Les approches de morphométrie IRM orientent vers une réduction régionale du volume de la substance grise et/ou de la substance blanche principalement dans le cortex préfrontal et les lobes occipitaux, mais avec des résultats parfois contradictoires d'une étude à l'autre [34,36]. Les études d'imagerie fonctionnelle sont difficiles à synthétiser en raison des différences méthodologiques. Les études de perfusion montrent globalement que le débit sanguin cérébral (reflet indirect de l'activité cérébrale en l'absence de pathologie vasculaire) peut être diminué dans le cortex et le cervelet [34]. L'IRM fonctionnelle a montré une diminution d'activation des cortex préfrontal, dorsomédial et dorsolatéral durant des tâches induisant de la fatigue alors que la sévérité ressentie de la fatigue est corrélée avec une augmentation de l'activation des régions frontales, temporales et cérébelleuses. Enfin, par la tomographie par émission de positrons (TEP) qui évalue directement l'activité neuronale, a été montré un hypométabolisme du cortex préfrontal chez les patients avec SFC [34]. L'utilisation d'un traceur spécifique de l'activation microgliale et astrocytaire permet de visualiser la neuro-inflammation de manière non invasive. Une première étude est en faveur d'une corrélation entre neuro-inflammation et troubles cognitifs dans le SFC [37] et une telle approche serait utile dans l'évaluation et le suivi des patients.

3.6. Dysfonction musculaire

L'implication musculaire dans la physiopathologie du SFC est évoquée depuis les années 1970. La nouvelle dénomination américaine SEID formalise ce lien intrinsèque entre le muscle et le SFC à travers la notion d'effort.

Les études anatomopathologiques et fonctionnelles ont permis d'écarter la myopathie et la défaillance de la fonction musculaire [38]. Les structures et fonctions tissulaires, cellulaires et myofibrillaires, supports du raccourcissement du sarcomère puis du muscle sont conservées. De même, la force musculaire, l'endurance à l'effort, et les capacités maximales aérobie (VO₂) ne sont pas altérées. Mais le muscle qui se contracte nécessite une importante production d'ATP et la spectrométrie de résonance magnétique a permis d'objectiver dès 1992 un déficit post-effort en ATP associé à un défaut du métabolisme oxydatif du muscle se contractant [39]. Cette anomalie du métabolisme oxydatif a depuis été précisée [34]. Lors d'une contraction, la production et la régénération musculaires d'ATP, en particulier par les phosphorylations oxydatives, sont diminuées et le transport d'électrons par la chaîne respiratoire déficiente (déficit ou dysfonction du coenzyme-Q10). Ces dysfonctions conduisent à une hyperproduction de substances réactives dérivées de l'oxygène alors dommageable tant au niveau musculaire que systémique à l'origine d'un stress oxydant. La concentration plasmatique de marqueurs du stress oxydant semble être corrélée à des anomalies fonctionnelles musculaires (potentiels évoqués, onde-M) [40]. Alors qu'aucune anomalie n'est identifiée au repos, le temps de conduction neuromusculaire est allongé et l'excitabilité du sarcolemme diminuée au décours d'un exercice fatigant. Plus récemment, une étude du transcriptome a objectivé une altération de l'expression des gènes de la fonction mitochondriale et de la balance oxydative (dont la superoxyde dismutase) ainsi que des gènes des récepteurs nicotiques suggérant une association stress oxydant-anomalie de la transmission neuromusculaire [41]. Malgré les limites des critères diagnostiques de SFC utilisés dans les études, la dysfonction mitochondriale et un défaut de performance bioénergétique sont des traits marquants du SFC [34].

3.7. Facteurs psychologiques et stress

S'il semble exister un lien entre SFC, facteurs psychologiques et stress, il est nécessaire de préciser que leur nature et leurs différentes modalités d'expression demeurent à explorer [42,43]. En effet, si la dépression et l'anxiété sont fréquentes, elles seraient plus probablement liées aux conséquences du SFC sur la vie et le quotidien des patients [44]. Les facteurs psychologiques interviendraient alors plus dans le maintien que l'apparition du SFC en raison des croyances, cognitions et comportements relatifs au SFC et à ses causes [45]. En effet, le SFC et la détresse psychologique liée notamment au handicap d'une fatigue constante et à l'absence de traitement efficace, confronteraient les patients à des difficultés d'adaptation à différents stress physiologiques et d'ajustement psychologique [46]. Par ailleurs, l'absence de reconnaissance médicale et sociale de leur syndrome pourrait aussi majorer l'intensité de la souffrance anxio-dépressive des patients [47]. L'ensemble de ces facteurs renforceraient les manifestations du SFC chez les patients et leurs limitations fonctionnelles, et entraveraient le rétablissement des patients en aggravant leur perception négative du syndrome et en renforçant leur sentiment d'impuissance et d'inefficacité. Enfin, en ce qui concerne les traits de personnalité, les patients atteints du SFC sont décrits comme perfectionnistes, consciencieux sans pour autant présenter des troubles avérés de la personnalité [48]. Il a été montré que le neuroticisme et le perfectionnisme auraient un rôle de médiateur sur la gravité de la dépression et donc un rôle indirect sur la gravité du

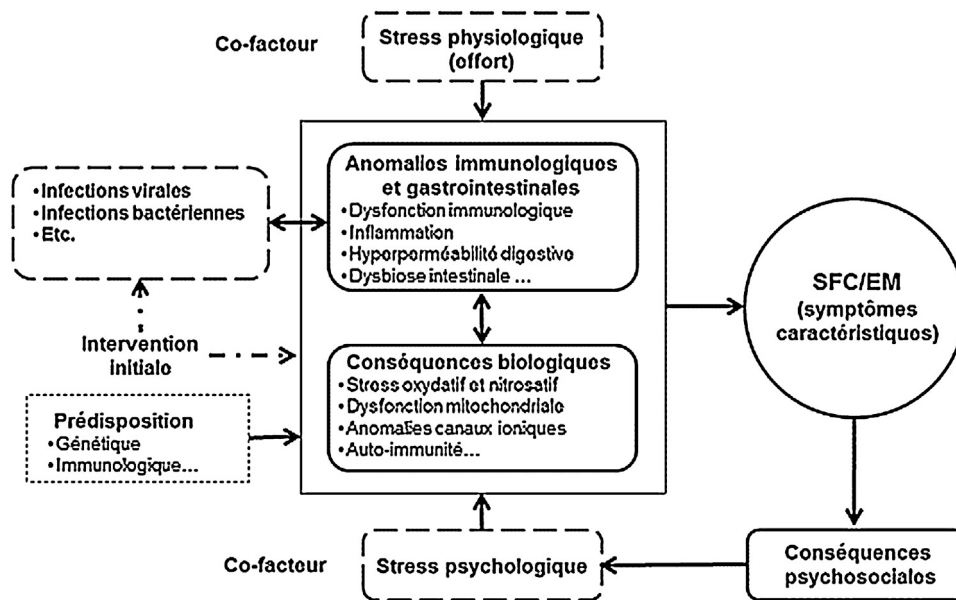


Fig. 1. Modèle physiopathologique, biopsychosocial, du syndrome de fatigue chronique (SFC)/encéphalomyélite myalgique (EM) d'après Maes et Twisk [43].

SFC [49]. Il apparaît donc nécessaire d'étudier le rôle de la personnalité, indépendamment de la question d'un éventuel trouble, dans une perspective dynamique et évolutive conforme à l'existence de l'individu. Si les facteurs psychologiques sont impliqués dans le SFC, leur rôle doit être étudié en considérant la complexité des différents éléments à l'œuvre et l'hétérogénéité des patients.

3.8. Modèle physiopathologique

Deux théories physiopathologiques caractérisent l'évolution des concepts et la nosologie du SFC [5,7,43]. L'une « psychosomatique » dérive de celle de la neurasthénie à la fin du XIX^e siècle et insiste sur la présence d'une fatigue mentale et d'une détresse psychique. L'autre, défendant une cause organique inflammatoire ou immunologique à l'origine des dysfonctionnements multiples constatés, sous-tend le concept d'EM et a la faveur de groupes de malades et de médecins [6].

Les critères diagnostiques du SFC/EM combinent diverses anomalies définissant une image clinique compatible avec une maladie singulière et une physiopathologie unique. L'entité SFC pourrait être considérée, à l'inverse, comme regroupant un spectre de maladies dans lesquelles des processus physiopathologiques différents produiraient une expression clinique voisine [43]. Cette proposition suggère l'existence de mécanismes centraux (activation des cellules gliales et dysfonction mitochondriale) secondaires à l'inflammation périphérique et à l'activation immunitaire, à l'origine de la fatigue aussi bien dans des maladies neuro-inflammatoires (sclérose en plaques, maladie de Parkinson) et auto-immunes qu'au cours du SFC [43].

Le modèle biopsychosocial appliqué au SFC implique à la suite de facteurs déclenchants de la fatigue (infections virales, stress...) des facteurs d'entretien psycho-comportementaux (traits de personnalité, repos prolongé, fluctuations brutales du niveau d'activité) et conforte l'intérêt des TCC [50]. Maes et Twisk l'ont enrichi, en faisant intervenir un terrain dysimmunitaire, des désordres gastro-intestinaux (hyperperméabilité intestinale et interactions avec le microbiote) et des processus inflammatoires (à bas niveau avec participation nerveuse centrale et dysfonction astrocytaire) et immunologiques entretenus à la suite de l'agression initiale, impliquant une activation des voies du stress oxydatif et nitrosatif [36,43]. Les stress physiologiques (effort)

et psychologiques agiraient comme cofacteurs pour produire les manifestations caractéristiques du SFC (faiblesse musculaire, malaise post-effort, troubles neurocognitifs...) et d'autres symptômes d'accompagnement (douleurs, troubles digestifs...), dont les conséquences psychosociales entretiendraient le stress psychologique (Fig. 1).

Les nouveaux critères diagnostiques (SEID) encouragent le développement de nouveaux axes de recherches [51].

4. Nouvelle approche diagnostique (SEID/SISE)

Les nouveaux critères diagnostiques de l'IOM (Tableau 2) comportent 4 critères :

- « fatigue chronique » responsable d'une réduction importante de la capacité fonctionnelle quotidienne (contrastant avec l'état antérieur du patient) ;
- « malaise post-effort » pour un effort auparavant bien toléré, physique ou cognitif ou faisant suite à un stress émotionnel ou à une infection, avec aggravation des autres symptômes ou épuisement de survenue immédiate ou retardée et une période de récupération anormalement lente (≥ 24 heures) ;
- « sommeil non réparateur » en l'absence de troubles objectifs des schémas du sommeil ;
- « altération cognitive » (troubles de la mémoire, déficit de l'attention, altération de la fonction psychomotrice, ralentissement du traitement de l'information) et/ou « intolérance orthostatique » (incapacité d'exercer de façon soutenue une activité en position verticale) [2,8].

Ces symptômes doivent être présents au moins 6 mois et la moitié du temps avec une intensité moyenne à sévère. Les patients symptomatiques depuis moins de 6 mois doivent être suivis pour confirmer ou infirmer le diagnostic. Les autres manifestations, présentes dans les classifications précédentes (Tableau 1) sont possibles, mais non prises en compte. L'application de ces critères est facilitée par la mise à disposition d'un set de questions-réponses types (à traduire et à adapter au contexte français) et d'outils diagnostiques cliniques [2]. L'objectif est d'offrir un cadre diagnostique simple pour proposer une prise en charge adéquate et favoriser les recherches fondamentales et thérapeutiques [2,3,7,51].

5. Diagnostic différentiel et formes frontières

Devant une fatigue chronique, la démarche diagnostique a pour but de la caractériser en identifiant la plainte et la demande du patient et d'en déterminer la ou les causes et facteurs favorisants. Les signes d'alarme doivent être recherchés : douleur thoracique et dyspnée (cardiopathies et broncho-pneumopathies), anomalies neurologiques/cognitives (neuropathies centrales ou périphériques, maladie de Parkinson, sclérose en plaques, démences), douleur et inflammation articulaire (rhumatismes inflammatoires, maladies auto-immunes systémiques), amaigrissement et/ou adénopathies et/ou hépatomégalie et/ou splénomégalie (cancers, hémopathies malignes). En cas de fatigue isolée, sans orientation particulière, une batterie d'explorations systématiques (biologie et imagerie) est généralement mise en œuvre [52].

5.1. Diagnostics d'exclusion

Chez 904 patients présentant les critères classiques du SFC, une cause potentielle de fatigue était identifiée chez 441 (48 %) d'entre eux dès l'entretien téléphonique [53]. L'examen clinique, la consultation psychiatrique et les examens biologiques permettaient de détecter une cause médicale ou psychiatrique dans 443 (49 %) cas supplémentaires [53]. Les causes les plus fréquentes étaient la dépression, suivie des troubles bipolaires, des dysthyroïdies, des addictions et du diabète. L'existence d'une obésité augmentait les chances de trouver une cause médicale ou psychiatrique. D'autres

études ont montré des résultats similaires, avec une fréquence élevée de maladies concomitantes chez les patients rapportant une fatigue depuis plus de 6 mois [50].

En l'absence de test spécifique, le diagnostic de SFC nécessite souvent une consultation spécialisée, l'interniste étant particulièrement concerné. L'IOM recommande un avis psychiatrique systématique [2]. Un bilan complémentaire « raisonnable » est justifié pour écarter d'autres causes de fatigue chronique [2,8,52]. Les investigations listées (Tableau 4) sont assez concordantes avec la pratique des internistes français [52] et les recommandations américaines du CDC [54]. Certaines ont été déjà réalisées lors de l'installation de la fatigue (bilan sanguin inflammatoire, biochimique et hormonal, hémogramme, sérologies virales...). Le dépistage des comorbidités (pas forcément diagnostics d'exclusion) concerne principalement les prises médicamenteuses, les troubles du sommeil, les troubles psychiatriques (dépression surtout et troubles bipolaires, anorexie mentale, schizophrénie, addictions) et le bilan des douleurs éventuelles rhumatismales (rhumatismes inflammatoires et/ou fibromyalgie), digestives (entéropathies inflammatoires, SII) [53].

5.2. Fatigue et syndrome fibromyalgique

Le SFC et le SFM associent de façon variable fatigue, douleurs et troubles du sommeil. Ils ont aussi en commun des facteurs génétiques, des liens physiopathologiques, et certaines comorbidités (fonctionnelles, psychiatriques). Leur mode évolutif,

Tableau 4

Principaux diagnostics d'exclusion du syndrome de fatigue chronique et examens d'orientation.

Pathologies	Diagnostics	Investigations
Infectieuses	Hépatites virales chroniques B et C Autres virus : VIH, EBV, CMV Maladie de Lyme, syphilis Déficit immunitaire Tuberculose Maladie de Whipple	Sérologies ± WB et PCR EPP, DPIG, typage lymphocytaire Radiographie pulmonaire, Quantiferon PCR, biopsies duodénales
Endocriniennes	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie Hyper- et hypo-parathyroïdies Insuffisances surrénaliennes, insuffisance antéhypophysaire, hypercorticismes Diabète, hypoglycémie	TSH, T4 Calcémie, phosphorémie, PTH ACTH, cortisolémie
Auto-immunes et inflammatoires systémiques	Syndrome de Gougerot-Sjögren Lupus systémique Maladie cœliaque MICI Sarcoïdose Vascularites (Horton, PAN) Hémochromatose génétique Surcharge (Fabry, Gaucher, Wilson)	Glycémie Ac anti-nucléaires Ac anti-SSA/SSB, BGSA Ac anti-nucléaires, anti-ADN natif Ac anti-transglutaminase, biopsies duodénales Scanner abdominal, endoscopies Radiographie pulmonaire, ECA, BGSA... Biopsie artère temporale, imagerie vasculaire
Génétiques	Hémochromatose génétique	Ferritinémie, CSTf, ± tests génétiques
Neurologiques	Myopathies/myosites/mitochondriopathies Sclérose en plaques Myasthénie Cancers (pancréas, rein,...)/hémopathies	Dosages enzymatiques/biochimiques, génétique CPK, ENMG, biopsie musculaire, test d'effort IRM cérébrale, ponction lombaire Ac anti-récepteurs acétylcholine, anti-musk Scanner TAP, endoscopies, myélogramme
Néoplasies	Anémie Carence martiale	Hémogramme Ferritinémie, CSTf
Hématologiques	SAS, narcolepsie, mouvements périodiques hypersomnie idiopathique	Polysomnographie
Troubles du sommeil	Troubles ioniques Déficits vitaminiques Régimes alimentaires déséquilibrés Insuffisance hépatique Insuffisance rénale Amyloses	Natrémie, kaliémie B12, folates, homocystéinémie Enquête diététique Albuminémie, TQ, enzymes hépatiques, créatininémie, albuminurie... BGSA, biopsies dirigées
Autres	Anxio-dépression Toxicomanie	Questionnaire HAD, consultation spécialisée Anamnèse, consultation spécialisée
Psychiatriques		

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; CMV : cytomégalovirus ; WB : western blot ; PCR : amplification génique ; EPP : électrophorèse protéines plasmatiques ; DPIG : dosage pondéral des immunoglobulines ; Ac : anticorps ; BGSA : biopsie glandes salivaires accessoires ; PAN : panartérite noueuse ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; CSTf : coefficient saturation transferrine ; ENMG : électroneuromyogramme ; SAS : syndrome d'apnée du sommeil ; TAP : thoraco-abdomino-pelvien ; TQ : temps de Quick ; HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale.

l'étude comportementale et certaines modalités thérapeutiques peuvent les différencier [55]. Dans le SFC, survenue brutale parfois associée à des douleurs ayant tendance à s'estomper ou à apparaître secondairement et permanence de la fatigue. Dans le SFM, installation progressive des douleurs chroniques devenant permanentes et perturbant le sommeil (non récupérateur) avec apparition secondaire de la fatigue, compromettant la poursuite des nombreuses activités réalisées volontiers auparavant, parfois au prix de douleurs mais longtemps sans fatigue importante. Ce trait de personnalité hyperactive, relaté par tant de patientes nous paraît très caractéristique du SFM et peu présent dans le SFC typique. Dans le cas du SFC, « le coup de tonnerre dans un ciel serein » est plus évocateur bien qu'inconstant, de même que le syndrome infectieux souvent inaugural, même si certains facteurs déclenchants paraissent communs avec le SFM (maladies aiguës, traumatismes physique ou psychologique, stress et surmenage...).

Les critères de classification prennent en compte différemment fatigue et douleurs. Pour le SFM, la fatigue chronique et d'autres troubles (extension des zones douloureuses, troubles du sommeil, troubles cognitifs, troubles digestifs fonctionnels, dépression...) sont maintenant intégrés, par rapport aux critères classiques de l'ACR (douleur chronique diffuse et *tender points* de Yunus) [56]. L'hypothèse de syndromes de chevauchement ou d'association SFM et SFC est envisagée dans le concept d'EM qui intègre la dimension douloureuse [8], sans toutefois prise en compte de la douleur dans le nouveau cadre SEID/SISE [2]. L'absence d'études cliniques comparatives avec les nouveaux critères de SFC/SEID ne permet pas de conclure.

5.3. Fatigue et connectivités

La fatigue est souvent jugée par les patients comme le symptôme le plus invalidant au cours des connectivités. Surtout étudiée au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), la fatigue affecte deux tiers des patients [57]. C'est la plainte la plus fréquente en cas de lupus érythémateux disséminé (LED), concernant 50 à 90 % des patients [58], comme au cours de la sclérodermie systémique, trois quarts des patients se plaignant de fatigue, symptôme le plus pénible pour deux tiers d'entre eux [59].

Cette fatigue au cours des connectivités est d'origine multifactorielle, mais en grande partie inexpiquée. La gravité ou la sévérité de la maladie n'en est pas la raison principale, et il a bien été montré au cours du SGS qu'il n'y avait aucune relation entre la sévérité de la fatigue et la gravité systémique de la maladie. Il en est de même pour le LED au cours duquel la fatigue n'est pas corrélée avec les paramètres cliniques et biologiques d'évolutivité, et pour la sclérodermie, sans différence entre les formes diffuses et les formes localisées. Bien que non exceptionnelle, la dépression est loin d'être l'explication univoque de la fatigue : 60 % des patients fatigués atteints de SGS ne sont pas dépressifs [57]. La douleur est l'autre plainte fréquente de ces patients et plusieurs études ont montré une fréquence élevée de SFM au cours du SGS (30 à 50 %) comme au cours du LED. Cependant, il ne s'agit pas non plus de l'explication unique à la fatigue en cas de connectivité, nombre de ces patients ne répondant pas aux critères diagnostiques de la fibromyalgie [60].

D'autres facteurs participent à la fatigue comme les troubles du sommeil, un niveau d'anxiété élevé, un déconditionnement à l'effort fréquent et un dysfonctionnement mitochondrial.

En pratique, il convient donc de rechercher une cause « curable » de cette fatigue sur laquelle on pourrait agir : pathologie de sommeil, état anxieux et/ou dépressif, douleur chronique, carence martiale ou en vitamine D. Le reconditionnement à l'effort avec exercice aérobie est la mesure thérapeutique la plus efficace [58].

6. Conclusion

Le message principal adressé par l'IOM est que le SFC au sens large est un désordre complexe et grave, justifiant une démarche positive et active des professionnels de santé. Il est trop tôt pour affirmer que le concept SEID/SISE, qui s'apparente plus à une nouvelle définition du syndrome plus opérationnelle qu'à une maladie, va améliorer l'attitude des soignants, l'adhésion des patients et leur prise en charge. La reconnaissance des patients atteints de SFC et leur prise en charge doivent être développées. Cela passe par l'intensification de la recherche et la collaboration entre les professionnels de santé et les patients (associations...), avec de nouveaux moyens pour identifier les facteurs contributifs, mieux caractériser l'affection (sous-groupes de patients...) et son épidémiologie, identifier des biomarqueurs éventuels, adapter les mesures thérapeutiques et former les acteurs de santé.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs de cet article sont membres du conseil scientifique de l'Association française du syndrome de fatigue chronique dont la charte stipule l'indépendance scientifique vis-à-vis des responsables de l'association.

Références

- [1] Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health* 1997;87:1449–55.
- [2] IOM (Institute of Medicine). Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. Washington, DC: The National Academies Press; 2015 <http://www.iom.edu/mecfs>.
- [3] Clayton EW. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. *JAMA* 2015;313:1101–2.
- [4] Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med* 2011;270:327–38.
- [5] Henningsen P, Ziefel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet* 2007;369:946–55.
- [6] Toinon M, Cathébras P. Fatigue chronique : facteurs de risque, pronostic, et prise en charge. *Rev Prat Med Gen* 2014;28:549–54.
- [7] Smith ME, Haney E, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:841–50.
- [8] Haney E, Smith MEB, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnostic methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: a systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:834–40.
- [9] Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994;121:953–9.
- [10] What's in a name? Systemic exertion intolerance disease. *Lancet* 2015;385(9969):663.
- [11] Petrisson L. Survey results (Pt. 1): evaluating a proposed name to replace "ME/CFS"; 2015 <http://paradigmchange.me/wp/name-results/>.
- [12] Zhang L, Gough J, Christmas D, Matthey DL, Richards S, Main J, et al. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Clin Pathol* 2010;63:156–64.
- [13] Katz BZ, Jason LA. Chronic fatigue syndrome following infections in adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:95–102.
- [14] Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, Pfost MA, Hagen K, Peterson DL, et al. Detection of an infectious retrovirus XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009;326:585–9.
- [15] Patrick DM, Miller RR, Gardy JL, Parker SM, Morshed MG, Steiner TS, et al. Lyme disease diagnosed by alternative methods: a common phenotype with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 2015;61:1084–91.
- [16] Halperin JJ, Baker P, Wormser GP. Common misconceptions about Lyme disease. *Am J Med* 2013;126(264):e11 e7.
- [17] Brenu EW, Hardcastle SL, Atkinson GM, van Driel ML, Kreijkamp-Kaspers S, Ashton KJ, et al. Natural killer cells in patients with severe chronic fatigue syndrome. *Auto Immun Highlights* 2013;4:69–80.
- [18] Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Rev* 2009;8:287–91.
- [19] Morris G, Berk M, Galecki P, Maes M. The emerging role of autoimmunity in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/cfs). *Mol Neurobiol* 2014;49:741–56.

- [20] Nijs J, Nees A, Paul L, De Koning M, Ickmans K, Meeus M, et al. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review. *Exerc Immunol Rev* 2014;20:94–116.
- [21] Hornig M, Montoya JG, Klimas NG, Levine S, Felsenstein D, Bateman L, et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sci Adv* 2015;1:e1400121.
- [22] Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One* 2011;6:e26358.
- [23] Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, et al. B-Lymphocyte depletion in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. an open-label phase II study with rituximab maintenance treatment. *PLoS One* 2015;10:e0129898.
- [24] Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? *Nat Immunol* 2007;8:11–3.
- [25] Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, et al. Position statement. Part one: immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011;17:6–63.
- [26] Brunet JL, Liaudet AP, Later R, Peyramond D, Cozon GJ. Delayed-type hypersensitivity and chronic fatigue syndrome: the usefulness of assessing T-cell activation by flow cytometry –preliminary study. *Allerg Immunol* 2001;33:166–72.
- [27] Kowal K, Schacterle RS, Schur PH, Komaroff AL, DuBuske LM. Prevalence of allergen-specific IgE among patients with chronic fatigue syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:35–9.
- [28] Qanneta R, Fontova R, Castel A. Response to: fibromyalgia and chronic fatigue syndrome caused by non-celiac gluten sensitivity. *Rheumatol Clin* 2015;11:185.
- [29] Cozon G, Brunet JL. Réactivité lymphocytaire dans le syndrome de fatigue chronique et la fibromyalgie. *Med Longev* 2011;3:33–8.
- [30] Borody T, Nowak A, Torres M, Campbell J, Finlayson S, Leis S. Bacteriotherapy in chronic fatigue syndrome (CFS): a retrospective review. *Am J Gastroenterol* 2012;107:S591–2.
- [31] Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:22–32.
- [32] Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, et al. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol* 2011;87:183–94.
- [33] Craddock TJ, Fritsch P, Rice JR, del Rosario RM, Miller DB, Fletcher MA, et al. A role for homeostatic drive in the perpetuation of complex chronic illness: gulf war illness and chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2014;9:e84839.
- [34] Morris G, Berk M, Walder K, Maes M. Central pathways causing fatigue in neuroinflammatory and autoimmune illnesses. *BMC Med* 2015;13:28–51.
- [35] Capuron L, Welberg L, Heim C, Wagner D, Solomon L, Papanicolaou DA, et al. Cognitive dysfunction relates to subjective report of mental fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1777–84.
- [36] Barnden LR, Crouch B, Kwiatek R, Burnet R, Mermone A, Chrysosidis S, et al. A brain MRI study of chronic fatigue syndrome: evidence of brainstem dysfunction and altered homeostasis. *NMR Biomed* 2011;24:1302–12.
- [37] Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an ¹¹C-(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med* 2014;55:945–50.
- [38] Lloyd AR, Gandevia SC, Hales JP. Muscle performance, voluntary activation, twitch properties and perceived effort in normal subjects and patients with the chronic fatigue syndrome. *Brain* 1991;114(Pt 1A):85–98.
- [39] Wong R, Lopaschuk G, Zhu G, Walker D, Catellier D, Burton D, et al. Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome. In vivo assessment by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chest* 1992;102:1716–22.
- [40] Jammes Y, Steinberg JG, Mambrini O, Brégeon F, Delliaux S. Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. *J Intern Med* 2005;257:299–310.
- [41] Pietrangeli T, Mancinelli R, Toniolo L, Montanari G, Vecchiet J, Fanò G, et al. Transcription profile analysis of vastus lateralis muscle from patients with chronic fatigue syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:795–807.
- [42] Romano GF, Tomassi S, Russell A, Mondelli V, Pariante CM. Fibromyalgia and chronic fatigue: the underlying biology and related theoretical issues. *Adv Psychosom Med* 2015;34:61–77.
- [43] Maes M, Twisk FN. Chronic fatigue syndrome: Harvey and Wessely's (bio)psychosocial model versus a bio(psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways. *BMC Med* 2010;15:35.
- [44] Dancy CP, Friend J. Symptoms, impairment and illness intrusiveness – their relationship with depression in women with CFS/ME. *Psychol Health* 2008;23:983–99.
- [45] Maher-Edwards L, Fernie BA, Murphy G, Wells A, Spada MM. Metacognitions and negative emotions as predictors of symptom severity in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2011;70:311–7.
- [46] van Houdenhove B, Kempke S, Luyten P. Psychiatric aspects of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:208–14.
- [47] McInnis OA, Matheson K, Anisman H. Living with the unexplained: coping, distress, and depression among women with chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia compared to an autoimmune disorder. *Anxiety Stress Coping* 2014;27:601–18.
- [48] van Geelen SM, Sinnema G, Hermans HJ, Kuis W. Personality and chronic fatigue syndrome: methodological and conceptual issues. *Clin Psychol Rev* 2007;27:885–903.
- [49] Valero S, Sáez-Francàs N, Calvo N, Alegre J, Casas M. The role of neuroticism, perfectionism and depression in chronic fatigue syndrome. A structural equation modeling approach. *Compr Psychiatry* 2013;54:1061–7.
- [50] Harvey SB, Wessely S. Chronic fatigue syndrome: identifying zebras amongst the horses. *BMC Med* 2009;7:58.
- [51] Green CR, Cowan P, Elk R, O'Neil KM, Rasmussen AL. National institutes of health pathways to prevention workshop: advancing the research on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Ann Intern Med* 2015;162:860–5.
- [52] Cathébras P, Toinon M. Asthénie: conduite à tenir. *Rev Prat Med Gen* 2012;26:111–6.
- [53] Jones JF, Jin LM, Maloney EM, Boneva RS, Nater UM, Unger ER, et al. An evaluation of exclusionary medical/psychiatric conditions in the definition of chronic fatigue syndrome. *BMC Med* 2009;7:57.
- [54] Tests for routine diagnosis of CFS: diagnostic tests to exclude other causes; 2012 <http://www.cdc.gov/cfs/diagnosis/testing.html>.
- [55] Cabane J. Qu'est-ce qui se cache derrière la fibromyalgie? *Rev Med Intern* 2011;32:455–60.
- [56] Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62:600–10.
- [57] Segal B, Thomas W, Rogers T, Leon JM, Hughes P, Patel D, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;59:1780L 7.
- [58] Yuen HK, Cunningham MA. Optimal management of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:775–86.
- [59] Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, Wigley FM, Haythornthwaite JA. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology* 2009;48:165–9.
- [60] Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000;59:875–8.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Mise au point

L'insuffisance surrénalienne chez l'adulte

Adrenal insufficiency of the adult

C. Jublanc*, E. Bruckert

Service d'endocrinologie-métabolisme, Institut E3M, hôpital Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 22 mars 2016

Mots clés :

Insuffisance surrénalienne
 Insuffisance surrénale aiguë
 Maladie d'Addison
 Corticothérapie prolongée
 Pathologie hypothalamo-hypophysaire

RÉSUMÉ

L'insuffisance surrénalienne est une pathologie rare et potentiellement mortelle en l'absence de traitement. Les symptômes associent une asthénie, un amaigrissement, des troubles digestifs et, dans l'insuffisance surrénalienne primitive, une mélanodermie qui est le seul signe spécifique. Le diagnostic, compte tenu de la rareté de cette pathologie et de l'absence de spécificité de ses signes cliniques, peut être retardé et porté à l'occasion d'une insuffisance surrénalienne aiguë qui en fait toute la gravité. L'étiologie peut être primitive (maladie d'Addison), principalement d'origine auto-immune, ou centrale, secondaire à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée ou plus rarement à une pathologie hypothalamo-hypophysaire. Les doses et l'adaptation du traitement substitutif sont maintenant bien codifiées. L'éducation thérapeutique du patient joue un rôle majeur dans cette pathologie chronique dont le risque de décompensation aiguë reste cependant à l'heure actuelle encore élevé.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Adrenal insufficiency is a rare but life-threatening disorder. Clinical manifestations include fatigue, weight loss, gastrointestinal manifestations and skin hyperpigmentation, the latter being specific of primary adrenal failure. Because of non-specific clinical features of this rare disorder, diagnosis can be delayed and adrenal failure be revealed by an acute crisis. Adrenal insufficiency can be primary (Addison disease), most frequently autoimmune, or secondary, resulting from long term administration of exogenous glucocorticoids or more rarely from pituitary disorders. Monitoring of substitutive treatment is now well codified. Patient education is very important in this chronic disease that remains associated with a persistent high risk of adrenal crisis.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'insuffisance surrénalienne (IS) correspond à un déficit en glucocorticoïdes, éventuellement associé dans l'insuffisance surrénalienne primitive à un déficit en minéralocorticoïdes. C'est une pathologie rare décrite pour la première fois par Thomas Addison en 1855 [1], avec un tableau clinique associant une asthénie, un amaigrissement, des troubles digestifs, et une mélanodermie, cette dernière étant caractéristique de l'insuffisance surrénalienne primitive. Son pronostic a été transformé après 1950 avec l'apparition

des glucocorticoïdes de synthèse. Cependant, il persiste à l'heure actuelle une incidence non négligeable de décompensations surrénaliennes aiguës contribuant à une surmortalité dans cette pathologie [1].

Cet article fait le point sur les caractéristiques cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénalienne, sur les différentes étiologies et enfin sur la prise en charge thérapeutique.

2. Quand penser à l'insuffisance surrénalienne ?

Le cortex surrénalien se compose de 3 couches distinctes, la fasciculée, la glomérulée et la réticulée, dans lesquelles sont respectivement synthétisés les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes et les androgènes surrénaliens. La régulation de la production

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christel.jublanc@aphp.fr (C. Jublanc).

Tableau 1
Signes cliniques et biologiques d'insuffisance surrénalienne lente (d'après [1]).

	Mécanismes physiopathologiques	Prévalence (%)
<i>Symptômes</i>		
Asthénie	Insuffisance GC	100
Anorexie, perte de poids	Insuffisance GC	100
Épigastralgies, nausées, vomissements	Insuffisance GC et MC	92
Myalgies arthralgies	Insuffisance GC	6–13
Envie de sel	Insuffisance MC	16
Vertiges	Insuffisance GC et MC	12
Peau sèche (femmes)	Insuffisance en androgènes	ND
Baisse de la libido (femmes)	Insuffisance en androgènes	ND
<i>Signes cliniques</i>		
Mélanodermie	Élévation des dérivés de la POMC	94
Pâleur cutanée	Diminution des dérivés de la POMC	ND
Fièvre	Insuffisance GC	ND
PA basse, hypotension orthostatique, déshydratation	Insuffisance GC et MC	88–94
Perte de la pilosité pubienne ou axillaire (femmes)	Insuffisance en androgènes	ND
<i>Signes biologiques</i>		
Hyponatrémie	Insuffisance MC et GC	88
Hyperkaliémie	Insuffisance MC	64
Élévation de la créatinine	Insuffisance MC	ND
Anémie, hyperlymphocytose, hyperéosinophilie	Insuffisance GC	ND
Élévation de la TSH		ND
Hypercalcémie		6
Hypoglycémie		ND

GC : glucocorticoïde ; MC : minéralocorticoïde ; PA : pression artérielle ; ND : non disponible.

de glucocorticoïdes est sous la dépendance de la CRH (*corticotropin releasing hormone* d'origine hypothalamique) et de l'ACTH (d'origine hypophysaire). La production des minéralocorticoïdes dépend elle, en revanche, du système rénine-angiotensine. Dans les insuffisances surrénaliennes primitives (ISP), le déficit touche potentiellement les 3 compartiments de la surrénale, alors que dans les insuffisances surrénaliennes centrales (ISC), il concerne uniquement les glucocorticoïdes.

Les signes cliniques de l'ISP sont présentés dans le [Tableau 1](#) [1]. La plupart ne sont pas spécifiques, retardant souvent le diagnostic. L'IS peut donc être découverte à l'occasion d'une IS aiguë (ISA) inaugurale (cf. section 6). La mélanodermie est pathognomonique dans l'ISP, liée à la stimulation des récepteurs cutanés de la mélanocortine de type MC1 par les dérivés de la proopiomélanocortine (POMC), précurseur de l'ACTH. L'aspect est celui d'une hyperpigmentation « brun sale », prédominant au niveau des zones découvertes, des zones de frottement, des plis palmaires, des aréoles mammaires, avec parfois des taches ardoisées à la face internes des joues et des gencives. La mélanodermie n'existe pas dans les ISC où il existe plutôt une pâleur.

Biologiquement, il existe des signes non spécifiques ([Tableau 1](#)), souvent absents en dehors des épisodes de décompensation aiguë. L'hyperkaliémie est uniquement présente dans l'ISP, secondaire au déficit en minéralocorticoïdes. L'hyponatrémie peut se voir dans les ISP par déficit en minéralocorticoïdes, et dans les ISC du fait de la perte du pouvoir inhibiteur des glucocorticoïdes sur l'hormone antidiurétique. Peuvent exister également une hypoglycémie, une anémie, une hyperlymphocytose ou une hyperéosinophilie. Par ailleurs la TSH peut être augmentée, soit du fait de la disparition de l'effet inhibiteur des glucocorticoïdes (avec dans ce cas normalisation spontanée de la TSH après substitution de l'IS), soit du fait d'une hypothyroïdie associée également d'origine auto-immune.

Le diagnostic sera suspecté devant l'association de ces signes, ou lorsqu'il existe un contexte étiologique évident (cf. section 4).

3. Diagnostic positif de l'insuffisance surrénalienne

3.1. Quels dosages réaliser ?

La sécrétion de cortisol suit un rythme nyctéméral, son maximum étant le matin (6 à 8 heures) et son minimum vers minuit. Le dosage de la cortisolémie à 8 heures du matin est l'examen à réaliser en 1^{re} intention en cas de suspicion d'insuffisance surrénalienne. Une valeur inférieure à 80 nmol/L (30 µg/L) permet d'affirmer le diagnostic [2], une valeur supérieure à 500–550 nmol/L (180–200 µg/L) selon les études l'exclut.

Entre ces 2 valeurs, la réalisation d'un test au Synacthène® immédiat est nécessaire. Il consiste à doser la cortisolémie 60 minutes après une injection (intramusculaire ou intraveineuse) de 250 µg de Synacthène® immédiat (ACTH : 1–24). Une valeur inférieure à 500 nmol/L (180 µg/L) à 60 minutes pose le diagnostic d'insuffisance surrénalienne.

Quand le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est posé, le dosage de l'ACTH (à 8 heures) permet d'identifier son origine primitive (ACTH élevée) ou centrale (ACTH normale ou basse).

En cas d'ISP, des dosages de rénine et d'aldostérone plasmatiques sont nécessaires pour évaluer le compartiment minéralocorticoïde. Il existe un déficit si l'aldostérone est basse et la rénine élevée.

3.2. Quels sont les pièges ?

En cas d'élévation de la protéine porteuse du cortisol, la *cortisol binding globulin* (CBG), la cortisolémie (prenant en compte le cortisol libre et la CBG) est surestimée, pouvant faussement faire conclure à l'absence d'insuffisance surrénalienne. Cela peut être le cas sous pilule estro-progestative, chez les patientes enceintes, ou sous mitotane [3,4]. À l'inverse, la CBG peut être diminuée dans l'insuffisance hépatique, faisant sous-estimer la cortisolémie. Dans ces situations particulières, le dosage du cortisol salivaire, qui représente sa fraction libre, peut être utilisé. Les normales sont moins bien établies que pour la cortisolémie et dépendent du kit de dosage. Une valeur de cortisol salivaire à 8 heures supérieure à 16 nmol/L (5,8 µg/L) exclut le diagnostic d'IS. Une valeur inférieure à 5 nmol/L (1,8 µg/L) suggère fortement une IS. Il n'existe pas de seuil bien établi sous Synacthène®.

Dans les ISC, le test au Synacthène® peut être faussement normal en cas d'insuffisance d'installation récente ou partielle, les surrénales n'ayant pas eu le temps de s'atrophier et répondant donc bien à la stimulation par l'ACTH [5]. En cas de suspicion d'ISC avec test au Synacthène® normal, le test de référence permettant une stimulation des cellules corticotropes est l'hypoglycémie insulinaire. Le test est normal lorsqu'une valeur de cortisol au cours du test est supérieure à 500–550 nmol/L (180–200 µg/L) selon les études [5,6], sous réserve d'une hypoglycémie inférieure ou égale à 2,2 mmol/L (40 mg/dL). En cas de contre-indication (patient âgé, cardiopathie ischémique, insuffisance cérébro-vasculaire, épilepsie), d'autres tests peuvent être utilisés, à savoir le test à la CRH ou test à la métopirone ([Tableau 2](#)). Toutefois, aucun de ces tests n'est sensible ni spécifique à 100 %. Le contexte clinique est donc primordial pour en interpréter les résultats.

4. Diagnostic étiologique de l'insuffisance surrénalienne

4.1. Épidémiologie

La prévalence de l'ISP est rare, de l'ordre en Europe de 93 à 144 cas par million d'habitants, avec une incidence annuelle

Tableau 2

Explorations dynamiques de l'axe corticotrope (d'après [6]).

	Réalisation	Normales	Limites du test
Synacthène immédiat	Injection IM ou IV de 250 µg de Synacthène® Prélèvements à 0 et 60 minutes	Cortisolémie à 60 minutes \geq 500 nmol/L (180 µg/L)	Normal dans les IS centrales partielles ou récentes
Hypoglycémie insulinique	Injection IV de 0,1 U/kg d'insuline rapide Prélèvements toutes les 15 à 30 minutes pendant 2 heures	Cortisolémie \geq 500–550 nmol/L (180–200 µg/L) avec nadir de glycémie \leq 2,2 mmol/L	Contre-indications : patient âgé, cardiopathie ischémique, insuffisance vertébro-basilaire, épilepsie, grossesse
Métopirone courte	30 mg/kg de métopirone per os en 1 prise à 23 heures Prélèvement le lendemain matin à 8 heures	Composé S à 8 heures \geq 200 nmol/L (100 µg/L) avec cortisol $<$ 138 nmol/L (50 µg/L)	Effets secondaires (douleurs abdominales, hypotension)
CRH	Injection IV de 1 µg/kg de CRH Prélèvements toutes les 15 minutes pendant 1 heure	Cortisolémie \geq 550 nmol/L (200 µg/L)	Mal standardisé Effets secondaires (tachycardie, flush, baisse de la pression artérielle)

IS : insuffisance surrénalienne ; CRH : corticotropin releasing hormone ; IV : intraveineux ; IM : intramusculaire.

estimée à 4,4 à 6 nouveaux cas par million d'habitants [1]. Sa prévalence a augmenté au cours de ces dernières années au profit chez l'adulte des causes auto-immunes (82 % des ISP), avec parallèlement une diminution des cas de tuberculose surrénalienne (9 %). L'ISP survient plus fréquemment chez les femmes, le plus souvent entre 30 et 50 ans.

L'ISC est plus fréquente, avec une prévalence de 150–280 cas par million d'habitants. Elle est le plus souvent secondaire à l'arrêt d'une corticothérapie au long cours.

4.2. Les étiologies des insuffisances surrénaliennes

Elles sont résumées dans le [Tableau 3](#) [1,7,8].

4.2.1. Les insuffisances surrénaliennes primitives

La première cause d'ISP est l'origine auto-immune (80 à 90 % des cas dans les pays industrialisés). Les anticorps anti-21-hydroxylase sont retrouvés dans 85 % à 90 % des cas selon les études [9]. Elle s'intègre dans 60 % des cas à une polyendocrinopathie auto-immune (PEA). Il en existe 4 types, l'IS pouvant survenir dans les types 1, 2 et 4 (pas dans le type 3) :

- la PEA de type 2 est la plus fréquente, avec un début des manifestations à l'âge adulte. Les patients présentent une IS dans 100 % des cas, associée à une pathologie thyroïdienne auto-immune (70 % des cas) de type maladie de Basedow ou de Hashimoto, plus rarement un diabète de type 1 (20 %), ou d'autres atteintes auto-immunes (vitiligo, maladie cœliaque, hypogonadisme périphérique, hypophysite, hépatite chronique, maladie de Biermer, alopecie). Elle est polygénique, associée aux haplotypes HLA-DR3-DQ2, DR4-DQ8 et à CTLA4 ;
- la PEA de type 1 (syndrome APECED : *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*) est liée à une mutation du gène *AIRE*, impliqué dans les mécanismes de tolérance immunitaire, et survient dans 15 % des cas d'ISP auto-immunes. La transmission est autosomique récessive. Le début des signes survient dans l'enfance, associant à l'insuffisance surrénalienne (la plus fréquente dans ce syndrome) une candidose cutanéomuqueuse chronique, une hypoparathyroïdie primaire, voire d'autres atteintes auto-immunes telles que celles de la PEA de type 2, ou l'alopecie. Les anticorps anti-interféron ω et $\alpha 2$ sont présents dans quasiment 100 % des cas ;
- la PEA de type 4 correspond au type 2, sans l'atteinte thyroïdienne.

Après les causes auto-immunes viennent les causes infectieuses, dont la tuberculose (9 % des cas d'ISP) ([Tableau 3](#)), puis les autres étiologies, dont les causes génétiques.

Parmi les causes génétiques, il faut savoir évoquer l'adréno-leucodystrophie ou l'adréno-myéloneuropathie [10]. Cette pathologie rare (1 cas/170 000 naissances), récessive liée à l'X, est due à une mutation du gène *ABCD1* (*ATP-Binding Cassette*) codant pour la protéine de transport des acides gras à très longues chaînes (AGTLC) vers le peroxysoxe. Ces AGTLC, dont la bêta-oxydation est ainsi diminuée, s'accumulent dans le cortex surrénalien, la substance blanche du système nerveux central et les cellules de Leydig testiculaires. La forme sévère, ou adréno-leucodystrophie, survient tôt dans l'enfance avec des signes neurologiques sévères rapidement progressifs. L'adréno-myéloneuropathie débute plus tardivement,

Tableau 3

Étiologies des insuffisances surrénaliennes primitives (d'après [1,5,7,8,11]).

Auto-immunes	Isolée Polyendocrinopathie auto-immune de type 1, 2, 4
Infectieuses	Tuberculose Sida Mycoses Syphilis Trypanosomiase
Génétiques	Adrénoleucodystrophie ou adrénomyéloneuropathie Hyperplasie congénitale des surrénales : bloc en 21-hydroxylase, en 11 β -hydroxylase, en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2, en 17 α -hydroxylase, déficit en P450 oxyréductase, déficit en P450 SSC Hyperplasie lipoïde des surrénales Hypoplasie congénitale des surrénales (mutations NROB1, DAX1, NR5A1, SF1) Syndrome de Smith-Lemi-Opitz Syndrome IMAGE Syndrome de Kearns-Sayre Syndrome de Wolfman Sitostérolémie Syndrome de résistance à l'ACTH type 1 et 2 Syndrome de résistance aux glucocorticoïdes Syndrome triple A (syndrome d'Algrove) Syndrome des anti-phospholipides
Hémorragie bilatérale des surrénales	Infection sévère Iatrogène : traitement anticoagulant, inhibiteurs de tyrosine kinase, anomalies de l'hémostase
Métastases bilatérales des surrénales	Cancer pulmonaire, gastrique, mammaire, colique, rénal, mélanome
Infiltration bilatérale des surrénales	Lymphome primitif des surrénales
Surrénalectomie bilatérale	Hémochromatose, amylose Tumeurs surrénaliennes, hypercorticisme non contrôlé (quelle qu'en soit la cause)
Médicamenteuses	Anticoagulants, inhibiteurs de tyrosine kinase (hémorragie) Anticortisoliques de synthèse (mitotane, kétoconazole, métopirone)

chez l'adulte jeune avec une atteinte neurologique médullaire et périphérique d'évolution plus lente. L'ISP peut précéder les signes neurologiques ou bien apparaître ultérieurement. Il faut penser à ce diagnostic chez les hommes, en particulier en l'absence d'anticorps anti-surrénaux, et doser les AGTLC, puis confirmer le diagnostic par la génétique. À noter que les femmes hétérozygotes peuvent être symptomatiques sur le plan neurologique, mais développent exceptionnellement une ISP. Les autres causes génétiques sont plus rares (Tableau 3).

L'ISP peut être liée à une hémorragie bilatérale des surrénales, notamment dans un contexte de syndrome des antiphospholipides ou de sepsis sévère.

Les causes infiltratives sont soit néoplasiques (métastases bilatérales de cancers, lymphome primitif de la surrénale), soit bénignes (amylose, hémochromatose).

Les causes iatrogènes sont représentées par la surrénalectomie chirurgicale ou les traitements anticortisoliques.

Chez l'enfant enfin, la première cause est l'hyperplasie congénitale des surrénales, notamment la forme classique de déficit congénital en 21-hydroxylase, avec déficit en gluco- et minéralocorticoïdes et hyperandrogénie.

4.2.2. Insuffisance surrénalienne centrales (ou corticotropes)

Les causes secondaires sont représentées par toutes les pathologies atteignant les cellules hypophysaires à ACTH ou hypothalamiques à CRH (Tableau 4) [1,5,7,8,11]. La situation la plus fréquente est l'IS secondaire à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée à forte dose. Classiquement, la diminution progressive des corticoïdes permet une récupération de l'axe corticotrope, et l'insuffisance corticotrope survient surtout après un traitement prolongé par fortes doses de corticoïdes. Cependant, aucun facteur prédictif de survenue ultérieure d'une IS n'a jusqu'à présent clairement été mis en évidence [12].

Les autres étiologies sont représentées par les lésions hypothalamo-hypophysaires tumorales, infiltratives, par une chirurgie d'une lésion hypothalamo-hypophysaire, une nécrose hémorragique d'un adénome (apoplexie) ou de l'hypophyse en post-partum (syndrome de Sheehan), par une radiothérapie hypophysaire (30–60 % des cas), mais également de la base du

crâne, ou de la sphère ORL, et enfin par les traumatismes crâniens. Les causes génétiques d'ISC sont très rares.

Dans ces pathologies, des insuffisances hypophysaires touchant d'autres axes peuvent être associées à l'insuffisance corticotrope.

4.2.3. Le diagnostic étiologique

Le consensus européen publié en 2014 propose cette conduite à tenir pour le diagnostic étiologique d'ISP : en 1^{re} intention dosage des anticorps anti-21-hydroxylase. S'ils sont positifs, rechercher chez les patients jeunes des atteintes en faveur d'une PEA et en cas de suspicion, dosage des anticorps anti-interféron ω ou IL-22 [8].

En cas de négativité des anticorps anti-21-hydroxylase, même si cela n'exclut pas une cause auto-immune, il est recommandé de réaliser un scanner surrénalien. Si celui-ci est normal, il faut doser les acides gras à très longue chaîne chez les hommes. Les autres examens dépendent du contexte clinique.

Il n'existe pas de consensus pour les IS secondaires. S'il existe un contexte d'arrêt récent d'une corticothérapie, il n'y a pas d'exploration complémentaire à réaliser, mais il faut s'assurer que l'insuffisance corticotrope est transitoire. En dehors de cette situation, et sans contexte étiologique particulier, l'IRM hypothalamo-hypophysaire est l'examen à réaliser en 1^{re} intention.

5. Traitement de l'insuffisance surrénalienne [8,13,14]

5.1. Quelles molécules ?

5.1.1. La substitution glucocorticoïde

Le cortisol est sécrété selon un rythme circadien avec une concentration maximale le matin au réveil puis une diminution progressive dans la journée, avec un minimum à minuit. Le traitement substitutif doit se rapprocher le plus possible de cette sécrétion physiologique.

La substitution de l'insuffisance en glucocorticoïdes se fait par l'Hydrocortisone®. La production endogène de cortisol ayant été évaluée entre 5 et 10 mg/m²/j [15], la dose quotidienne habituelle d'Hydrocortisone® donnée au patient est de 10 à 12 mg/m², soit 15 à 20 mg. Cette dose est donnée en 2 ou 3 prises (matin, midi, \pm après-midi), 50–75 % de la dose étant administrée le matin au réveil. En cas de prise d'inducteurs enzymatiques (action sur le cytochrome CYP3A4), la dose totale doit être majorée.

Globalement les différentes études montrent qu'il existe une diminution de la qualité de vie des patients ayant une IS pour des doses d'Hydrocortisone® supérieures à 25–30 mg/jour [16]. Il en est de même pour la densité minérale osseuse et les paramètres métaboliques, altérés pour des doses journalières d'Hydrocortisone® dépassant 30 mg [17,18].

Il n'existe pas de paramètre biologique fiable permettant d'ajuster la dose du traitement, l'évaluation restant donc clinique à la recherche de signes de sous- et de surdosage en Hydrocortisone® [13].

Une molécule d'Hydrocortisone® à libération modifiée est actuellement en cours d'évaluation, mais n'est pas pour le moment commercialisée en France [19].

5.1.2. La substitution minéralocorticoïde

Elle n'est nécessaire que dans l'ISP [20]. Le traitement habituel repose sur la fludrocortisone (Flucortac®) à la dose de 50 à 200 μ g/j en une seule prise le matin. La dose est adaptée en fonction de la pression artérielle, de la kaliémie et éventuellement de la rénine plasmatique dont le taux doit être à la limite supérieure de la normale.

Tableau 4
Étiologies des insuffisances surrénaliennes centrales (d'après [1,5,8]).

Tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire	Adénomes, kystes, craniopharyngiomes, méningiomes Autres tumeurs (germinomes, etc.) Métastases (cancer du sein, poumon)
Infiltration hypothalamo-hypophysaire	Granulomatoses (neurosarcoïdose, histiocytose X, maladie d'Erdheim-Chester, granulomatose avec polyangéite) Hypophysite (lymphocytaire auto-immune, à IgG4, iatrogène, etc.) Tuberculose
Iatrogène	Après arrêt d'une corticothérapie exogène Chirurgie hypothalamo-hypophysaire Radiothérapie hypophysaire, de base du crâne, ORL Après traitement chirurgical d'un hypercorticisme (maladie de Cushing, adénome surrénalien cortisolique, corticosurrénalome sécrétant)
Génétiques	Mutations de facteurs de transcription hypophysaires (HESX1, PROP1, LHX3, LHX4, OTX2, TBX19, SRY) Mutation du gène de la POMC Syndrome de Prader-Willi
Autres	Apoplexie d'un adénome hypophysaire Syndrome de Sheehan Hémorragie sous-arachnoïdienne Traumatisme crânien Selle turcique vide

5.1.3. La substitution en androgènes

Les études de grande envergure concernant la substitution en DHEA dans l'IS sont peu nombreuses et les résultats ne sont pas concluants notamment concernant la fatigue, ou la fonction sexuelle. La substitution reste donc débattue [21,22]. Le consensus européen [8] propose que la substitution en DHEA soit discutée en cas de diminution du bien-être ou de baisse de la libido des femmes ayant une IS malgré une substitution en glucocorticoïdes par ailleurs bien conduite.

5.2. L'éducation thérapeutique du patient

5.2.1. L'adaptation de la dose d'Hydrocortisone®

L'éducation du patient dans cette pathologie chronique nécessitant un traitement à vie est primordiale. En effet, physiologiquement la production de cortisol augmente dans les situations de « stress », physique ou psychologique. Le patient doit donc connaître les circonstances au cours desquelles il doit augmenter la dose du traitement (à doubler, voire tripler), à savoir en cas de fièvre, d'infection sévère, de gastro-entérite, de stress psychologique sévère, d'exercice physique intense, ou encore de forte chaleur (Tableau 5, d'après [13,23]).

Les 3 situations les plus pourvoyeuses de décompensations surrénaliennes aiguës sont les gastro-entérites aiguës, les infections et les stress psychologiques importants [24].

Lors d'interventions chirurgicales, le patient doit bien entendu signaler qu'il est insuffisant surrénalien et les doses d'Hydrocortisone® doivent être ajustées (Tableau 6, d'après [23]).

Les connaissances des patients concernant l'insuffisance surrénale et notamment l'adaptation des doses et les signes précurseurs d'insuffisance surrénalienne aiguë restent globalement insuffisantes [24,25].

Dans le service, 82 patients âgés en moyenne de 53 ans ont rempli un auto-questionnaire dans le but d'évaluer leurs connaissances sur l'insuffisance surrénalienne (données non publiées). À titre d'exemple les nausées et les vomissements étaient cités comme signes précurseurs d'une décompensation aiguë chez seulement 22% des patients. La fièvre était un facteur déclenchant de décompensation pour seulement 52% des patients, et 40% n'augmentaient pas la dose en cas de fièvre. Les connaissances étaient donc clairement insuffisantes. Les patients ayant plusieurs sources d'information avaient de meilleurs résultats. L'éducation thérapeutique a donc un rôle primordial à jouer dans cette pathologie. Cependant très peu d'études ont évalué son impact sur les connaissances des patients, et aucune sur la survenue des décompensations aiguës.

Tableau 5

Adaptation de la dose d'Hydrocortisone® (en dehors des actes chirurgicaux et de l'accouchement) (d'après [23]).

Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Doubler la dose d'Hydrocortisone® jusqu'à l'apyrexie, puis revenir à la dose habituelle en 1 à 2 jours
Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$	Tripler la dose d'Hydrocortisone® jusqu'à l'apyrexie, puis revenir à la dose habituelle en 2 jours
Gastro-entérite avec vomissements ou diarrhée	Hydrocortisone® par voie parentérale (100 mg IV ou SC) ; à renouveler 6 à 12 heures plus tard si besoin
Infection sévère	Hydrocortisone® par voie parentérale (100 mg IV ou SC) ; à renouveler 6 à 12 heures plus tard si besoin
Stress psychologique majeur (décès d'un proche, etc.)	Ajouter 10 à 20 mg à la dose habituelle l'Hydrocortisone®
Exercice physique intensif	Ajouter 10 mg d'Hydrocortisone® 30–60 minutes avant l'exercice

Tableau 6

Adaptation de la dose d'Hydrocortisone® : actes chirurgicaux et accouchement (d'après [23]).

Circonstances	Préopératoire	Postopératoire
Chirurgie majeure	Hydrocortisone® injectable : perfusion de 100 mg 12 heures avant l'anesthésie	Hydrocortisone® injectable : perfusion de 100 mg en 12 heures jusqu'à reprise de l'alimentation. Puis double dose par voie orale pendant 48 heures, puis diminution progressive
Travail et accouchement par voie basse	Hydrocortisone® injectable : perfusion de 100 mg en 12 heures dès le début du travail	Hydrocortisone® injectable : perfusion de 100 mg en 12 heures jusqu'à la délivrance. Puis double dose par voie orale pendant 24–48 heures, puis diminution progressive
Chirurgie mineure et chirurgie dentaire majeure	100 mg Hydrocortisone® avant anesthésie (IM ou SC) ou en perfusion pendant intervention	Double dose pendant 24 heures, puis dose normale
Explorations intestinales nécessitant des laxatifs	Hospitalisation la veille au soir, 100 mg Hydrocortisone® IM ou SC et sérum physiologique, à renouveler avant de débiter l'examen	Double dose pendant 24 heures, puis dose normale
Soins dentaires	Rajouter 10–20 mg 1 heure avant les soins	Double dose pendant 24 heures, puis dose normale

5.2.2. L'Hydrocortisone® injectable

En cas de vomissements répétés, une injection de 100 mg d'Hydrocortisone® doit être réalisée (Tableau 5). Compte tenu du délai avec lequel cette injection peut être réalisée après l'appel en urgence d'un médecin [26], il est indispensable que le patient sache se faire une injection soit intramusculaire, soit sous-cutanée d'Hydrocortisone® [27].

5.2.3. La carte d'insuffisant surrénalien

Le patient IS doit en permanence porter une carte d'IS.

Il existe une carte européenne, comportant dans la langue natale et en anglais les informations reliées à la pathologie [28].

6. L'insuffisance surrénale aiguë

6.1. Épidémiologie et signes de l'insuffisance surrénalienne aiguë

L'insuffisance surrénale aiguë (ISA) a encore à l'heure actuelle une incidence non négligeable. Celle-ci a en effet été évaluée dans une étude allemande prospective récente à 8,3/100 patients/an [24]. Le taux de mortalité par ISA dans cette cohorte était de 0,5/100 patients/an.

Les signes cliniques de l'ISA sont peu spécifiques, à savoir une asthénie, des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, une chute de la pression artérielle, fièvre [23]. Biologiquement peuvent exister les mêmes signes que dans l'IS lente (cf. section 2).

Cette ISA peut être inaugurale ou bien survenir chez un patient ayant déjà une IS lente. Les facteurs déclenchants les plus fréquents sont principalement les infections dont les gastro-entérites. Les autres causes sont un stress psychologique sévère, ou plus rarement une chirurgie.

Il est difficile d'identifier des facteurs prédictifs de survenue d'ISA. Dans l'étude prospective de Hanher et al. [24] seul le fait d'avoir déjà fait un épisode d'ISA était retrouvé, avec un risque relatif de 2,9. Cependant, 3 patients décédés d'ISA n'avaient jamais eu de décompensation antérieurement.

6.2. Le traitement de l'insuffisance surrénalienne aiguë

Le traitement de l'ISA est urgent, et consiste à la fois à corriger l'hypotension et les désordres hydro-électrolytiques (perfusion de sérum physiologique, par exemple débiter par 1 litre en 4 heures), et à administrer par voie parentérale l'Hydrocortisone® (100 mg en bolus initial, puis 50–100 mg/6 h ou bien en IVSE 100–200 mg/24 h). Au-delà de 50 mg d'Hydrocortisone®, la substitution en minéralocorticoïdes n'est pas nécessaire. La dose d'Hydrocortisone® est ensuite diminuée progressivement et reprise par voie orale [1]. Le traitement du facteur déclenchant est bien entendu débuté parallèlement.

Le traitement glucocorticoïde par voie parentérale est très efficace. Il représente quasiment un test thérapeutique et son efficacité fait même partie pour certains de la définition de l'ISA [23]. La persistance d'une surmortalité dans cette pathologie pourrait être donc due au délai de sa prise en charge [26].

7. Comment gérer l'arrêt d'une corticothérapie ?

La conduite à tenir au moment du sevrage d'une corticothérapie ne fait à l'heure actuelle l'objet d'aucun consensus [29,30] et varie souvent selon les spécialités et les habitudes individuelles.

Les recommandations de la Société française d'endocrinologie (SFE) (communication orale en octobre 2015 au congrès de la SFE, publication en attente) stipulent qu'une corticothérapie de moins de 3 semaines ne nécessite pas de précaution particulière à l'arrêt du traitement. Broersen et al. [12] montrent dans leur méta-analyse qu'il existe une IS dans seulement 1,3 % des cas pour une corticothérapie de moins d'un mois, contre 27,4 % pour une durée supérieure à 1 an dans des populations de patients asthmatiques.

Entre 3 semaines et 1 an, la SFE recommande qu'une information sur les signes d'alerte d'IS doit être donnée au patient ainsi qu'aux médecins participant à sa prise en charge. Aucun dosage n'est recommandé en l'absence de signe clinique.

Au-delà de 3 mois de corticothérapie, le risque d'IS, bien que faible, existe, sans que des facteurs prédictifs aient été clairement identifiés (cf. section 4.2.2). La SFE note que les patients et leurs médecins doivent être informés de ce risque, qui est évalué au cas par cas en fonction de la durée du traitement, de la dose cumulée, et de signes cliniques d'insuffisance surrénalienne après l'arrêt du traitement. Il n'y a pas de recommandation plus précise pour ces patients notamment quant aux dosages à réaliser.

À l'arrêt de la corticothérapie, le dépistage de l'insuffisance surrénalienne est le même que dans les autres circonstances, à savoir cortisolémie à 8 h \pm sous Synacthène® immédiat en fonction de la valeur retrouvée (cf. paragraphe 2.1.). Le dosage à 8 h doit être réalisé avant la prise du corticoïde du matin pour éviter toute interférence de dosage. S'il existe une insuffisance surrénalienne, un relais est fait par Hydrocortisone® comme pour les autres étiologies. La particularité est qu'il faudra dans ce cas tester de nouveau la fonction surrénalienne, et là encore aucune recommandation n'existe quant au délai avec lequel les dosages doivent être répétés. Dans la méta-analyse de Broersen et al. [12], chez les patients insuffisants surrénaliens, les dosages étaient réalisés 6 mois plus tard pour les corticothérapies de plus d'un an, avec persistance d'une IS dans 56,4 % des cas. Habituellement, l'IS récupère en moins d'un an. Au-delà, une autre cause d'insuffisance corticotrope mérite d'être recherchée.

8. Conclusion

L'insuffisance surrénalienne est rare, il faut donc bien savoir quand y penser, le diagnostic positif étant la plupart du temps réalisé de façon simple. La prise en charge thérapeutique est maintenant bien codifiée mais il persiste malgré tout un risque non négligeable de décompensation aiguë, pour lequel aucun facteur prédictif n'a été clairement mis en évidence. L'éducation thérapeutique des patients, bien que non évaluée dans la prévention de ces épisodes aigus, est indispensable à mettre en place pour nos patients.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014;383:2152–67.
- [2] Salvatori R. Adrenal insufficiency. *JAMA* 2005;294:2481–8.
- [3] Klose M, Lange M, Rasmussen AK, Skakkebaek NE, Hilsted L, Haug E, et al. Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1326–33.
- [4] Qureshi AC, Bahri A, Breen LA, Barnes SC, Powrie JK, Thomas SM, et al. The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol. *Clin Endocrinol* 2007;66:632–5.
- [5] Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM. Clinical review: the diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4027–36.
- [6] Grossman AB. Clinical review: the diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4855–63.
- [7] Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:2328–39.
- [8] Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhoop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014;275:104–15.
- [9] Erichsen MM, Lovås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4882–90.
- [10] Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012;13(7):51.
- [11] Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM. Central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4027–36.
- [12] Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171–80.
- [13] Quinkler M, Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol* 2012;76:21–5.
- [14] Falorni A, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine* 2013;43:514–28.
- [15] Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:39–45.
- [16] Ragnarsson O, Mattsson AF, Monson JP, Filipsson Nyström H, Åkerblad AC, Kołtowska-Häggström M, et al. The relationship between glucocorticoid replacement and quality of life in 2737 hypopituitary patients. *Eur J Endocrinol* 2014;171:571–9.
- [17] Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:85–92.
- [18] Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Häggström M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3954–61.
- [19] Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:473–81.
- [20] Quinkler M, Oelkers W, Remde H, Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:17–24.
- [21] Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1013–20.
- [22] Lang K, Burger-Stritt S, Hahner S. Is DHEA replacement beneficial in chronic adrenal failure? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:25–32.

- [23] Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2015;172:R115–24.
- [24] Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:407–16.
- [25] Harsch IA, Schuller A, Hahn EG, Hensen J. Cortisone replacement therapy in endocrine disorders – quality of self-care. *J Eval Clin Pract* 2010;16:492–8.
- [26] Hahner S, Hemmelmann N, Quinkler M, Beuschlein F, Spinnler C, Allolio B. Timelines in the management of adrenal crisis – targets, limits and reality. *Clin Endocrinol* 2015;82:497–502.
- [27] Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2013;169:147–54.
- [28] Quinkler M, Dahlqvist P, Husebye ES, Kämpe O. A European Emergency Card for adrenal insufficiency can save lives. *Eur J Intern Med* 2015;26:75–6.
- [29] Luca F, Taquet MC, Goichot B. Secondary adrenal insufficiency due to exogenous glucocorticoid therapy. *Rev Med Interne* 2013;34:324–7.
- [30] Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999;282:671–6.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Mise au point

Abcès hépatiques

Liver abscess

G. Rossi^{a,*}, E. Lafont^{a,*}, L. Gasperini^a, S. Dokmak^b, M. Ronot^c, B. Rossi^a, V. Zarrouk^a,
 B. Fantin^{a,d}, A. Lefort^{a,d}

^a Service de médecine interne, hôpital Beaujon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France

^b Service de chirurgie viscérale et digestive, hôpital Beaujon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France

^c Service de radiologie, hôpital Beaujon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France

^d IAME, UMR1137, université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75890 Paris cedex 1, France



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 14 septembre 2016

Mots clés :

Abcès hépatiques
 Diagnostic
 Étiologies
 Traitement

RÉSUMÉ

Les abcès hépatiques sont des affections rares et graves, dont l'incidence augmente ces dernières années en raison du vieillissement de la population, de l'avènement de la chirurgie pancréatique et hépatobiliaire en cancérologie et en transplantation, et de l'augmentation des facteurs d'immunodépression. Le tableau clinique étant très aspécifique, le diagnostic repose principalement sur l'imagerie et sur la ponction diagnostique. Le traitement est mal codifié, mais repose sur l'association d'une antibiothérapie prolongée, et d'un drainage.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Liver abscess is a rare and severe infection. Incidence increases because of aging of population, advances in liver and biliary surgery including liver transplantation, and immunodeficiency factors. Diagnosis depends mainly on imaging and needle aspiration for microbiological identification. Treatment is based on antibiotics, percutaneous or surgical drainage, and control of the primary source.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les abcès hépatiques (AH) sont des affections rares mais dont l'incidence augmente depuis une cinquantaine d'années, du fait du vieillissement de la population, de l'augmentation de l'incidence des cancers digestifs, et du développement des techniques chirurgicales, endoscopiques et radiologiques interventionnelles de pointe ces dernières années, dans le domaine de la pathologie abdominale [1]. L'incidence est variable selon l'origine géographique, semblant particulièrement élevée en Asie du Sud-Est [2].

Au début du vingtième siècle, la première cause d'AH était la pyéléphlébite post-appendicite, et la mortalité attribuable aux AH était d'environ 80 %. Les moyens diagnostiques radiologiques, les techniques chirurgicales et radiologiques interventionnelles, et la

maîtrise des antibiotiques s'étant considérablement améliorés au cours du vingtième siècle, la mortalité a diminué progressivement : de 65 % en 1970, elle est passée à 24–30 % en 1990 puis à 14–20 % dans les années 2000.

Les hommes sont plus touchés (55 à 60 % des cas). L'âge moyen a augmenté de 25–30 ans en 1970 à 50–60 ans dans les années 2000. Les facteurs de risque médicaux de survenue d'AH sont l'éthylisme chronique, une hépatopathie chronique surtout si associée à une anastomose bilio-digestive, une immunodépression ou un diabète [3–5].

2. Physiopathologie

La porte d'entrée est retrouvée dans deux tiers des cas. Quand aucune porte d'entrée n'est retrouvée, on parle d'abcès cryptogénique. La compréhension du mécanisme physiopathologique (Fig. 1) est essentielle à la prise en charge thérapeutique.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : emmanuelafont5@gmail.com (E. Lafont).

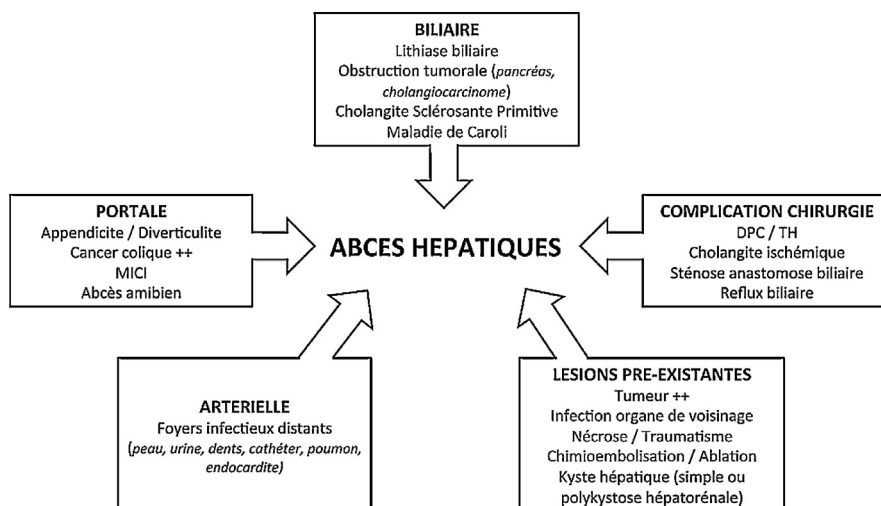


Fig. 1. Principales étiologies et mécanismes de formation des abcès hépatiques.

2.1. Les abcès d'origine biliaire

Ils représentent la première cause d'AH, sont souvent multiples et communiquent avec les voies biliaires [1–3]. Ils concernent volontiers le segment VI. On distingue les AH secondaires à une obstruction biliaire bénigne, qu'il s'agisse d'une cholécystite compliquée avec atteinte hépatique par contiguïté, ou d'une angiocholite sur lithiase biliaire, et les AH secondaires à une obstruction tumorale (ampullome, cancer de la tête du pancréas, cholangiocarcinome). Les maladies primitives des voies biliaires (cholangite sclérosante primitive, maladie de Caroli) sont des causes rares d'AH.

Les AH peuvent compliquer une chirurgie hépatobiliaire, par reflux biliaire dans l'anastomose bilio-digestive. Plusieurs cas d'AH à pyogènes dans les suites de gestes endoscopiques (par exemple au décours d'une cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique : CPRE) ont été rapportés. Une obstruction de prothèse doit aussi être recherchée chez les patients porteurs d'une prothèse biliaire. La présence de bile dans le liquide drainé atteste de la présence d'une communication entre les voies biliaires et l'abcès, et doit donc faire rechercher une obstruction biliaire.

2.2. Les abcès d'origine portale

Ils représentent 10–20 % des AH, sont souvent polymicrobiens et localisés dans le foie droit. Ils proviennent de foyers infectieux digestifs surinfectés (appendicite, diverticulite, tumeurs coliques ou de lésions de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) par exemple) [4]. L'AH amibien est lié à la présence de micro-abcès dans la muqueuse rectale se drainant via les capillaires sanguins dans la circulation portale [4].

2.3. Les abcès d'origine artérielle

De mécanisme hémotogène, ils sont plus rares, souvent monomicrobiens, et succèdent à une bactériémie ou à une fongémie d'origine extra-digestive [4].

2.4. Les abcès liés à une surinfection de lésions préexistantes

Les kystes hépatiques, les tumeurs hépatiques primitives ou secondaires, peuvent se surinfecter, notamment lorsque ces dernières ont fait l'objet d'une chimio-embolisation ou d'une ablation percutanée, particulièrement chez des patients ayant eu une sphinctérotomie [6,7]. En cas de polykystose hépatorenale, les kystes biliaires peuvent s'infecter plus fréquemment chez des

patients ayant une insuffisance rénale dialysée. L'extension d'une infection de voisinage (cholécystite gangrenée, tumeur de l'angle colique droit surinfectée, ulcère perforé), peut donner des abcès par contiguïté.

Des abcès peuvent également succéder à un traumatisme hépatique. La sévérité du traumatisme et le recours à une artériembolisation augmentent l'incidence de survenue d'AH. Le risque de développer un abcès est directement lié à l'extension de la nécrose du parenchyme (séquestre), du fait de phénomènes combinés d'ischémie biliaire et du parenchyme hépatique, favorisant le développement de germes anaérobies.

D'autres causes d'AH sont beaucoup plus rares : surinfection bactérienne de kyste hydatique, abcès consécutifs à la migration de corps étrangers tels qu'une arête de poisson ou un os de poulet, ces derniers se trouvant le plus souvent à la face inférieure du foie gauche ou du segment I, proches du cadre duodénal et de l'antrum gastrique (Fig. 2) [4,8–10].

2.5. Les abcès compliquant une chirurgie hépatique ou pancréatique

Les AH peuvent compliquer une chirurgie pancréatique surtout après duodénopancréatectomie (DPC) selon trois mécanismes intriqués [1] :



Fig. 2. Abcès hépatiques du secteur postérieur sur corps étranger (arête de poisson, flèche blanche).

- des angiocholites en rapport avec un reflux au niveau de l'anse biliaire montée ou moins fréquemment une sténose de l'anastomose bilio-digestive ;
- une cholangite ischémique secondaire à une sténose organique de l'artère hépatique (par un traumatisme intra-opératoire ou par une embolisation postopératoire pour une hémorragie grave) ou fonctionnelle par une sténose du tronc coeliaque par un ligament arqué ou un athérome, qui n'a pas été diagnostiquée en préopératoire ;
- une cholangite ischémique localisée peut également s'observer en cas de sacrifice d'une artère hépatique aberrante (par exemple une artère hépatique droite naissant de l'artère mésentérique supérieure).

Ces AH à artère hépatique occlusive ont une mortalité très élevée (> 85 %) en l'absence de revascularisation de l'artère hépatique [11,12].

Après transplantation hépatique (TH), l'incidence d'AH est faible, entre 0,5 et 1 %, mais le risque de perte du greffon est élevé. Les facteurs de risque préopératoire de survenue sont essentiellement les greffons avec une ischémie chaude prolongée comme les donneurs à cœur arrêté. Les AH sur greffon hépatique peuvent être en rapport avec une sténose précoce organique ou fonctionnelle de l'artère hépatique (5–10 % des cas), avec une cholangite ischémique associée ou en rapport avec des complications biliaires (cholangiopathie) à artère hépatique perméable. Ces complications biliaires non anastomotiques avec une atteinte diffuse des voies biliaires (< 5 % des cas) ont une étiologie multifactorielle en rapport avec la durée de l'ischémie froide ou chaude, le liquide de conservation du greffon, immunologique ou virologique. Ces cholangiopathies diffuses avec artère hépatique perméable ou occluse nécessitent en général une retransplantation hépatique. Avec le développement de TH avec un *split* (partage d'un seul greffon hépatique pour deux receveurs, enfant-adulte ou pour deux adultes), un AH peut se développer au niveau du segment IV par sacrifice de son pédicule artériel lors du partage entre une lobe gauche et un foie droit, étendue partiellement au segment IV [13–15].

3. Microbiologie

3.1. Les abcès hépatiques bactériens

Les bactéries à croissance rapide représentent la cause la plus fréquente d'AH. Les bacilles à Gram négatif (BGN) sont impliqués dans 40–60 % des cas d'AH bactériens, particulièrement les entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) et *Pseudomonas aeruginosa*. Les bactéries anaérobies représentent 35–45 % des bactéries en cause dans les AH, en particulier *Bacteroides* sp. Les cocci à Gram positif (CGP), les plus fréquemment en cause sont *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp., *Enterococcus* sp. [16].

Dans 30 % des cas, aucun germe n'est identifié. Les AH sont monomicrobiens dans 50–60 % des cas, et polymicrobiens dans 20–30 % des cas [17].

Les souches de *K. pneumoniae* hyper-virulentes sont responsables, depuis une vingtaine d'années, particulièrement en Asie du Sud-Est, d'une maladie émergente grave. L'incidence est maximale à Taiwan, où il s'agit du principal pathogène responsable d'AH, et où l'incidence atteint 80 % dans certaines séries [18,19]. De plus en plus de cas sont rapportés aux États-Unis et en Europe [20], principalement chez des patients provenant de zone d'endémie.

Deux sérotypes de *K. pneumoniae* (K1 et K2) sont particulièrement virulents, et responsables d'un tableau associant une bactériémie, avec abcès multiples (abcès hépatiques le plus souvent monomicrobiens, endophtalmie, abcès cérébraux) (Fig. 3).



Fig. 3. Scanner au temps portal, abcès hépatique à *Klebsiella pneumoniae*.

3.2. Les abcès hépatiques à bactéries à croissance lente ou non cultivables

En cas d'AH sans germes pyogènes retrouvés, il faut rechercher des germes à croissance lente : mycobactéries, nocardioses, actinomycoses.

La survenue d'abcès à *M. tuberculosis* est surtout rapportée dans le cadre de tuberculoses disséminées, chez des patients immunodéprimés [21,22]. L'examen direct est rarement positif, mais la présence de granulomes peut orienter le diagnostic, et la culture positive le confirmer.

La présence de granulomes sur une ponction d'abcès peut également s'observer en cas d'infection à *Brucella melitensis* et *Coxiella burnetii* [23].

La nocardiose hépatique est rare, et concerne des patients immunodéprimés (VIH au stade SIDA, transplanté d'organe solide, hémopathie maligne, patient sous corticothérapie) [24]. L'AH à *Actinomyces*, localisation rare de la maladie, est le plus souvent d'origine portale, et fait suite à une brèche de la muqueuse digestive (appendicite, traumatisme colique). Il est nécessaire de réaliser des cultures prolongées sur milieux enrichis pour isoler cette bactérie [25].

3.3. Les abcès hépatique amibiens

La prévalence de l'amibiase tissulaire est devenue très faible en Europe (0,7 %), et concerne surtout les migrants. Le foie en est la localisation extra-intestinale la plus fréquente. La prévalence est forte en Afrique sub-saharienne, en Amérique Centrale, en Amérique du Sud et en Inde. Affectant dix fois plus les hommes que les femmes, l'âge médian se situe autour de 20–40 ans. Les kystes d'*Entamoeba histolytica histolytica* sont ingérés par l'intermédiaire d'eau contaminée. Les trophozoïtes forment des micro-abcès dans la muqueuse rectale. Les symptômes digestifs (syndrome dysentérique sans fièvre) passent souvent inaperçus. Ils atteignent ensuite le foie via le système porte. L'AH est le plus souvent unique, et localisé dans le foie droit.

La ponction de l'abcès ramène un pus stérile couleur chocolat. L'AH amibien peut se compliquer d'une rupture dans les organes de voisinage (plèvre, péritoine, péricarde), ce qui fait toute la gravité de la maladie. Le diagnostic, habituellement porté dans les 6 mois suivant le retour, repose sur la positivité de la sérologie [26].

3.4. Les abcès hépatiques fongiques

Les AH fongiques, dont l'incidence augmente, touchent l'immunodéprimé et sont dans la grande majorité des cas mixtes (fongiques et bactériens). *Candida* est le champignon le plus

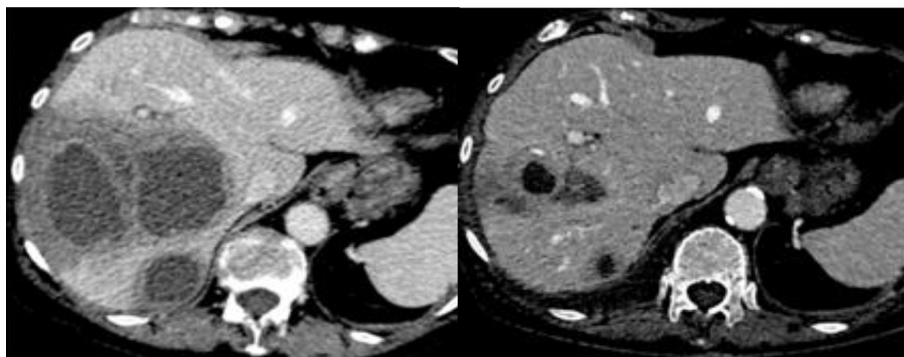


Fig. 4. Abscès hépatiques du foie droit avant traitement (à gauche), puis à 6 semaines de traitement (à droite).

fréquemment en cause dans les AH, beaucoup plus rarement il existe des AH à *Cryptococcus* [27], *Aspergillus* [28], *Mucorales* [29].

La candidose hépatosplénique (CHS) constitue une forme particulière de candidose systémique chronique concernant les patients allogreffés de moelle osseuse et/ou atteints d'hémopathies malignes avec neutropénie profonde et prolongée. Les multiples abcès, disséminés dans le foie et la rate, apparaissent en sortie d'aplasie, du fait de phénomènes de restauration immunitaire. La recherche de *Candida* au sein des abcès ou des hémocultures est souvent négative [30].

3.5. Les abcès hépatiques aseptiques

Ces abcès, uniques ou multiples, de contenu stérile, sont localisés à la rate et au foie. Les patients présentent de la fièvre, un amaigrissement, des douleurs abdominales, des manifestations cutanées à type de pseudo-folliculite ou de dermatose neutrophilique. Il existe un syndrome inflammatoire biologique marqué.

Les abcès aseptiques sont souvent associés aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI, surtout la maladie de Crohn), mais leur survenue est indépendante de l'activité de la MICI associée. Des associations avec des polychondrites ou des gammopathies monoclonales de signification indéterminée ont été rapportées également. La grande cortico-sensibilité est un critère diagnostique important [31].

4. Diagnostic

4.1. Clinique

Le tableau clinique typique associe une fièvre (73–93 %), des frissons (43–80 %) des douleurs de l'hypochondre droit (45–80 %), et une hépatomégalie douloureuse (30–50 %), un ictère (11–60 %), des vomissements (20–40 %), une perte de poids (14–50 %), une asthénie (25 %), une dyspnée (10–17 %), une toux (14 %) et une diarrhée (8–17 %).

Dans 15 à 19 % des cas, l'AH se complique d'un choc septique. Plus rarement la présentation clinique peut être celle d'un abdomen chirurgical, d'une pneumopathie, ou d'une fièvre isolée [1–3].

4.2. Biologie

Les examens de routine montrent le plus souvent une hyperleucocytose (68 %), une élévation de la CRP, une hypoalbuminémie (70–96 %), une élévation des phosphatases alcalines (66–71 %) et des gamma-glutamyl transférases (81 %), une cytolysé prédominant sur les alanine aminotransférases (53 %), et une hyperbilirubinémie (38–53 %) [1–3].

4.3. Imagerie

Les examens d'imagerie permettent de faire le diagnostic d'AH dans plus de 90 % des cas, de rechercher une complication associée et d'orienter le diagnostic étiologique [32].

La radiographie thoracique peut montrer une ascension de la coupole diaphragmatique droite ou un épanchement pleural droit.

L'échographie hépatique (EH) est souvent réalisée en première intention et montre à la phase pré-suppurative une lésion hyperéchogène avec des contours irréguliers, pouvant mimer une lésion tumorale, et à la phase suppurative une lésion hypoéchogène et régulière, parfois multiloculaire et entourée d'une fine capsule. Les micro-abcès ont un aspect nodulaire discrètement hypoéchogène. L'œdème péri-lésionnel aide à différencier l'AH d'un simple kyste hépatique. L'étude en Doppler doit rechercher une thrombose de la veine porte ou des veines hépatiques associée. L'EH permet aussi une étude des voies biliaires pour orienter le diagnostic étiologique.

Le scanner (Fig. 2 à 4) est plus sensible que l'EH et mène au diagnostic d'AH dans plus de 90 % des cas. À la phase pré-suppurative, l'examen montre une lésion hypodense et hétérogène avec des contours irréguliers. Typiquement, la lésion présente un rehaussement périphérique au temps artériel et un aspect en cible au temps portal après injection. À la phase suppurative, l'aspect typique est dit « en cocarde » : lésion à centre hypodense avec rehaussement périphérique et œdème péri-lésionnel hypodense du parenchyme hépatique. La présence de gaz en son sein traduit la présence de bactéries anaérobies.

Les AH se compliquent, dans la moitié des cas, de thrombose des veines hépatiques ou portales segmentaires, localisées autour de l'abcès [33].

Les abcès à pyogènes et les abcès amibiens ne peuvent pas être distingués par l'imagerie seule. En échographie, les abcès amibiens apparaissent typiquement comme une lésion arrondie, unique, de grande taille, située dans le foie droit près de la capsule, hypoéchogène sans image de paroi associée. Au scanner, l'hypodensité est marquée avec une image de paroi fine et possiblement des cloisons au sein de l'abcès.

L'IRM hépatique n'est pas utilisée en routine en cas de suspicion d'AH, sauf en cas de suspicion de candidose hépatosplénique où ses performances diagnostiques sont supérieures à celles de l'échographie et du scanner. Les abcès à pyogènes ont des signaux d'intensité variable sur les images pondérées T1 et T2, avec un œdème péri-lésionnel en hypersignal en pondération T2. Les abcès amibiens apparaissent en hyposignal en pondération T1 et T2. Les abcès fongiques apparaissent en hyposignal en pondération T1, hypersignal en pondération T2. Ils se rehaussent après injection de chélates de gadolinium à la phase active de l'infection, et perdent leur hyposignal en pondération T1 au cours de la guérison.

La tomographie par émission de positons (TEP) est peu utilisée, sauf dans le diagnostic et le suivi d'une infection de kystes

hépatiques dans le cadre de polykystose rénale autosomique dominante, où ses performances sont supérieures aux autres techniques d'imagerie [6]. Elle n'a pas été évaluée dans les autres contextes d'AH.

4.4. Diagnostic microbiologique

Les hémocultures sont négatives dans la moitié des cas d'AH. Elles ne permettent souvent pas d'isoler tous les microorganismes présents dans l'abcès [34].

La ponction d'abcès hépatique est l'examen de référence, et permet l'identification du (des) germe(s) dans près de 85 % des cas. Elle permet en outre de drainer en partie l'abcès. Elle est le plus souvent réalisée sous guidage ultrasonore.

Dans le cas particulier de l'amibiase hépatique, le diagnostic repose essentiellement sur la sérologie sanguine, la ponction de l'abcès étant stérile (sauf en cas de surinfection bactérienne secondaire). Les techniques d'hémato-agglutination (HAI) et d'immunofluorescence indirecte (IFI) ont une sensibilité proche de 100 %, et l'utilisation conjointe des deux techniques permet de différencier une cicatrice sérologique d'une infection active. L'IFI se négative en 6 à 12 mois et l'HAI reste positive toute la vie [35].

4.5. Recherche de la porte d'entrée

La recherche de la porte d'entrée repose en grande partie sur l'imagerie. L'échographie hépatique est réalisée à la recherche d'une dilatation des voies biliaires, argument en faveur d'une obstruction biliaire, qu'elle soit d'origine lithiasique ou tumorale. Ses performances sont moins bonnes en cas de prothèse biliaire, car les voies biliaires sont souvent modérément dilatées en amont, même en cas de prothèse fonctionnelle. L'absence d'aérobilie dans le territoire en amont de la prothèse biliaire est en faveur de son obstruction. L'aggravation de la dilatation en comparaison avec des examens antérieurs est aussi un bon argument diagnostique. Devant des voies biliaires pathologiques, l'examen de référence est la cholangiographie par résonance magnétique (CP-IRM ou bili-IRM). En périopératoire, l'absence d'une franche dilatation des voies biliaires ou d'un bilan hépatique peu perturbé ne doivent pas écarter formellement des complications infectieuses d'origine biliaire.

Le scanner abdomino-pelvien est souvent réalisé, pour éliminer un foyer infectieux digestif responsable d'AH d'origine portale. Dans les suites d'une chirurgie (comme la DPC ou la transplantation hépatique) ou d'un traumatisme, une sténose ou une plaie de l'artère hépatique doit être recherchée. En absence de porte d'entrée retrouvée, une coloscopie est indiquée. Enfin, en cas de dissémination hématogène, la recherche de la porte d'entrée sera adaptée au type de germe mis en évidence.

5. Traitement

Le traitement des AH associe traitement médical, éventuellement le drainage de l'abcès, ainsi que le traitement de la cause favorisante.

5.1. Traitement médical

Le traitement anti-infectieux doit être mis en route après avoir réalisé des hémocultures et si possible la ponction de l'abcès. Hormis les infections fongiques [26,36–38], il n'existe pas de consensus ni de recommandation concernant la prise en charge des abcès à pyogènes. Sur la base de notre expérience à l'hôpital Beaujon (Clichy), nous proposons habituellement un traitement parentéral pendant 10 à 14 jours, suivi d'un relais oral pour une durée totale de 3 à 4 semaines en cas d'abcès de petite taille ou drainé de manière satisfaisante, ou de 6 semaines en l'absence de drainage. La durée de traitement est conditionnée par la diminution du volume des lésions sur les examens d'imagerie de suivi. La Fig. 4 montre l'évolution d'un abcès bactérien du foie avant et après 6 semaines de traitement antibiotique.

En l'absence d'orientation, l'antibiothérapie probabiliste doit couvrir les germes digestifs les plus fréquemment responsables d'AH, c'est-à-dire les bacilles à Gram négatif aérobies, les anaérobies, et les streptocoques. En contexte communautaire, l'antibiothérapie probabiliste ne doit pas obligatoirement couvrir les entérocoques, et une association céphalosporine de 3^e génération et métronidazole semble adaptée. En contexte nosocomial, une antibiothérapie à plus large spectre et active vis-à-vis des entérobactéries résistantes et des entérocoques est privilégiée ; celle-ci sera bien sûr discutée en fonction des antécédents infectieux du patient. En cas de choc septique, une association à un aminoside sera proposée. Toute antibiothérapie probabiliste fera l'objet d'une réévaluation et d'une adaptation à la documentation microbiologique.

Les schémas thérapeutiques habituellement utilisés sont indiqués dans les Tableaux 1 et 2.

5.2. Aspiration et drainage de l'abcès

L'antibiothérapie seule est la plupart du temps insuffisante pour le traitement des abcès de taille supérieure à 5 cm [39,40]. Les techniques d'aspiration ou de drainage percutané ont alors un double avantage : permettre la documentation microbiologique et diminuer l'inoculum bactérien.

La ponction-aspiration consiste à aspirer le contenu de l'abcès sans mise en place d'un drain, contrairement à la ponction-drainage. Ces deux techniques ont des performances thérapeutiques comparable selon les études [41], cependant la récente

Tableau 1

Proposition de traitement des abcès hépatiques selon le résultat de l'hémoculture ou de l'examen direct du pus.

Examen direct	Infection communautaire	Infection associée aux soins
Bacilles à Gram négatif	Céfotaxime 100–150 mg/kg/j	Céfépime 100 mg/kg/j Si facteur de risque de BLSE : méropénème 100 mg/kg/j
Cocci à Gram positif en chaînettes	Amoxicilline 100–150 mg/kg/j	Vancomycine 30–40 mg/kg/j
Cocci à Gram positif en amas	Oxacilline 100–200 mg/kg/j	Vancomycine 30–40 mg/kg/j
Flore polymorphe	Métronidazole 500 mg/8 h	Métronidazole 500 mg/8 h
Levures ou filaments	Amphotéricine B liposomale 5 mg/kg/j	Amphotéricine B liposomale 5 mg/kg/j
Examen direct négatif ou indisponible	Céfotaxime + métronidazole	Céfépime + métronidazole ou Pipéracilline/tazobactam 4 g/6 h

BGN : bacille à Gram négatif ; CGP : cocci à Gram positif ; BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu.

Tableau 2

Proposition de traitement médical des abcès hépatiques selon le type de microorganismes.

Microorganismes	Traitement intraveineux (IV)	Relais per os (PO)
<i>Enterobacteriaceae</i>	Amoxicilline ou céfotaxime ou céfépime Si BLSE : méropénème	Amoxicilline 100 mg/kg/j, ou amoxicilline 100 mg/kg/j + clavulanate 1200 mg/j ou lévofloxacine 500 mg/12 h j1 puis 750 mg/j
<i>Enterococcus</i>	Amoxicilline	Amoxicilline
<i>Streptococcus</i>	Si <i>E. faecium</i> : vancomycine	Si <i>E. faecium</i> : linézolide 600 mg/12 h
<i>Staphylococcus</i>	Amoxicilline	Amoxicilline
	Oxacilline	Lévofloxacine 750 mg/j
	Si SARM : vancomycine	ou cotrimoxazole 800 mg × 4/j ou clindamycine 600 mg × 4/j (bithérapie PO pour <i>Staphylococcus aureus</i>)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime 100 mg/kg/j ± amikacine	Ciprofloxacine 750 mg × 2/j
Germes anaérobies	Métronidazole 500 mg/8 h (même posologie IV et PO)	
<i>Entamoeba histolytica histolytica</i>	Métronidazole 500 mg × 3/j, durée 2–3 semaines, puis tiliquinol-tibriquinol 2 cp/12 h, pendant 10 jours (l'amoebicide de contact permet d'éviter une ré-infestation)	
<i>Candida sp.</i>	Amphotéricine B liposomale 5 mg/kg/j, pendant 4 semaines, puis fluconazole 6 mg/kg/j PO, pendant 3 mois. (persistance de la fièvre sous amphotéricine B liposomale : discuter prednisone 1 mg/kg/j 14 j)	
<i>Cryptococcus</i>	Sans fongémie, ni atteinte neurologique centrale : fluconazole 400 mg/j per os pendant 6 à 12 mois Cryptococcose disséminée (situation la plus fréquente) : amphotéricine B liposomale 3 à 5 mg/kg/j + flucytosine 100 mg/kg/j divisé en 4 fois, pendant 2 semaines par voie intraveineuse, puis fluconazole 400 mg/j PO pendant 8 semaines, puis fluconazole 200 mg/j PO jusqu'à restauration immunitaire	
<i>Aspergillus</i>	Voriconazole 6 mg/kg/12 h le premier jour, puis 4 mg/kg/12 h, durée totale 3 à 6 mois	

méta-analyse de Cai et al. [42] montre une supériorité du drainage. Les échecs du drainage percutané sont plus fréquents en cas d'AH difficile d'accès (lésion profonde, localisée au dôme hépatique), ou d'abcès multi-cloisonné [43]. Le drainage percutané peut se compliquer d'une rupture de l'abcès dans la cavité péritonéale, d'un hématome sous-capsulaire ou d'une contamination pleurale secondaire. Cependant ces complications sont plus rarement rencontrées qu'après un drainage chirurgical [44]. Les contre-indications du drainage percutané sont la présence d'une ascite, une pathologie abdominale nécessitant une laparotomie d'urgence ou un abcès rompu [44]. Le drainage percutané doit être déclive. Des rinçages quotidiens au sérum physiologique sont réalisés par le drain. Un contrôle échographique est réalisé à 48–72 heures de la pose pour évaluer la qualité du drainage et la bonne position de celui-ci. Lorsque le drain ne donne plus, et qu'un affaissement de l'AH est observé à l'échographie de contrôle, celui-ci peut être retiré.

Le drainage chirurgical, réalisable par voie laparoscopique ou cœlioscopique [45] permet une exploration complète du foie pour localiser les abcès (aide de l'échographie peropératoire), la mise en place de drains de gros calibres (adéquats pour l'évacuation de pus épais, de débris nécrotiques), la rupture des cloisons au sein de l'AH, et le lavage de la cavité péritonéale (en cas de rupture de l'abcès). Les indications actuelles sont l'échec du drainage percutané, les abcès multi-cloisonnés, les localisations difficiles d'accès, la rupture de l'abcès dans la cavité péritonéale. La taille de l'abcès n'est pas un critère de choix de la technique de drainage [40,46].

En dernière intention, ou dans le cas de cause biliaire complexe, le chirurgien a recours à une segmentectomie [47].

5.3. Traitement de la cause favorisante

Pour les AH d'origine biliaire, un drainage des voies biliaires par voie radiologique percutanée, chirurgicale avec un drain trans-cystique ou sur un drain de Kehr, ou par voie endoscopique (prothèse biliaire) doit être réalisé en urgence. La pose de prothèse métallique, si elle est jugée nécessaire, le sera dans un second temps car elle ne doit pas être réalisée en contexte septique. Dans

un deuxième temps, le traitement du facteur favorisante doit être réalisé (cholécystectomie, levée de l'obstacle sur les voies biliaires).

En cas de foyer infectieux digestif, la résection chirurgicale doit être réalisée sans délai (appendicectomie).

Pour les abcès survenant dans les suites d'une DPC ou d'une TH, la prise en charge dépendra du mécanisme sous-jacent et du moment et du délai au diagnostic.

En ce qui concerne la sténose de l'artère hépatique avec une DPC :

- si le diagnostic est fait en préopératoire, un ligament arqué doit être cherché systématiquement afin d'être sectionné, une sténose significative par athérome à l'origine du tronc cœliaque ou de l'artère mésentérique supérieure doit être traitée en préopératoire par voie endovasculaire ou rarement chirurgicale avec la mise en place d'un stent et un antiagrégant plaquettaire ;
- si le diagnostic est fait en peropératoire, un ligament arqué doit être sectionné, un traumatisme de l'artère hépatique sera traité par un pontage ou plus rarement par une artérialisation de la veine porte et un athérome doit être traité par un pontage ou par voie endovasculaire à la sortie du bloc ;
- si le diagnostic est fait est postopératoire, tout doit être fait pour assurer le plus rapidement possible une vascularisation artérielle intrahépatique.

Une sténose ou reflux au niveau d'une anastomose bilio-digestive peuvent être traitées par une dilatation percutanée avec ou sans prothèse (pathologie maligne), réfection chirurgicale (pathologie bénigne) ou une prolongation de l'anse montée. Rarement une hépatectomie segmentaire peut être indiquée.

Des cholangiopathies diffuses sur des greffons hépatiques sont traitées par un drainage biliaire endoscopique ou percutané mais en général des TH itératives sont nécessaires selon le contexte clinique [48]. Certaines formes rares mais unilatérales peuvent être traitées par des hépatectomies. Les abcès du segment IV sur *split* (partage d'un greffon) ont un pronostic favorable avec un traitement associant drainage percutané et biliaire endoscopique.

6. Conclusion

Les abcès hépatiques sont des affections rares et graves, dont l'incidence est en augmentation. L'épidémiologie des abcès hépatiques a considérablement changé au cours de ces dernières décennies avec notamment l'augmentation de l'incidence de bactéries multi-résistantes et/ou hyper-virulentes, et l'apparition de pathogènes émergents chez les patients immunodéprimés.

Même si aucune recommandation thérapeutique n'est disponible, l'association d'un traitement anti-infectieux adéquat, d'un drainage pour les abcès volumineux et de la prise en charge des facteurs favorisant permet habituellement une évolution favorable.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, Osterman FA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Pyogenic hepatic abscess. Changing trends over 42 years. *Ann Surg* 1996;223:600–7.
- [2] Mischinger HJ, Hauser H, Rabl H, Quehenberger F, Werkgartner G, Rubin R, et al. Pyogenic liver abscess: studies of therapy and analysis of risk factors. *World J Surg* 1994;18:852–7.
- [3] Chiche L, Dargère S, Le Pennec V, Dufay C, Alkofer B. Abcès à pyogènes du foie. Diagnostic et prise en charge. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:1077–91.
- [4] Branum GD, Tyson GS, Branum MA, Meyers WC. Hepatic abscess. Changes in etiology, diagnosis, and management. *Ann Surg* 1990;212:655–62.
- [5] Alvarez Pérez JA, González JJ, Baldonado RF, Sanz L, Carreño G, Junco A, et al. Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. *Am J Surg* 2001;181:177–86.
- [6] Sallée M, Rafat C, Zahar J-R, Paulmier B, Grünfeld J-P, Knebelmann B, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1183–9.
- [7] Chen Y-C, Yeh T-S, Tseng J-H, Huang S-F, Lin D-Y. Hepatic hydatid cysts with superinfection in a non-endemic area in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:524–7.
- [8] Glick WA, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, Iannitti DA, Martinie JB. Pyogenic hepatic abscess secondary to endoluminal perforation of an ingested foreign body. *J Gastrointest Surg* 2012;16:885–7.
- [9] Mohr AM, Lavery RF, Barone A, Bahramipour P, Magnotti LJ, Osband AJ, et al. Angiographic embolization for liver injuries: low mortality, high morbidity. *J Trauma* 2003;55:1077–81.
- [10] de Sainte Marie B, Coze S, Grégoire E, Jean R, Durand JM, Chiche L. [Sudden epigastric pain]. *Rev Med Interne* 2015;36:634–5.
- [11] Gaujoux S, Sauvanet A, Vullierme M-P, Cortes A, Dokmak S, Sibert A, et al. Ischemic complications after pancreaticoduodenectomy: incidence, prevention, and management. *Ann Surg* 2009;249:111–7.
- [12] Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:248–57.
- [13] Nikeghbalian S, Salahi R, Salahi H, Bahador A, Kakaie F, Kazemi K, et al. Hepatic abscesses after liver transplant: 1997–2008. *Exp Clin Transplant* 2009;7:256–60.
- [14] Cowie SE, Yoshida EM, Ryan AG, Chung SW, Buczkowski AK, Ho SG, et al. Hepatic abscesses after liver transplantation secondary to traumatic intrahepatic bile duct injuries in a cadaveric allograft donor. *Transpl Int* 2004;17:379–83.
- [15] Tachopoulou OA, Vogt DP, Henderson JM, Baker M, Keys TF. Hepatic abscess after liver transplantation: 1990–2000. *Transplantation* 2003;75:79–83.
- [16] Brook I, Frazier EH. Microbiology of liver and spleen abscesses. *J Med Microbiol* 1998;47:1075–80.
- [17] Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. *Clin Infect Dis* 2004;39:1654–9.
- [18] Siu LK, Yeh K-M, Lin J-C, Fung C-P, Chang F-Y. Klebsiella pneumoniae liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis* 2012;12:881–7.
- [19] Yu W-L, Ko W-C, Cheng K-C, Lee H-C, Ke D-S, Lee C-C, et al. Association between rmpA and magA genes and clinical syndromes caused by Klebsiella pneumoniae in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2006;42:1351–8.
- [20] Moore R, O'Shea D, Geoghegan T, Mallon PWG, Sheehan G. Community-acquired Klebsiella pneumoniae liver abscess: an emerging infection in Ireland and Europe. *Infection* 2013;41:681–6.
- [21] Mourad MM, Liossis C, Algarni A, Kumar S, Bramhall SR. Primary hepatic tuberculosis in immunocompetent adults: a UK case series. *Oxf Med Case Rep* 2014;2014:148–50.
- [22] Kaur P, Fishman JA, Misraji J, Varma MC, Kotton CN. Disseminated Mycobacterium kansasii infection with hepatic abscesses in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2011;13:531–5.
- [23] Ariza J, Pigrau C, Cañas C, Marrón A, Martínez F, Almirante B, et al. Current understanding and management of chronic hepatosplenic suppurative brucellosis. *Clin Infect Dis* 2001;32:1024–33.
- [24] Cockerill FR, Edson RS, Roberts GD, Waldorf JC. Trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant Nocardia asteroides causing multiple hepatic abscesses. Successful treatment with ampicillin, amikacin, and limited computed tomography-guided needle aspiration. *Am J Med* 1984;77:558–60.
- [25] Sharma M, Briski LE, Khatib R. Hepatic actinomycosis: an overview of salient features and outcome of therapy. *Scand J Infect Dis* 2002;34:386–91.
- [26] Stanley SL. Amoebiasis. *Lancet* 2003;361:1025–34.
- [27] Liu P-Y, Yang Y, Shi Z-Y. Cryptococcal liver abscess: a case report of successful treatment with amphotericin-B and literature review. *Jpn J Infect Dis* 2009;62:59–60.
- [28] Chasan R, Patel G, Malone A, Finn M, Hupriker S. Primary hepatic aspergillosis following induction chemotherapy for acute leukemia. *Transpl Infect Dis* 2013;15:E201–5.
- [29] Su H, Thompson GR, Cohen SH. Hepatic mucormycosis with abscess formation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:192–4.
- [30] De Castro N, Mazoyer E, Porcher R, Raffoux E, Suarez F, Ribaud P, et al. Hepatosplenic candidiasis in the era of new antifungal drugs: a study in Paris 2000–2007. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E185–7.
- [31] André MFJ, Piette J-C, Kémény J-L, Ninet J, Jegou P, Delévaux I, et al. Aseptic abscesses: a study of 30 patients with or without inflammatory bowel disease and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:145–61.
- [32] Mortelé KJ, Segatto E, Ros PR. The infected liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2004;24:937–55.
- [33] Syed MA, Kim TK, Jang H-J. Portal and hepatic vein thrombosis in liver abscess: CT findings. *Eur J Radiol* 2007;61:513–9.
- [34] Chemaly RF, Hall GS, Keys TF, Procop GW. Microbiology of liver abscesses and the predictive value of abscess gram stain and associated blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46:245–8.
- [35] Kurland JE, Brann OS. Pyogenic and amebic liver abscesses. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:273–9.
- [36] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:409–17.
- [37] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:291–322.
- [38] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327–60.
- [39] Bamberger DM. Outcome of medical treatment of bacterial abscesses without therapeutic drainage: review of cases reported in the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23:592–603.
- [40] Tan Y-M, Chung AY-F, Chow PK-H, Cheow P-C, Wong W-K, Ooi LL, et al. An appraisal of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm. *Ann Surg* 2005;241:485–90.
- [41] Yu S, Ho S, Lau W, Yeung D, Yuen E, Lee P. Treatment of pyogenic liver abscess: prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration. *Hepatology* 2004;39:932–8.
- [42] Cai YL, Xiong XZ, Lu J, Cheng Y, Yang C, Lin YX, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. *HPB* 2015;17:195–201.
- [43] Barakate MS, Stephen MS, Waugh RC, Gallagher PJ, Solomon MJ, Storey DW, et al. Pyogenic liver abscess: a review of 10 years' experience in management. *Aust N Z J Surg* 1999;69:205–9.
- [44] Mezhrir JJ, Fong Y, Jacks LM, Getrajdman GI, Brody LA, Covey AM, et al. Current management of pyogenic liver abscess: surgery is now second-line treatment. *J Am Coll Surg* 2010;210:975–83.
- [45] Siu WT, Chan WC, Hou SM, Li MK. Laparoscopic management of ruptured pyogenic liver abscess. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:426–8.
- [46] Wang W, Lee W-J, Wei P-L, Chen T-C, Huang M-T. Laparoscopic drainage of pyogenic liver abscesses. *Surg Today* 2004;34(4):323–5.
- [47] Strong RW, Fawcett J, Lynch SV, Wall DR. Hepatectomy for pyogenic liver abscess. *HPB* 2003;5:86–90.
- [48] Sheiner PA, Varma CV, Guarrera JV, Cooper J, Garatti M, Emre S, et al. Selective revascularization of hepatic artery thromboses after liver transplantation improves patient and graft survival. *Transplantation* 1997;64:1295–9.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Carrefour des spécialités

La dysplasie fibreuse osseuse crano-faciale



Craniofacial fibrous dysplasia

A. Couturier^a, O. Aumaître^{a,b,c}, T. Mom^{b,d}, L. Gilain^{b,d}, M. André^{a,*,b,c}^a Service de médecine interne, hôpital Gabriel-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France^b Faculté de médecine, université d'Auvergne, 28, place Henri-Dunant, 63001 Clermont-Ferrand, France^c Inserm 1071, M2iSH, 28, place Henri-Dunant, 63001 Clermont-Ferrand, France^d Service d'ORL, hôpital Gabriel-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 23 mars 2016

Mots clés :

Dysplasie fibreuse osseuse
 Dysplasie fibreuse crano-faciale
 Tumeur osseuse
 Bisphosphonate
 Antalgique

R É S U M É

La dysplasie fibreuse osseuse (DFO) est une maladie bénigne sporadique congénitale rare qui entraîne des déformations osseuses. Elle est secondaire à une mutation somatique du gène *GNAS* codant pour la sous-unité α de la protéine G, qui entraîne un défaut de différenciation des ostéoblastes, une prolifération fibreuse médullaire et une hyperactivité ostéoclastique en partie liée à la surexpression de l'IL-6 dans les cellules mutées. L'atteinte peut être monostotique ou polyostotique. Cette mutation affectant également d'autres types cellulaires, des manifestations cutanées (taches « café au lait ») et endocriniennes (puberté précoce, hyperthyroïdie, acromégalie, syndrome de Cushing) peuvent être associées dans le cadre du syndrome de McCune-Albright, mais aussi des myxomes dans le syndrome de Mazabraud ou encore un diabète phosphoré. Le diagnostic de DFO crano-faciale doit être évoqué devant des céphalées, des névralgies, des atteintes sensorielles (vision, audition, équilibre, olfaction), des troubles fonctionnels (obstruction nasale, dilatation des voies lacrymales, trouble de l'occlusion des mâchoires), des complications infectieuses (sinusites, otites, mastoïdites), et conduire à la réalisation d'un scanner du massif facial et du crâne complété d'une IRM. La biopsie osseuse n'est pas systématique. Un traitement chirurgical est discuté en cas de complication nerveuse, de retentissement esthétique ou d'évolutivité des lésions. En cas de douleur résistante aux antalgiques habituels, les bisphosphonates intraveineux peuvent être proposés. Chez les patients non répondeurs, plusieurs observations suggèrent l'efficacité d'un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6, ce qui nécessite d'être confirmé par des études randomisées.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS.
 Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Fibrous dysplasia of bone is a benign, uncommon, sporadic, congenital skeletal disorder resulting in deformity. This disease arises from activating somatic mutation in *GNAS* which encodes the α subunit of the G stimulatory protein associated with proliferation of undifferentiated osteogenic cells resulting in marrow fibrosis, abnormal matrix production, and stimulation of osteoclastic resorption upon overproduction of IL-6 observed in dysplastic cells. Fibrous dysplasia may be monostotic or polyostotic. This mutation affecting many tissues, café au lait skin macules and endocrinopathies (precocious puberty, hyperthyroidism, growth hormone excess, Cushing syndrome) may be associated in McCune-Albright syndrome, but also myxoma in Mazabraud syndrome or phosphate diabetes. Diagnosis of craniofacial fibrous dysplasia should be considered in the presence of headache, neuralgia, sensory disorders (vision, hearing, balance, smelling), functional disorders (nasal obstruction, nasolacrimal duct obstruction, non-matching occlusion), infectious complications (sinusitis, otitis, mastoiditis). Such symptoms should lead to perform craniofacial CT scan completed with MRI. Bone biopsy is not systematic. Surgical treatment is discussed in cases of nervous complication, facial deformity or active lesions. In case of pain resistant to

Keywords:

Fibrous dysplasia
 Craniofacial fibrous dysplasia
 Bone tumor
 Bisphosphonate
 Analgesic

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mandre@chu-clermontferrand.fr (M. André).

conventional analgesics, intravenous bisphosphonates can be proposed. In non-responder patients, several case reports suggest the efficacy of a monoclonal antibody directed against the IL-6 receptor which requires to be confirmed by randomized studies.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La dysplasie fibreuse osseuse (DFO) est une maladie osseuse bénigne, congénitale mais non transmissible à la descendance, dans laquelle l'os est remplacé par du tissu fibro-osseux renfermant une ostéogénèse immature responsable de fractures, de troubles fonctionnels, de déformations et de douleurs [1]. Une évolution sarcomateuse est exceptionnelle. Les lésions osseuses sont soit uniques (forme monostotique), soit multiples (forme polyostotique). La DFO peut être associée à une hyperpigmentation maculaire cutanée et à une endocrinopathie dans le cadre du syndrome de McCune-Albright. L'association d'une DFO polyostotique et de myxomes intramusculaires réalise le syndrome de Mazabraud. Les lésions osseuses produisent du FGF-23 en excès conduisant à une fuite de phosphate urinaire qui peut être responsable d'hypophosphatémie et d'ostéomalacie.

2. Épidémiologie

La prévalence de la DFO est inférieure à 1/2000. Toutefois, elle est probablement sous-estimée du fait des formes asymptomatiques. Elle représente 2,5 % des lésions osseuses et 7 % des lésions osseuses d'allure tumorale bénigne. Elle touche indifféremment les deux sexes et l'âge au diagnostic est le plus souvent compris entre 5 et 30 ans.

3. Présentation classique

Les lésions osseuses apparaissent pendant la croissance osseuse et, en général, cessent d'évoluer après la maturation osseuse. Elles peuvent toucher tous les os et sont soit uniques dans la forme monostotique (80 %), soit multiples dans la forme polyostotique (20 %) avec une distribution fréquemment unilatérale (métamérique ou hémimérique) des sites atteints. Lorsque les lésions de DFO sont localisées au tronc et aux membres (principalement fémurs, tibias, côtes et pelvis) et sont symptomatiques, elles sont responsables de douleurs, de fractures, et de déformations pouvant entraîner un handicap locomoteur [2,3].

Les atteintes cranio-faciales sont présentes dans 50 % des formes polyostotiques et 27 % des formes monostotiques [4]. Dans les formes monostotiques, les atteintes maxillaires et zygomatiques sont les plus fréquentes et celles de l'os temporal rares [5,6]. Il peut exister un comblement partiel ou total des sinus de la face (Fig. 1). Dans le syndrome de McCune-Albright, le massif cranio-facial est atteint dans 90 % des cas et la base du crâne dans 95 % avec une atteinte de l'os temporal dans plus de 70 % des cas [7]. Les lésions de DFO peuvent être source de céphalées, de névralgies, d'atteintes neurosensorielles (vision, audition, équilibre, olfaction), de troubles fonctionnels (obstruction nasale, dilatation des voies lacrymales, trouble de l'alignement et de l'articulé dentaire), de complications infectieuses (sinusites, otites, mastoïdites) ou être responsables de préjudices esthétiques importants (bosses occipitale, pariétale ou frontale, léontiasis, prognathisme, d'une atteinte mandibulaire, d'une exophtalmie, etc.).

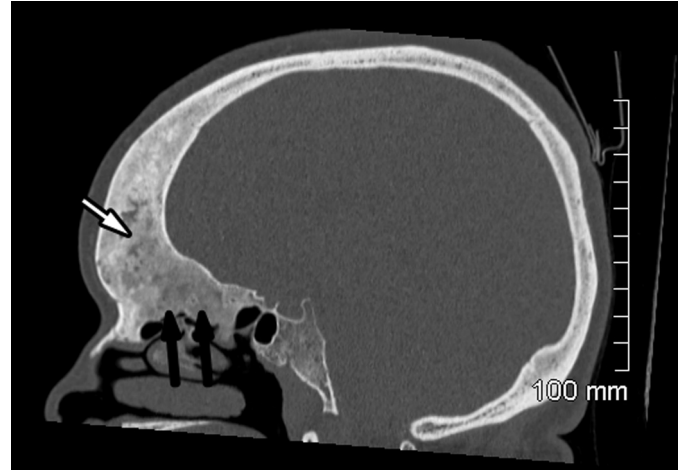


Fig. 1. Dysplasie fibreuse fronto-ethmoïdale droite. TDM, coupe para-sagittale passant par la fosse nasale droite. Du fait de l'extension de la lésion, le sinus frontal droit (flèche blanche) n'est plus visible, de même que les cellules ethmoïdales droites (flèches noires).

4. Génétique et physiopathologie

La DFO résulte d'une mutation somatique hétérozygote du gène *GNAS* survenant à un stade précoce du développement embryonnaire [8]. Ce gène est situé sur le chromosome 20q13 et code pour la sous-unité α de la protéine G stimulatrice ($G_{s\alpha}$). Cette mutation post-zygotique génère une mosaïque somatique dans laquelle les cellules mutées et les cellules normales coexistent dans les segments osseux affectés. L'expression clinique de la maladie dépend de la prolifération, de la migration et de la survie des cellules mutées durant le développement embryonnaire.

Cette mutation de la protéine $G_{s\alpha}$ conduit à une augmentation de l'activité de l'adénylcyclase avec synthèse accrue de l'AMPc intracellulaire, activateur enzymatique [9]. Dans l'os, cette hyperproduction se traduit par l'inhibition de la différenciation et de la prolifération des cellules stromales à l'origine des différents phénotypes cellulaires (ostéoblastes, adipocytes et cellules hématopoïétiques) par modification de leur cytosquelette [10]. L'os normal est remplacé par une matrice fonctionnellement et structuellement anormale et les espaces médullaires montrent une fibrose extensive avec perte locale de l'hématopoïèse.

De plus, il a également été observé une augmentation de l'expression de l'IL-6 qui inhibe la formation osseuse et stimule la formation des ostéoclastes [11,12] et, in vivo, de RANKL, ligand du récepteur membranaire *receptor activator of NF- κ B* (RANK) qui stimule l'ostéoclastogénèse et la résorption osseuse [13].

5. Atteintes syndromiques

Cette mutation du gène *GNAS* affecte d'autres types cellulaires que les précurseurs ostéoblastiques, notamment les mélanocytes et les cellules endocrines (gonades, thyroïde, hypophyse, surrénales, etc.).

Le syndrome de McCune-Albright (SMCA) est caractérisé par la triade : lésions de dysplasie fibreuse osseuse (le plus souvent polyostotique), taches cutanées « café au lait » et puberté précoce [14]. Sa prévalence est estimée entre 1/100 000 et 1/1 000 000 [15]. D'autres endocrinopathies peuvent être présentes comme une hyperthyroïdie (20 à 50 % des SMCA), une acromégalie avec hypersécrétion de GH (10 % des SMCA) et, plus rarement, un hypercorticisme ou une hyperparathyroïdie primitive [16,17]. Il existe des formes incomplètes.

L'association d'une DFO polyostotique et de myxomes intramusculaires réalise le syndrome de Mazabraud. Les lésions osseuses et musculaires se présentent dans la même région anatomique. En général, les myxomes surviennent à l'âge adulte [18].

La DFO peut également être responsable d'une ostéomalacie hypophosphatémique ou diabète phosphaté [19]. En effet, une fuite tubulaire de phosphate survient chez environ 50 % des patients atteints de forme polyostotique de DFO [20]. Riminucci et al. ont montré que le taux sérique d'un facteur phosphaturiant, le *fibroblast growth factor 23* (FGF-23), est augmenté chez les patients atteints de DFO et est plus élevé chez les patients atteints de DFO avec fuite tubulaire phosphatée par rapport à ceux sans fuite rénale [21,22]. La surexpression de FGF-23 entraîne de façon constante une hypophosphatémie due à un défaut de réabsorption tubulaire de phosphate en diminuant l'expression des co-transporteurs sodium-phosphate dans le tubule proximal, ainsi qu'une ostéomalacie ou un rachitisme. Chez les patients ayant une fuite phosphatée, la phosphatémie est corrélée à un trouble de minéralisation dans le tissu osseux dysplasique et, parfois aussi, dans l'os non dysplasique [8]. La surexpression de FGF-23 diminue la synthèse de calcitriol par le tubule proximal, en inhibant l'expression de la 1α -hydroxylase, et l'absorption intestinale de phosphate, par l'intermédiaire de la calcitriolémie. Le FGF-23 diminue également la synthèse de PTH par les glandes parathyroïdiennes [23].

6. Évolution

Le plus souvent, les lésions de dysplasie ont une croissance lente et indolente. Cependant, dans de rares cas et avant la puberté, les lésions peuvent présenter une croissance rapide responsable de complications locales. Chez certains patients, la croissance rapide est associée à d'autres lésions pathologiques telles que les kystes osseux anévrismaux ou les mucocèles [7,24,25]. La maladie peut rester active à l'âge adulte chez certains patients [26]. La forme monostotique ne progresse jamais vers une forme polyostotique ou un syndrome de McCune-Albright [27].

La transformation maligne des lésions de DFO est rare et survient dans 0,4 à 4 % des cas selon les séries et dans les deux formes, polyostotique et monostotique. L'ostéosarcome est le plus fréquent mais le fibrosarcome ou le chondrosarcome peuvent également être rencontrés [28]. Bien que cette transformation sarcomateuse soit rare, ce risque est augmenté chez les patients atteints du syndrome de Mazabraud [29]. Les facteurs prédictifs de transformation ne sont pas connus. Cependant, cette transformation serait plus fréquente dans les formes polyostotiques en cas de radiothérapie qui est donc contre-indiquée sur les lésions de DFO. Toute modification de la clinique ou de l'imagerie doit systématiquement faire rechercher cette transformation maligne.

7. Diagnostic chez l'adulte

Le plus souvent, le diagnostic est évoqué devant la découverte fortuite d'une lésion osseuse à l'imagerie. L'anamnèse et l'examen clinique seront orientés vers la recherche d'autres localisations osseuses, de troubles neurosensoriels et d'une atteinte

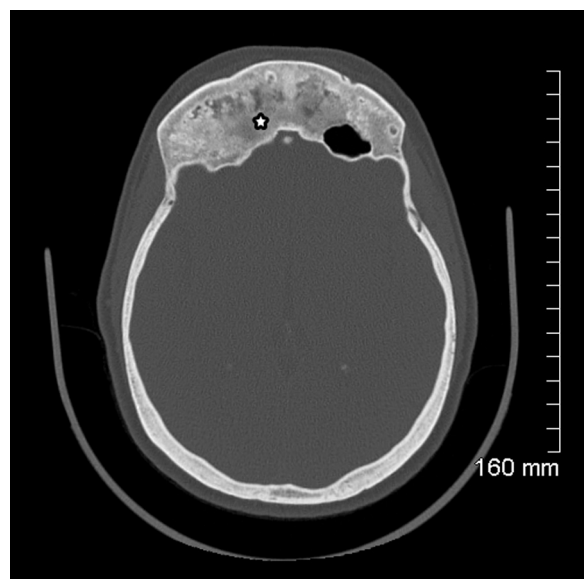


Fig. 2. Dysplasie fibreuse fronto-ethmoïdale droite. TDM, coupe axiale passant par le sinus frontal gauche. Aspect caractéristique en verre dépoli (flèche) avec épaississement important de la voûte crânienne au niveau frontal.

endocrinienne ainsi que l'évaluation du retentissement de la maladie dans la vie quotidienne.

7.1. Imagerie

Les lésions peuvent avoir un aspect différent d'un os à l'autre chez un même patient. Sur la radiographie standard, on distingue trois types lésionnels : condensant (lésions osseuses très denses, homogènes en verre dépoli), pseudo-kystique (pauvreté des travées osseuses, lacunes de densité tissulaire) et mixte (aspect pagétoïde) [30].

Le scanner couplé à l'IRM avec injection de produit de contraste sont nécessaires afin d'éliminer les diagnostics différentiels (méningiome en plaque de la base, ostéome, fibrome ossifiant maxillaire, maladie de Paget, etc.), d'analyser l'extension locale et les compressions nerveuses. L'IRM avec coupes centrées sur la selle turcique permet de rechercher un adénome hypophysaire en cas d'atteinte endocrinienne associée ou de lésion maxillo-faciale ou de la base du crâne qui peuvent être difficiles à distinguer de celles d'une acromégalie [31–33].

Les caractéristiques des lésions de DFO au scanner sont : un épaississement osseux, une différenciation cortico-spongieuse, des tables osseuses amincies mais régulières, le franchissement possible des sutures et l'aspect en verre dépoli (Fig. 2) avec parfois une composante kystique (Fig. 3) ou fibreuse. Les particularités de l'atteinte cranio-faciale sont le respect du cortex cérébral, qui peut être refoulé, et le rétrécissement des foramen (Fig. 4), orifices et défilés, responsable de troubles neurosensoriels.

La scintigraphie osseuse doit être réalisée en cas d'imagerie évocatrice de DFO sans autre argument clinique extra-osseux complémentaire ou en cas de lésion atypique ou suspecte de malignité et permet de réaliser une cartographie de la maladie [3].

En l'absence d'évolutivité clinique, un scanner annuel les deux premières années permettra l'évaluation de la croissance de la lésion (forme quiescente sans croissance, forme non agressive à faible croissance et forme agressive à croissance rapide). Toute modification de la symptomatologie nécessite la réalisation rapide d'un scanner pour évaluer l'extension et les complications locales et rechercher des signes en faveur d'une transformation maligne.

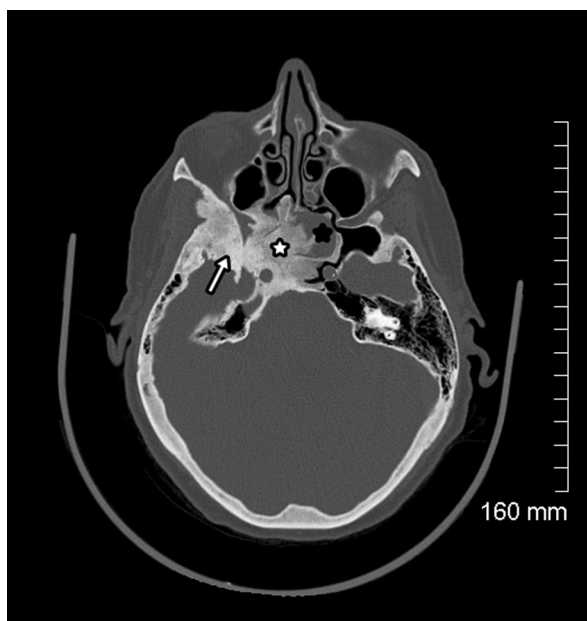


Fig. 3. Dysplasie fibreuse sphénoïdale. TDM, coupe axiale passant par les sinus maxillaires. Lésion mixte avec une composante dense (flèche), une composante en verre dépoli (étoile blanche) et une composante pseudo-kystique (étoile noire).

7.2. Biopsie osseuse

La biopsie osseuse peut s'avérer utile dans toutes les situations où l'examen clinique et l'imagerie n'ont pas permis d'établir le diagnostic ou lors de toute intervention chirurgicale sur une lésion évoquant une dysplasie fibreuse [34]. Elle ne provoque pas particulièrement la croissance de la lésion. Les prélèvements par aspiration à l'aiguille fine ne sont pas recommandés car peu fiables et peu rentables.

La biopsie osseuse est guidée par l'IRM : la lésion biopsiée est celle prenant le plus intensément et le plus rapidement le contraste



Fig. 4. Dysplasie fibreuse sphénoïdale. TDM, coupe axiale passant par les siphons carotidiens. La lésion (étoile) intéresse la partie droite du corps du sphénoïde ainsi que la petite aile droite et le processus ptérygoïde droit. Elle est responsable d'une sténose du foramen ovale droit (flèche blanche) comparativement au côté sain (flèche noire).

après injection de gadolinium. La recherche de la mutation du gène *GNAS* sur le tissu osseux ou endocrinien biopsié ne doit être demandée que si le prélèvement est réalisé à visée diagnostique. Pour cela, au moins un des prélèvements est laissé à l'état frais dans une compresse humide [35,36]. La sensibilité globale de la recherche de la mutation du gène *GNAS* est de 71,9 % et dépend de la technique moléculaire utilisée [37]. La coexistence au sein d'un même tissu de cellules saines et de cellules mutées, ou mosaïcisme tissulaire, explique en partie ce résultat.

7.3. Dosages hormonaux

En l'absence d'argument clinique pour une atteinte endocrinienne, excepté en cas d'atteinte de la base du crâne, les dosages hormonaux systématiques ne sont pas recommandés. En cas d'acromégalie, d'aménorrhée-galactorrhée ou d'atteinte de la base du crâne, les dosages de prolactine et de l'IGF-1 sont réalisés à la recherche d'un adénome hypophysaire sécrétant. Dans les formes polyostotiques, la recherche d'un diabète phosphaté, dont la prévalence peut atteindre 50 %, s'appuie sur la mesure systématique de la clairance du phosphore ou du taux de réabsorption tubulaire, la phosphatémie pouvant être normale [20].

7.4. Bilan des atteintes neurosensorielles

En cas de troubles visuels, d'exophtalmie ou de lésion de dysplasie osseuse à proximité des nerfs optiques à l'imagerie, un bilan ophtalmologique comprenant une mesure de l'acuité visuelle, un champ visuel de Goldmann ainsi qu'un fond d'œil à la recherche d'une pâleur papillaire homolatérale en cas de neuropathie optique et un examen de la vision des couleurs (test de Farnsworth 15 hue désaturé) doivent être effectués [24,38]. En cas de suspicion de neuropathie optique à l'un de ces examens, une tomographie à cohérence optique évaluera le degré de l'atteinte. S'il existe une atteinte de l'os temporal, le bilan devra comporter une otoscopie et une audiométrie.

8. Prise en charge médicale

Un examen clinique au minimum annuel avec photographies de référence est souhaitable. En cas d'atteinte maxillo-faciale asymptomatique, cet examen sera rapproché à tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois les deux suivantes ; en cas d'atteinte ophtalmologique non opérée, la surveillance clinique sera rapprochée à tous les 6 mois. En l'absence d'évolutivité clinique, un scanner annuel les deux premières années permettra l'évaluation de la croissance de la lésion (forme quiescente sans croissance, forme non agressive à faible croissance et forme agressive à croissance rapide). Toute modification de la symptomatologie nécessite la réalisation rapide d'un scanner pour évaluer l'extension et les complications locales et rechercher des signes en faveur d'une transformation maligne. En cas de douleur osseuse résistante aux antalgiques et aux anti-inflammatoires ou de lésion osseuse à risque de fracture sans indication chirurgicale, on peut proposer un traitement par bisphosphonates. L'efficacité de ce traitement a peu été évaluée dans des études ouvertes. Une étude randomisée en double insu n'a pas montré de différence entre l'alendronate oral et un placebo sur la douleur avec, cependant, une diminution des marqueurs biologiques de résorption osseuse et une augmentation de la densité osseuse en zone saine et sur les lésions dysplasiques dans le groupe alendronate [39]. Le pamidronate est la molécule de choix en première intention à raison de 180 mg dose totale tous les 6 mois, répartie sur 2 ou 3 jours pour un adulte et 1 mg/kg/jour pendant 3 jours tous les 6 mois pour un enfant selon le schéma recommandé dans le PNDS [40]. En cas de réapparition des douleurs, le rythme de perfusion peut être rapproché avec une dose

réduite de façon à obtenir une dose annuelle cumulée identique [41–47].

Un supplément en calcium (1 g/jour) et vitamine D3 (800 UI/jour) en association aux bisphosphonates est recommandé car ces patients présentent fréquemment une carence en vitamine D qu'il faudra rechercher [42].

En cas d'échappement thérapeutique ou de mauvais capital veineux, le risédronate peut être utilisé à raison d'un comprimé de 30 mg par jour pendant 2 mois tous les 6 mois [48]. La durée du traitement est déterminée en fonction de la réponse au traitement à 24 mois.

En cas de diabète phosphaté, l'apport de phosphore par voie orale est recommandé à raison de 1,2 à 1,6 g/jour systématiquement en association avec du calcitriol 0,25 à 1 µg/j. En raison du risque d'hypercalciurie, de lithiase urinaire et de néphrocalcinose, un dosage de la calciurie des 24 heures, de la créatinine et de la PTH doit être réalisé tous les 6 mois et la réalisation d'échographies rénales peut se discuter.

9. Place de la chirurgie

L'indication chirurgicale doit être discutée au cas par cas pour les douleurs rebelles aux traitements médicaux, de préjudice esthétique avec demande de correction, ou d'évolutivité des lésions, en particulier lorsqu'elles risquent de rejoindre la base du crâne et de compromettre les possibilités thérapeutiques. Dans les formes quiescentes avec faible préjudice esthétique et peu ou non symptomatiques, la surveillance et le traitement médical sont à privilégier.

La complication neurologique la plus fréquente est la compression du nerf optique par obstruction du canal optique dans les localisations ethmoïdiennes ou sphénoïdales. L'obstruction du canal optique à l'imagerie n'est pas corrélée avec le pronostic visuel. La décompression prophylactique du nerf optique en cas de forme extensive n'est pas recommandée et peut entraîner une détérioration visuelle dans 30 % des cas [49]. En cas de baisse visuelle en rapport avec une neuropathie optique, une corticothérapie d'épreuve à la dose de 1 mg/kg/jour pendant quelques jours peut être proposée et, en cas d'échec, une décompression chirurgicale peut être discutée. La décompression chirurgicale n'améliore pas la vision dans 5 à 33 % et peut se compliquer de cécité postopératoire [24,50–55].

Les causes les plus fréquentes de surdité sont le rétrécissement du conduit auditif externe par la lésion dysplasique et la fixation des osselets. La chirurgie du conduit auditif externe est recommandée en cas de sténose quasi complète ou de complication telle un cholestéatome. L'atteinte temporale peut également entraîner des névralgies faciales par compression du nerf crânien VII au niveau intra-pétreux pouvant faire discuter une chirurgie de décompression [6].

10. Perspectives thérapeutiques

Chez des patients non répondeurs aux bisphosphonates, plusieurs cas cliniques ont montré un effet du tocilizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6, et du dénosumab, anticorps monoclonal dirigé contre RANKL, utilisé dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif du cancer de la prostate [56–58]. Des études randomisées, comme l'étude française TOC-DYS, sont encore nécessaires pour faire la preuve de leur efficacité.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Nous remercions Franz Martin et le Dr Betty Jean du service de radiologie du CHU de Clermont-Ferrand pour la sélection et les légendes des figures.

Références

- [1] Jaffe HL, Lichtenstein L. Non-osteogenic fibroma of bone. *Am J Pathol* 1942;18:205–21.
- [2] Leet AI, Chebli C, Kushner H, Chen CC, Kelly MH, Brillante BA, et al. Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res* 2004;19:571–7.
- [3] Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, Chebli C, Kelly MH, Gupta A, et al. An instrument to measure skeletal burden and predict functional outcome in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2005;20:219–26.
- [4] Chen YR, Fairholm D. Fronto-orbito-sphenoidal fibrous dysplasia. *Ann Plast Surg* 1985;15:190–203.
- [5] Valentini V, Cassoni A, Marianetti TM, Terenzi V, Fadda MT, Iannetti G. Cranio-maxillofacial fibrous dysplasia: conservative treatment or radical surgery? A retrospective study on 68 patients. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:653–60.
- [6] Megerian CA, Sofferman RA, McKenna MJ, Eavey RD, Nadol JB. Fibrous dysplasia of the temporal bone: ten new cases demonstrating the spectrum of otologic sequelae. *Am J Otol* 1995;16:408–19.
- [7] Lee JS, FitzGibbon E, Butman JA, Dufresne CR, Kushner H, Wientroub S, et al. Normal vision despite narrowing of the optic canal in fibrous dysplasia. *N Engl J Med* 2002;347:1670–6.
- [8] Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:1688–95.
- [9] Riminucci M, Fisher LW, Shenker A, Spiegel AM, Bianco P, Gehron Robey P. Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome: abnormalities in bone formation. *Am J Pathol* 1997;151:1587–600.
- [10] Bianco P, Riminucci M, Kuznetsov S, Robey PG. Multipotential cells in the bone marrow stroma: regulation in the context of organ physiology. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1999;9:159–73.
- [11] Riminucci M, Kuznetsov SA, Cherman N, Corsi A, Bianco P, Gehron Robey P. Osteoclastogenesis in fibrous dysplasia of bone: in situ and in vitro analysis of IL-6 expression. *Bone* 2003;33:434–42.
- [12] Yamamoto T, Ozono K, Kasayama S, Yoh K, Hiroshima K, Takagi M, et al. Increased IL-6-production by cells isolated from the fibrous bone dysplasia tissues in patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Invest* 1996;98:30–5.
- [13] Piersanti S, Remoli C, Saggio I, Funari A, Michienzi S, Sacchetti B, et al. Transfer, analysis, and reversion of the fibrous dysplasia cellular phenotype in human skeletal progenitors. *J Bone Miner Res* 2010;25:1103–16.
- [14] Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females — Report of five cases. *N Engl J Med* 1937;216:727–46.
- [15] Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:12.
- [16] Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, Koutras DA. Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report. *Thyroid* 1997;7:433–9.
- [17] Chanson P, Dib A, Visot A, Derome PJ. McCune-Albright syndrome and acromegaly: clinical studies and responses to treatment in five cases. *Eur J Endocrinol* 1994;131:229–34.
- [18] Szendrői M, Rahótyi P, Antal I, Kiss J. Fibrous dysplasia associated with intramuscular myxoma (Mazabraud's syndrome): a long-term follow-up of three cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124:401–6.
- [19] Dent CE, Gertner JM. Hypophosphataemic osteomalacia in fibrous dysplasia. *Q J Med* 1976;45:411–20.
- [20] Collins MT, Chebli C, Jones J, Kushner H, Consugar M, Rinaldo P, et al. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2001;16:806–13.
- [21] Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003;112:683–92.
- [22] Yamamoto T, Imanishi Y, Kinoshita E, Nakagomi Y, Shimizu N, Miyauchi A, et al. The role of fibroblast growth factor 23 for hypophosphatemia and abnormal regulation of vitamin D metabolism in patients with McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Metab* 2005;23:231–7.
- [23] Bhattacharyya N, Wiench M, Dumitrescu C, Connolly BM, Bugge TH, Patel HV, et al. Mechanism of FGF23 processing in fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2012;27:1132–41.
- [24] Michael CB, Lee AG, Patrinely JR, Stal S, Blacklock JB. Visual loss associated with fibrous dysplasia of the anterior skull base. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2000;92:350–4.
- [25] Diah E, Morris DE, Lo L, Chen Y. Cyst degeneration in craniofacial fibrous dysplasia: clinical presentation and management. *J Neurosurg* 2007;107:504–8.
- [26] Davies ML, Macpherson P. Fibrous dysplasia of the skull: disease activity in relation to age. *Br J Radiol* 1991;64:576–9.

- [27] Hart ES, Kelly MH, Brillante B, Chen CC, Ziran N, Lee JS, et al. Onset, progression, and plateau of skeletal lesions in fibrous dysplasia and the relationship to functional outcome. *J Bone Miner Res* 2007;22:1468–74.
- [28] Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer* 1994;73:1411–24.
- [29] Lopez-Ben R, Pitt MJ, Jaffe KA, Siegal GP. Osteosarcoma in a patient with McCune-Albright syndrome and Mazabraud's syndrome. *Skeletal Radiol* 1999;28:522–6.
- [30] Laredo JD, Champsaur P, Hamzé B. Dysplasie fibreuse des os et dysplasie ostéo-fibreuse. *Ann Radiol (Paris)* 1995;38:225–36.
- [31] Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo J-D, Le Merrer M, Martin-Duverneuil N, Feydy A, et al. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. *Eur J Radiol* 2014;83:1828–42.
- [32] Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Hintjens J, Chapelle K, Salgado R, De Foer B, et al. Tumors and tumor-like lesions of the jaw mixed and radiopaque lesions. *JBR-BTR* 2006;89:91–9.
- [33] Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Hintjens J, Chapelle K, Salgado R, De Foer B, et al. Tumors and tumor-like lesions of the jaw: radiolucent lesions. *JBR-BTR* 2006;89:81–90.
- [34] Tabareau-Delalande F, Collin C, Gomez-Brouchet A, Decouvelaere A-V, Bouvier C, Larousserie F, et al. Diagnostic value of investigating GNAS mutations in fibro-osseous lesions: a retrospective study of 91 cases of fibrous dysplasia and 40 other fibro-osseous lesions. *Mod Pathol* 2013;26:911–21.
- [35] Huening MA, Reddy S, Dodd LG. Fine-needle aspiration of fibrous dysplasia of bone: a worthwhile endeavor or not? *Diagn Cytopathol* 2008;36:325–30.
- [36] Riminucci M, Liu B, Corsi A, Shenker A, Spiegel AM, Robey PG, et al. The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gs alpha gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. *J Pathol* 1999;187:249–58.
- [37] Lee SE, Lee EH, Park H, Sung J-Y, Lee HW, Kang SY, et al. The diagnostic utility of the GNAS mutation in patients with fibrous dysplasia: meta-analysis of 168 sporadic cases. *Hum Pathol* 2012;43:1234–42.
- [38] Hornyak M, Digre K, Couldwell WT. Neuro-ophthalmologic manifestations of benign anterior skull base lesions. *Postgrad Med* 2009;121:103–14.
- [39] Boyce AM, Kelly MH, Brillante BA, Kushner H, Wientroub S, Riminucci M, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4133–40.
- [40] Protocole National de Diagnostic et de Soins: dysplasie fibreuse des os: <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c.1292225/fr/ald-hors-liste-dysplasie-fibreuse-desos>. 2012.
- [41] Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 1997;12:1746–52.
- [42] Chapurlat RD, Huguency P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone* 2004;35:235–42.
- [43] Lane JM, Khan SN, O'Connor WJ, Nydick M, Hommen JP, Schneider R, et al. Bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia. *Clin Orthop* 2001;382:6–12.
- [44] Isaia GC, Lala R, Defilippi C, Matarazzo P, Andreo M, Roggia C, et al. Bone turnover in children and adolescents with McCune-Albright syndrome treated with pamidronate for bone fibrous dysplasia. *Calcif Tissue Int* 2002;71:121–8.
- [45] Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4569–75.
- [46] Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. *Bone* 2003;33:582–8.
- [47] Weinstein RS. Long-term aminobisphosphonate treatment of fibrous dysplasia: spectacular increase in bone density. *J Bone Miner Res* 1997;12:1314–5.
- [48] Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2006;21:114–9.
- [49] Amit M, Collins MT, FitzGibbon EJ, Butman JA, Fliss DM, Gil Z. Surgery versus watchful waiting in patients with craniofacial fibrous dysplasia—a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e25179.
- [50] Chen YR, Breidahl A, Chang CN. Optic nerve decompression in fibrous dysplasia: indications, efficacy, and safety. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:22–30 [discussion 31–3].
- [51] Moore AT, Buncic JR, Munro IR. Fibrous dysplasia of the orbit in childhood. Clinical features and management. *Ophthalmology* 1985;92:12–20.
- [52] Papay FA, Morales L, Flaherty P, Smith SJ, Anderson R, Walker JM, et al. Optic nerve decompression in cranial base fibrous dysplasia. *J Craniofac Surg* 1995;6:5–10 [discussion 11–4].
- [53] Sassini JF, Rosenberg RN. Neurological complications of fibrous dysplasia of the skull. *Arch Neurol* 1968;18:363–9.
- [54] Edelstein C, Goldberg RA, Rubino G. Unilateral blindness after ipsilateral prophylactic transcranial optic canal decompression for fibrous dysplasia. *Am J Ophthalmol* 1998;126:469–71.
- [55] Cutler CM, Lee JS, Butman JA, FitzGibbon EJ, Kelly MH, Brillante BA, et al. Long-term outcome of optic nerve encasement and optic nerve decompression in patients with fibrous dysplasia: risk factors for blindness and safety of observation. *Neurosurgery* 2006;59:1011–7 [discussion 1017–8].
- [56] Benhamou J, Gensburger D, Chapurlat R. Transient improvement of severe pain from fibrous dysplasia of bone with denosumab treatment. *J Bone Spine* 2014;81:549–50.
- [57] Boyce AM, Chong WH, Yao J, Gafni RI, Kelly MH, Chamberlain CE, et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2012;27:1462–70.
- [58] Ganda K, Seibel MJ. Rapid biochemical response to denosumab in fibrous dysplasia of bone: report of two cases. *Osteoporos Int* 2014;25:777–82.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication brève

Syndrome opsoclonus-myoclonus-ataxie révélant une méningo-encéphalite rubéolique chez un adulte



Adult-onset opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome revealing rubella meningoencephalitis

A. Nasri*, M. Mansour, M. Messelmani, A. Riahi, H. Derbali, I. Bedoui, J. Zaouali, R. Mrissa

Service de neurologie, hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, Tunis, Tunisie

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le 29 mars 2016

Mots clés :
Rubéole
Opsoclonus-myoclonus
Kinsbourne
Méningo-encéphalite
Adulte

Keywords:
Rubella
Opsoclonus-myoclonus
Kinsbourne
Meningoencephalitis
Adult

R É S U M É

Introduction. – L'opsoclonus-myoclonus-ataxie (OMS) est un syndrome clinique qui peut être d'origine paranéoplasique, infectieuse, post-infectieuse, post-vaccinale ou idiopathique.

Observation. – Nous rapportons l'observation d'un homme de 24 ans, hospitalisé pour des troubles de la marche précédés d'une éruption cutanée fébrile. Trois jours avant son admission, il avait présenté un tableau de céphalées, instabilité à la marche et mouvements anormaux des membres et des yeux. L'examen mettait en évidence un syndrome OMS. L'IRM cérébrale était normale. L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) montrait une méningite lymphocytaire. La sérologie de la rubéole était positive dans le sang et le LCR avec des anticorps de type IgM. Il était traité par aciclovir seul, avec résolution totale du tableau. Nous discutons les particularités de cette association avec une revue de la littérature.

Conclusion. – Cette observation permet d'élargir le spectre des manifestations neurologiques de la rubéole et celui des étiologies du syndrome OMS.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Introduction. – Opsoclonus-myoclonus-ataxia (OMS) is a rare clinical syndrome, of paraneoplastic infectious, post-infectious, post-vaccinal or idiopathic origin.

Case report. – We report a 24-year-old young man who presented with gait disorder preceded by a febrile rash and retroauricular lymph nodes. Three days before admission, he had headache, vertigo, nausea and vomiting followed by gait unsteadiness and movement disorders of limbs and eyes. On examination, he had OMS syndrome. Brain MRI, total body scan, MIBG scintigraphy, tumor markers and onconeural antibodies were normal. Cerebro-spinal fluid (CSF) analysis showed lymphocytic meningitis. Positive serum and CSF immunoglobulin M antibody against rubella virus was demonstrated. He received acyclovir with full recovery within two weeks. We discuss the peculiarities of this association with a literature review.

Conclusion. – This observation enlarges the spectrum of neurological manifestations of rubella as well as that of OMS etiologies.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le syndrome opsoclonus-myoclonus ataxie (OMS), initialement décrit en 1962 par Kinsbourne [1], est un syndrome clinique rare [2]. Il est caractérisé par une triade clinique associant des mouvements

* Auteur correspondant.
Adresses e-mail : dr.nasri.amina@gmail.com, dna3006@gmail.com (A. Nasri).

oculaires involontaires irréguliers, multidirectionnels saccadiques conjugués sans intervalle inter-saccadique correspondant aux opsoclonus, des mouvements involontaires, *shock-like* brefs des membres, du tronc et de la tête correspondant aux myoclonies et une ataxie cérébelleuse plus inconstante. Un tableau encéphalitique avec des troubles du sommeil et des troubles psychiatriques peut y être associé [2]. Plus fréquemment rapportées en population pédiatrique, ces caractéristiques sont moins bien documentées chez l'adulte [1–3]. Le spectre étiologique de l'OMS ne cesse de s'élargir [2,4,5]. Il peut s'agir de pathologies para-infectieuses, paranéoplasiques, d'associations auto-immunes non para-infectieuses non paranéoplasiques ou d'autres conditions telles que des causes toxiques, métaboliques, post-vaccinales, la grossesse ou le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible [4,5]. Cependant, malgré une recherche étiologique exhaustive, le syndrome OMS peut demeurer idiopathique sans étiologie identifiée dans 38 % des cas [3]. Nous rapportons le cas d'un syndrome OMS secondaire à une méningo-encéphalite rubéolique et nous discutons les particularités cliniques, paracliniques et les mécanismes physiopathologiques ainsi que les difficultés thérapeutiques de cette association avec une revue de la littérature.

2. Observation

Un homme de 24 ans, sans antécédents familiaux ni personnels notables, était hospitalisé en février 2012 pour des troubles de la marche d'installation récente. Deux semaines auparavant, il avait présenté une éruption cutanée maculaire non prurigineuse touchant la face, le tronc et les membres, spontanément régressive au bout de quatre jours, associée à des adénopathies rétro-auriculaires dans un contexte fébrile. Trois jours avant son admission, apparaissaient des céphalées holocrâniennes, pulsatiles d'aggravation progressive, associées à des vertiges rotatoires, des nausées et des vomissements. Un jour plus tard, il présentait des troubles de la marche à type d'instabilité, ainsi que des secousses segmentaires avec déplacement segmentaire des membres et mouvements anormaux des yeux. L'examen à l'admission mettait en évidence un syndrome cérébelleux statique et cinétique associant une ataxie marquée à la marche avec élargissement du polygone de sustentation, une dysmétrie, une dyschronométrie, une adiadococinésie et une dysarthrie cérébelleuse. Il existait également des myoclonies des quatre membres et des saccades oculaires conjuguées des yeux, involontaires, arythmiques, incessantes, multidirectionnelles. Le diagnostic de syndrome opsoclonus-myoclonus-ataxie était retenu. L'IRM cérébrale, la TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne et la scintigraphie au MBIG étaient normales. Le dosage des métanéphrines urinaires et des *neurone specific enolase* (NSE) étaient normaux. La recherche de marqueurs tumoraux (PSA, AFP, ACE, CA19-9-CA-125), d'anticorps onconeuraux (anti-Ri, anti-Yo, anti-Hu, anti-Ma2, anti-amphiphisine, anti-CV2) et du bacille de Koch (BK) dans les crachats et les urines était négative. L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) mettait en évidence une méningite lymphocytaire normogluco-rachique avec 60 éléments/mm³ dont 90 % étaient des lymphocytes et une protéinorachie égale à 0,85 g/L. Les sérologies de Lyme, CMV, virus West Nile, Salmonelle, *Mycoplasma pneumoniae*, VIH et HSV étaient négatives dans le sang et le LCR. La sérologie de la rubéole était positive dans le sang et le LCR avec présence d'anticorps de type IgM. La mise sous glucocorticoïdes était discutée puis écartée étant donné le contexte infectieux. Un traitement par aciclovir seul, à la dose de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 14 jours, était débuté. L'évolution était marquée par une amélioration progressive avec régression totale de la symptomatologie au bout de deux semaines. Un suivi régulier ultérieur de trois ans ne montrait aucune récurrence du tableau d'OMS, ni d'élément en faveur d'une néoplasie sous-jacente.

3. Discussion

Nous rapportons une observation d'OMS révélant un tableau de méningo-encéphalite rubéolique chez un homme adulte. Une recherche étiologique large avait permis d'exclure les autres étiologies infectieuses et paranéoplasiques du syndrome OMS.

La rubéole, une maladie virale généralement bénigne, affecte le plus souvent l'enfant de 4 à 15 ans non vacciné contre la rubéole [6]. Néanmoins, elle peut être compliquée d'un large spectre de manifestations neurologiques centrales ou périphériques (Tableau 1) [6–19]. L'encéphalite aiguë peut en constituer une complication rare survenant dans 1/6 000 cas (1/3 000 à 1/24 000 selon les pays). Elle est souvent méconnue notamment chez l'adulte, mettant en jeu le pronostic vital ou occasionnant des séquelles neurologiques irréversibles [6]. Entre avril 2011 et juillet 2012, période au cours de laquelle notre patient avait présenté son tableau neurologique, une épidémie de rubéole avait sévi en Tunisie avec des complications neurologiques observées dans 14 % des cas [6,7]. La survenue d'une épidémie d'encéphalite rubéolique en Tunisie était expliquée, d'une part, par l'insuffisance de la couverture vaccinale, puisque seules les filles de 12 ans étaient vaccinées depuis 2007 dans le cadre de la lutte contre les manifestations tératogènes de cette affection, et d'autre part, par le phénomène d'émergence virale multifactoriel dépendant de l'hôte, du virus ou de l'environnement [6]. Comme chez notre patient, au cours de cette épidémie, la prédominance masculine, classique dans la rubéole [6,7], mais non retrouvée dans le syndrome OMS de l'adulte où les deux sexes sont également atteints [3], était nette dans la tranche d'âge supérieure à 12 ans (sex-ratio : 3,4). Ainsi, au décours de cette épidémie, le programme vaccinal avait-il été révisé et élargi en Tunisie. Dans un premier temps, les garçons seront désormais vaccinés contre la rubéole à l'âge de 12 ans, l'introduction du vaccin chez le nourrisson étant prévue dans un second temps. De même, dans l'encéphalite rubéolique, les troubles neurologiques surviennent classiquement 1 à 6 jours après un exanthème scarlatiniforme ou morbiliforme non prurigineux touchant les membres, le tronc et la face, spontanément régressif au bout de 4 à 5 jours comme dans notre observation [6]. Ce rash, souvent évocateur de l'origine infectieuse, est à rechercher systématiquement sachant qu'il peut manquer sans éliminer pour autant le diagnostic [6]. Conformément aux données de la littérature dans l'encéphalite

Tableau 1
Manifestations neurologiques de la rubéole.

Centrales	Périphériques
Encéphalite aiguë [6,7]	Atteinte des nerfs oculomoteurs
Panencéphalite progressive rubéolique [7,8]	[15]
Troubles de la conscience/stupeur/confusion/coma [6]	Surdité [16]
Troubles psychiatriques [9]	Syndrome de Guillain-Barré [17]
Troubles mnésiques/démence [8]	Radiculite/polyradiculoneuropathie [6,18]
Céphalées/vertiges [6]	Neuropathie dysautonomique [18]
Anarthrie [10]	Myopathie [19]
Épilepsie/état de mal épileptique [6,8]	
Hémiplégie [6]	
Ataxie [6,8]	
Myoclonies [11]	
Dystonie [10]	
Thrombose artérielle carotidienne/artérite cérébrale [12]	
Névrite optique rétrobulbaire (NORB) [13]	
Méningite [14]	
Myélite transverse/myélopathie [6]	
Opsoclonus-myoclonus-ataxie (notre observation)	

Tableau 2

Causes infectieuses et para-infectieuses du syndrome opsoclonus-myooclonus-ataxie (OMA) [2,4,5].

Nature	Agents étiologiques
Bactérienne	Streptocoque pyogène
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	Salmonelles
	Rickettsies
Virale	<i>Borrelia burgdorferi</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Virus de la rubéole (notre observation)
	Virus herpès (incluant Epstein-Barr virus [EBV], cytomégalovirus [CMV], varicella zoster virus [VZV], human herpes virus [HSV])
	Virus de la grippe (virus influenza A)
	Rotavirus
	Adénovirus
	Virus de l'hépatite C (HCV)
	Entérovirus, incluant Cocksackie virus B3
	Arbovirus incluant encéphalite de Saint-Louis et le virus West Nile
	Virus des oreillons
	Virus d'immunodéficience humaine (VIH)
	Virus de la dengue (DENV)
Parasitaire	Paludisme (<i>Plasmodium falciparum</i>)

rubéolique [6] et dans le syndrome OMS post-infectieux [3], l'étude du LCR chez notre patient avait montré une pléiocytose lymphocytaire modérée et une imagerie cérébrale normale quel que soit le stade évolutif [3,4,6]. Rarement cette dernière met en évidence des anomalies de signal du lobe frontal ou temporal dans l'encéphalite rubéolique [6] absentes chez notre patient. Le diagnostic positif de l'origine rubéolique repose sur la détection d'IgM anti-rubéole dans le sang ou dans le LCR, trouvées chez notre patient, ou la détection du génome viral par réaction en chaîne par polymérase (PCR) [6–20].

Les mécanismes pathogéniques de l'atteinte neurologique dans la rubéole sont variables et encore loin d'être totalement élucidés. Certains auteurs pensent qu'ils pourraient impliquer une neuro-invasion et une répllication virale directe dans le cerveau telles que celles qui ont été mises en évidence au cours de la rubéole congénitale. D'autres postulent en faveur d'un substratum à médiation immunologique, immuno-allergique ou auto-immune en cause dans les tableaux de panencéphalite rubéolique progressive, et possiblement déclenché par un mimétisme moléculaire entre les épitopes de l'hôte et du virus [21]. C'est ce mécanisme immunitaire qui est également décrit dans les diverses causes infectieuses et para-infectieuses du syndrome OMS (Tableau 2) par atteinte des circuits reliant le cervelet au tronc cérébral chez les sujets pré-disposés [2,4,22,23]. Au cours du syndrome OMS, des anticorps IgG3 intracellulaire ou de surface dans le sérum ou le LCR se lient spécifiquement et détruisent les cellules de Purkinje inhibitrices et les neurones granulaires de vermis dorsal du cervelet [22]. À notre connaissance, le seul cas de syndrome OMS rapporté en rapport avec la rubéole était survenu dans un contexte post-vaccinal avec un mécanisme auto-immun évoqué [24].

Il n'existe, à ce jour, aucun traitement spécifique de l'encéphalite rubéolique [6]. Cependant, comme chez notre patient, l'administration empirique d'acyclovir est préconisée, tant qu'une encéphalite herpétique n'a pas été exclue [6]. La corticothérapie, discutée chez notre patient pour le traitement du syndrome OMS [3], n'a prouvé son efficacité dans l'encéphalite rubéolique que dans les formes compliquées d'une hypertension intracrânienne [6]. Le syndrome OMS est classiquement de bon pronostic notamment dans un contexte post-infectieux ou idiopathique, soit de façon spontanée, soit sous corticothérapie, immunosuppresseurs ou immunoglobulines intraveineuses. Cependant, des rechutes du syndrome OMS ont également été rapportées et peuvent nécessiter

le recours au rituximab [25]. L'évolution de l'encéphalite rubéolique quant à elle est le plus souvent favorable avec guérison sans séquelles dans 80 % des cas. Toutefois, des formes sévères et compliquées ont été rapportées notamment au cours des épidémies avec une mortalité estimée à 20 % [6]. Chez notre patient, un suivi régulier attestait de l'évolution bénigne du tableau sans séquelles ni rechutes.

4. Conclusion

Cette observation de syndrome OMS au cours d'une méningo-encéphalite rubéolique illustre la gravité potentielle de la rubéole, longtemps réputée pour son caractère bénin surtout chez les sujets de sexe masculin. L'amélioration de la couverture vaccinale aussi bien pour les garçons que pour les filles, en constituerait le meilleur moyen préventif. Cette observation permet d'élargir le spectre des manifestations neurologiques de la rubéole et celui des étiologies du syndrome OMS.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962;25:271–6.
- [2] Kang BH, Kim JI. Opsoclonus-myooclonus syndrome associated with mumps virus infection. *J Clin Neurol* 2014;10:272–5.
- [3] Klaas JP, Ahlskog JE, Pittcock SJ, Matsumoto JY, Aksamit AJ, Bartleson JD, et al. Adult-onset opsoclonus-myooclonus syndrome. *Arch Neurol* 2012;69:1598–607.
- [4] Tan AH, Linn K, Sam IC, Tan CT, Lim SY. Opsoclonus-myooclonus-ataxia syndrome associated with dengue virus infection. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:160–1.
- [5] Syrbe S, Merckenschlager A, Bernhard MK, Grosche J, Liebert UG, Hirsch W, et al. Opsoclonus-myooclonus syndrome after adenovirus infection. *Springerplus* 2015;23:636.
- [6] Ben Achour N, Benrhouma H, Rouissi A, Touaiti H, Kraoua I, Turki I, et al. Epidemic of rubella encephalitis. *Arch Pediatr* 2013;20:858–62.
- [7] Frey TK. Neurological aspects of rubella virus infection. *Intervirology* 1997;40:167–75.
- [8] Kuroda Y, Matsui M. Progressive rubella panencephalitis. *Nihon Rinsho* 1997;55:922–5.
- [9] Chess S, Fernandez P, Korn S. Behavioral consequences of congenital rubella. *J Pediatr* 1978;93:699–703.
- [10] Bitzan M. Rubella myelitis and encephalitis in childhood. A report of two cases with magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics* 1987;18:84–7.
- [11] Abe T, Nukada T, Hatanaka H, Tajima M, Hiraiwa M, Ushijima H. Myoclonus in a case of suspected progressive rubella panencephalitis. *Arch Neurol* 1983;40:98–100.
- [12] Graber D, Fossoud C, Gayet-Mengelle C, Bonafe A, Carrière JP. Cerebral arteritis, carotid thrombosis and rubella: relation or coincidence? *Pédiatrie* 1993;48:775–9.
- [13] Yoshida R, Hirano Y, Izumi T, Fukuyama Y. A case of optic neuritis following rubella encephalitis. *No To Hattatsu* 1993;25:442–6.
- [14] Janta D, Stanescu A, Lupulescu E, Molnar G, Pistol A. Ongoing rubella outbreak among adolescents in Salaj, Romania, September 2011–January 2012. *Euro Surveill* 2012;17(7) [pii: 20089].
- [15] Merdassi A, Limaïem R, Turki F, Chaker N, Falfoul Y, Mghaieth F, et al. Ophthalmologic manifestations of congenital rubella. *Arch Pediatr* 2011;18:870–3.
- [16] Kobayashi H, Suzuki A, Nomura Y. Unilateral hearing loss following rubella infection in an adult. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;514:49–51.
- [17] Saito M, Hozumi I, Kawakami A, Tsuji S. A case of post-rubella Guillain-Barré syndrome associated with ulcerative colitis. *Rinsho Shinkeigaku* 1994;34:1121–4.
- [18] Ohnari K, Ohnishi A, Hashimoto T, Yamamoto T, Tsuji S, Murai Y. A case of acute polyradiculoneuropathy with autonomic disturbances following rubella infection. *J UOEH* 1993;1(15):297–302.
- [19] Jan JE, Tingle AJ, Donald G, Kettyls M, Buckler WS, Dolman CL. Progressive rubella panencephalitis: clinical course and response to 'isoprinosine'. *Dev Med Child Neurol* 1979;21:648–52.
- [20] Messedi E, Fki-Berrajah L, Gargouri S, Chouikha A, Chaari A, Bouaziz M, et al. Clinical epidemiological and molecular aspects of rubella outbreak with high number of neurological cases, Tunisia 2011–2012. *J Clin Virol* 2014;61:248–54.

- [21] Warzok R, Wöckel W, Scholtze P. Late neuropathological findings after acute rubella encephalitis. *Zentralbl Allg Pathol* 1979;123:301–6.
- [22] Scarff JR, Iftikhar B, Tatugade A, Choi J, Lippmann S. Opsoclonus myoclonus. *Innov Clin Neurosci* 2011;8:29–31.
- [23] Scott KM, Parker F, Heckmann JM. Opsoclonus-myoclonus syndrome and HIV-infection. *J Neurol Sci* 2009;15(284):192–5.
- [24] Lapenna F, Lochi L, de Mari M, Iliceto G, Lamberti P. Post-vaccinic opsoclonus-myoclonus syndrome: a case report. *Parkinsonism Relat Disord* 2000;1(6):241–2.
- [25] Leen WG, Weemaes CM, Verbeek MM, Willemsen MA, Rotteveel JJ. Rituximab and intravenous immunoglobulins for relapsing postinfectious opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatr Neurol* 2008;39:213–7.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Communication brève

Récidive neuroméningée d'une leucémie aiguë promyélocytaire révélée par un syndrome démentiel isolé



Relapse of acute promyelocytic leukemia in the central nervous system revealed by isolated dementia

O. Colin^{a,*}, A. Julian^{a,b}, M. Puyade^c, S. Bouyer^d, E. Meurin^b, S. Blondeau^b, J.L. Houeto^{a,b}, J.P. Neau^{a,b}

^a Service de neurologie et neuropsychologie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

^b Centre mémoire de ressources et de recherche Poitou-Charentes, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

^c Service d'onco-hématologie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

^d Laboratoire d'hématologie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 25 mars 2016

Mots clés :

Leucémie aiguë promyélocytaire

Rechute

Système nerveux central

Démence

RÉSUMÉ

Introduction. – Environ 1,5 % des syndromes démentiels sont en rapport avec une cause curable. Nous rapportons l'observation d'un syndrome démentiel isolé, révélant une rechute neuroméningée d'une leucémie aiguë promyélocytaire et dont l'évolution a été favorable après un traitement adapté.

Observation. – Une femme de 72 ans, en rémission d'une leucémie aiguë promyélocytaire, présentait depuis plusieurs mois un syndrome démentiel cortico-sous-cortical. La ponction lombaire identifiait des cellules blastiques affirmant une récurrence neuroméningée de sa leucémie. L'instauration d'un traitement par chimiothérapie intrathécale et trioxide d'arsenic permettait une rémission biologique et moléculaire, ainsi que la restauration d'une fonction cognitive normale, autorisant un retour à l'autonomie antérieure.

Conclusion. – Un syndrome démentiel isolé, chez un patient avec antécédent de leucémie aiguë promyélocytaire, doit attirer l'attention et inciter à une évaluation clinique neurologique et neuropsychologique exhaustive à la recherche d'une rechute neuroméningée de la leucémie.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Introduction. – Approximately 1.5% of dementia is due to curable aetiology. We report an isolated dementia syndrome due to a meningeal relapse of acute promyelocytic leukaemia with favourable outcome after appropriate treatment.

Case report. – A 72-year-old woman, in remission of an acute promyelocytic leukaemia, presented a loss of autonomy for several months due to corticosubcortical dementia. Lumbar puncture showed blast cells indicating meningeal relapse of leukaemia. Intrathecal chemotherapy and arsenic trioxide obtained biological and molecular remission as well as restoration of normal cognitive functions.

Conclusion. – In patients with hematologic past history such as acute promyelocytic leukaemia, an isolated cognitive impairment should alert physicians to search for an isolated neuromeningeal relapse.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Acute promyelocytic leukaemia

Relapse

Central nervous system

Dementia

1. Introduction

Les syndromes démentiels curables sont rares et leur fréquence est évaluée à 1,5 % [1]. Ils constituent un groupe hétérogène de pathologies non dégénératives, potentiellement réversibles après

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivier.colin@chu-poitiers.fr (O. Colin).

traitement étiologique, d'où l'intérêt de les identifier précocement. Le clinicien est souvent orienté par la présence d'une atteinte extra-neurologique. Lorsque cette dernière est absente, le diagnostic repose alors principalement sur l'exhaustivité et la rigueur de la démarche diagnostique.

Nous en rapportons ici l'illustration sous la forme d'un syndrome démentiel isolé révélant une récurrence neuroméningée d'une leucémie aiguë promyélocytaire (LAP). La récurrence des LAP n'affecte le système nerveux central (SNC) que dans 0,6 à 2 % des cas [2] et dans la majorité des cas, s'accompagne de symptômes extra-neurologiques variables. Une récurrence neuroméningée isolée est très rare, mais ne doit pas être méconnue, car accessible à des thérapeutiques.

2. Observation

Une femme âgée de 72 ans, droitère, agricultrice retraitée, était hospitalisée en début d'année 2014 pour la prise en charge de troubles cognitifs installés insidieusement depuis plusieurs semaines. La gestion de ses activités de la vie quotidienne n'était plus possible. Les troubles évoluaient dans un contexte de ralentissement idéomoteur, associé à une apathie avec irritabilité et le maintien à domicile était impossible.

Ses antécédents étaient d'ordre vasculaires (hypertension artérielle et diabète de type 2 non insulino-dépendant traités, cardiopathie ischémique), sans intoxication alcoolotabagique. Elle avait été traitée pour une LAP (forme hyperleucocytaire à $19600/\text{mm}^3$), révélée en 2011 par une pneumopathie associée à une coagulopathie. Il n'y avait pas de signes neurologiques au diagnostic. Cette LAP s'accompagnait au plan moléculaire de la translocation t(15;17) avec isoforme BCR3 (*breakpoint cluster region*). La patiente avait été traitée selon le protocole Acute Promyelocytic Leukemia-2006 (APL-2006) évaluant l'intérêt du trioxyde d'arsenic et/ou de l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) pendant la phase de consolidation du traitement des LAP. Une rémission complète, tant cytologique que cytogénétique avait été obtenue en un mois après une chimiothérapie d'induction associant anthracyclines et ATRA, mais la patiente avait refusé les ponctions lombaires (PL) thérapeutiques prophylactiques recommandées. La rémission moléculaire n'avait pu être affirmée uniquement que dans le sang (refus de la ponction médullaire). Les cures de consolidation par ATRA et trioxyde d'arsenic avaient permis le maintien d'une rémission hématologique et moléculaire complète. Des troubles cognitifs étaient survenus fin 2013 pendant le traitement d'entretien par mercaptopurine et méthotrexate, et avaient conduit à une hospitalisation en début d'année 2014, juste avant la 8^e réinduction par ATRA.

L'examen physique ne retrouvait aucun signe d'altération de l'état général, ni de localisation neurologique. Seuls les réflexes ostéotendineux étaient vifs et diffusés aux quatre membres (sans signe de Hoffmann ni de Babinski). L'évaluation neuropsychologique initiale figurait une diminution de l'efficacité cognitive globale avec un score à l'échelle de démente de Mattis nettement pathologique (90/144, pour une normale ≥ 135) associant une adhérence à l'environnement, des persévérations, une réduction massive de la flexibilité mentale spontanée et une perturbation de la planification, ainsi que des troubles de la mémoire améliorés par l'indication sémantique (score total pondéré de 14/20 au test des 5 mots). L'orientation temporo-spatiale était relativement bien préservée. Les capacités instrumentales (langage, gnosies, praxies) demeuraient globalement préservées. Ainsi, l'évaluation des capacités langagières par le test de dénomination orale d'images (DO 80) révélait un accès au lexique correct compte tenu de l'âge et du niveau socioculturel de la patiente et l'évaluation des praxies gestuelles par la batterie réduite d'évaluation des praxies (BREP)

Tableau 1

Résultats des évaluations neuropsychologiques de l'observation rapportée.

	Évaluation initiale	Évaluation après 6 mois de traitement
Échelle de démente de Mattis	90/144	134/144
Test des 5 mots	14/20	17/20
Test de dénomination orale d'images (DO 80)	70/80	80/80
Batterie réduite d'évaluation des praxies (BREP)	20/23	23/23

était correcte (Tableau 1). L'évaluation de la visuoconstruction par la figure de Rey révélait un défaut de stratégie probablement par défaut de planification. Ces troubles n'étaient pas fluctuants et il n'y avait pas d'hallucinations. Compte tenu de la perte d'autonomie de la patiente, l'évaluation clinique était donc en faveur d'un syndrome démentiel sous-cortico-frontal.

Le bilan biologique hématologique, ionique, inflammatoire et endocrino-métabolique, ainsi qu'une imagerie par tomographie cérébrale (sans injection d'iode) étaient normaux. La PL réalisée secondairement identifiait plus de 600 leucocytes/ mm^3 ayant des caractéristiques de cellules blastiques de LAP (blastos hypergranulaires avec corps d'Auer en fagots) (Fig. 1). Le transcrit PML-RAR α fut retrouvé dans le LCR, affirmant au niveau moléculaire la rechute neuroméningée de la LAP. Au niveau médullaire, il existait aussi une rechute mais moléculaire uniquement avec un transcrit PML-RAR α détectable à 0,1 % (cytologie médullaire et caryotype normaux). Le dosage des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le LCR (protéine tau totale, protéine tau hyperphosphorylée et peptide A β 42) était normal [3]. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale avec injection de gadolinium (Fig. 2A, B) montrait un rehaussement méningé diffus compatible avec un aspect de leptoméningite, sans anomalie parenchymateuse. Des hémorragies péri-papillaires gauches, rendant compte d'un syndrome d'hyperviscosité étaient retrouvées au fond d'œil (Fig. 3).

Devant cette récurrence extra-médullaire de LAP, une chimiothérapie de seconde ligne était débutée en urgence, associant trioxyde d'arsenic, trétinoïne en induction, puis 5 blocs d'ATRA et 3 blocs de trioxyde d'arsenic, selon le schéma de Lo-Coco modifié par le centre référent du protocole [4]. La patiente était en rémission complète moléculaire médullaire à la fin de l'induction. Trois PL associant méthotrexate, cytarabine et acétate de méthylprednisolone permettaient d'obtenir une rémission cytologique dans le LCR. Neuf cures intrathécales d'aracytine liposomale étaient réalisées en consolidation [4,5]. L'indication d'une irradiation encéphalique complémentaire n'était pas été retenue par le centre référent.

En six mois, on observait une amélioration significative de l'efficacité cognitive de la patiente avec un recouvrement de ses capacités antérieures et la normalisation de l'évaluation neuropsychologique (score à l'échelle de démente de Mattis passant de 90 à 134/144). Il ne persistait qu'une légère atteinte mnésique avec une baisse de l'initiation verbale et un ralentissement psychomoteur discret. Les performances en mémoire de travail étaient satisfaisantes ainsi que les capacités d'abstraction (Tableau 1). L'évaluation de la mémoire épisodique verbale montrait une amélioration des performances, avec des scores qui étaient dans la norme (léger déficit non pathologique des capacités de récupération de l'information en mémoire). Les capacités visuoconstructives étaient normales.

L'IRM cérébrale de contrôle montrait une régression de la leptoméningite (Fig. 2C, D) parallèlement à une normalisation du liquide céphalo-rachidien et une rémission moléculaire complète. La patiente retrouvait son autonomie après le traitement étiologique de la récurrence de LAP, et ce, de manière durable puisque l'amélioration cognitive et le maintien de l'autonomie étaient confirmés plus d'un an après le début des troubles cognitifs.

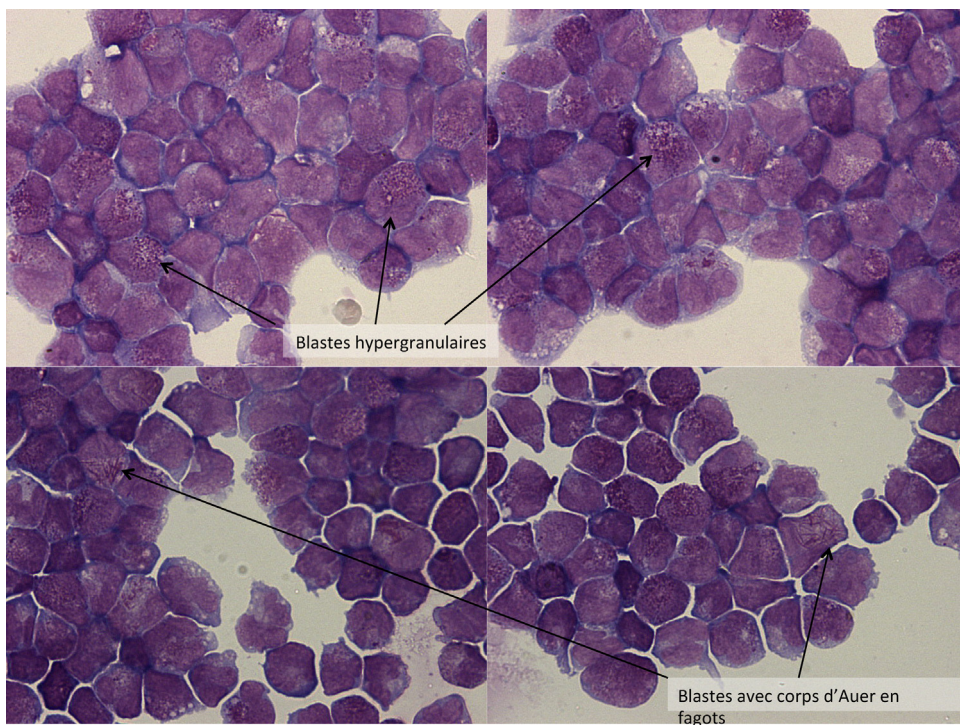


Fig. 1. Analyse cytologique du liquide céphalorachidien montrant les cellules de LAP avec blastes hypergranulaires et blastes avec corps d'Auer en fagots.

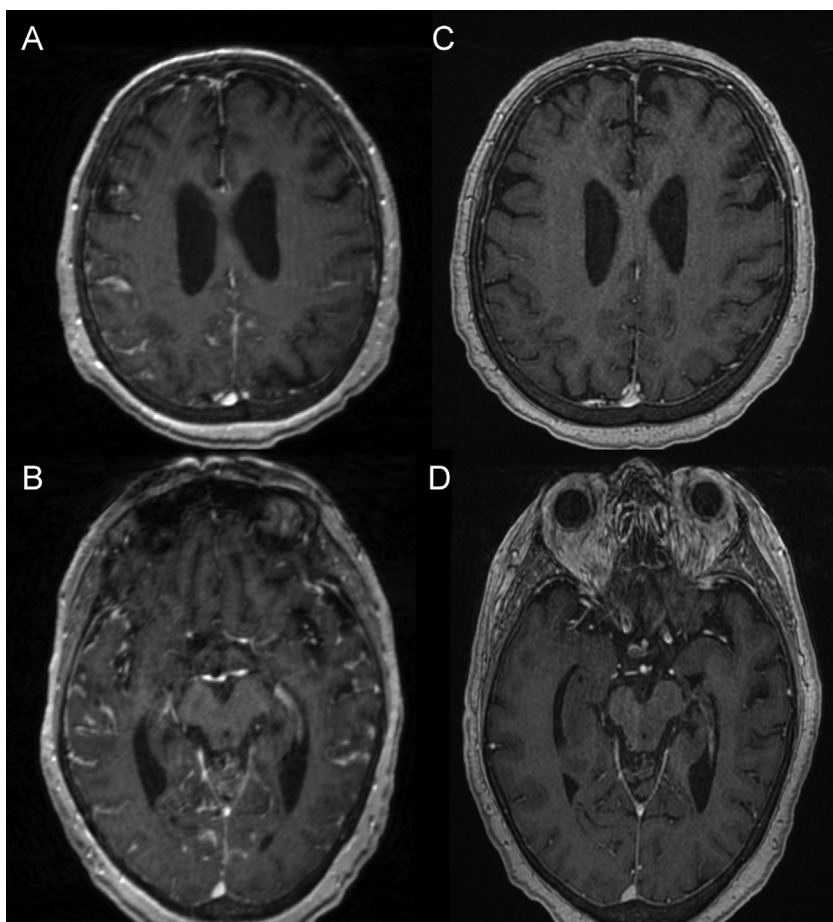


Fig. 2. Coupes axiales d'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale en séquence T1 après injection de gadolinium passant par les ventricules latéraux (en haut) et par les pédoncules cérébraux (en bas). En A et B (imagerie initiale), on observe une prise de contraste diffuse leptoméningée, qui a totalement régressé en C et D (six mois après).

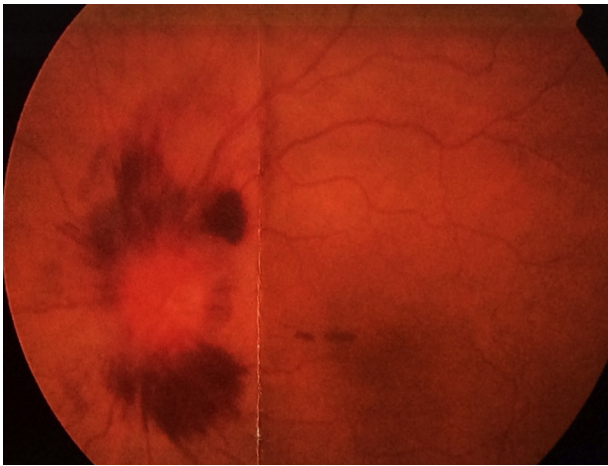


Fig. 3. Hémorragies péripapillaires au fond d'œil (œil gauche).

3. Discussion

L'histoire clinique de la patiente se distinguait donc par un syndrome sous-cortico-frontal progressif isolé, sans fluctuation et avec une perte d'autonomie. L'ensemble était compatible avec un syndrome démentiel. Le profil clinique et les données des examens paracliniques (PL et IRM cérébrale) étaient incompatibles avec l'hypothèse d'une démence de type Alzheimer ou apparentée, ou celle d'une démence vasculaire [6]. La PL a été réalisée en raison des antécédents hématologiques et de l'absence d'explication évidente à ce syndrome démentiel et a donc permis de révéler cette rechute isolée neuroméningée de LAP de bonne évolution après traitement étiologique.

La LAP est un sous-type des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) caractérisée par une translocation réciproque et spécifique entre les chromosomes 15 et 17 - t(15, 17) [7]. Cette translocation est responsable de la fusion du gène *PML* (ProMyelocyticLeukemia) avec le gène tronqué du récepteur α de l'acide rétinoïque (*RAR- α*). Ce remaniement chromosomique entraîne la synthèse d'un récepteur à l'acide rétinoïque anormal qui bloque la différenciation des promyélocytes. La LAP est devenue une maladie curable avec un traitement associant ATRA, qui induit la maturation des cellules malignes, et des chimiothérapies de type anthracycline aracytine ou trioxyde d'arsenic [8]. Le taux moyen de guérison est de 80%, classant les LAP parmi les LAM de bon pronostic [9]. Cependant, la rechute survient chez 10 à 20% des patients [9]. Parmi les rechutes extra-médullaires, le SNC est impliqué dans moins de 5% des cas [10]. L'incidence des récurrences affectant le SNC dans les LAP varie de 0,6 à 2% [2]. Les facteurs de risque associés à cette rechute neurologique comprennent les formes hyperleucocytaires (globules blancs > 10 G/L), le jeune âge, l'isoforme bcr3, un taux élevé de lactico-déshydrogénase au diagnostic et l'apparition d'hémorragie du SNC pendant l'induction [11–14].

Une revue de la littérature comportant 61 cas de rechute neuroméningée d'une LAP note lors du diagnostic initial, respectivement un âge et nombre médian de leucocytes de 39 ans et $25,6 \times 10^9/L$ [15]. Parmi ces 61 patients, 83% avaient reçu l'ATRA en chimiothérapie de première ligne. Le temps médian jusqu'à la première rechute était de neuf mois. L'atteinte du SNC était chez 80% de ces patients le mode de révélation de la rechute. Quatre-vingt-six pour cent de ces patients présentaient des symptômes neurologiques et 64% avaient une récurrence systémique concomitante de l'atteinte du SNC. Sur le plan thérapeutique,

77% ont été traités avec chimiothérapie intrathécale, et 44% des patients ont reçu une irradiation du SNC complémentaire. Le taux de rémission des patients ayant reçu la combinaison thérapeutique chimiothérapie intrathécale et radiothérapie atteignait 100%. La rémission complète n'était atteinte que pour 75% des patients ayant reçu une chimiothérapie intrathécale seule. Concernant notre patiente, elle avait été sous-traitée puisqu'elle avait refusé les PL thérapeutiques initiales, d'autant plus qu'elle présentait deux facteurs de risque de rechute : une forme hyperleucocytaire et la présence de l'isoforme bcr3. Enfin, pour obtenir une rémission, une irradiation encéphalique complémentaire a été discutée mais n'a pas été retenue par le centre référent, le traitement par trioxyde d'arsenic ayant une bonne diffusion neuroméningée et le niveau de preuve de cette procédure restant relativement faible [10].

L'intérêt de notre observation réside dans sa présentation sous la forme d'un déficit cognitif isolé et progressif, sans autre manifestation systémique, chez une patiente adressée dans une filière de soins de prise en charge des troubles cognitifs et donc, non hématologique. Une démarche diagnostique basée sur une rigoureuse approche de corrélations anatomocliniques a permis l'identification d'une rechute méningée de LAP. Cette observation souligne ainsi l'importance de la surveillance des formes de LAP à risque de rechute, en incluant la recherche spécifique de troubles cognitifs. De manière plus générale, devant un syndrome démentiel chez un patient présentant des antécédents d'affection hématologique type LAP, une évaluation clinique exhaustive de la sémilogie neurologique doit être associée à la recherche des signes de récurrence extra-neurologique. En cas d'anomalie clinique, les données d'imagerie du système nerveux doivent être complétées par la réalisation d'une PL afin de dépister une récurrence neuroméningée de LAP.

4. Conclusion

En présence d'un syndrome démentiel, les examens paracliniques doivent être orientés en fonction des données anamnestiques et sémilogiques neurologiques et neuropsychologiques. En cas d'antécédent d'affection hématologique de type LAP, l'installation isolée de troubles cognitifs doit attirer l'attention du clinicien et l'inciter après une évaluation clinique neuropsychologique et neurologique exhaustive à rechercher une rechute neuroméningée isolée, d'autant qu'elle peut être réversible après traitement adapté. Cela illustre l'intérêt de la coopération nécessaire entre les cliniciens pour traiter les syndromes démentiels curables.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Weytingh MD, Bossuyt PM, van Crevel H. Reversible dementia: more than 10% or less than 1%? A quantitative review. *J Neurol* 1995;242:466–71.
- [2] Specchia G, Lo Coco F, Vignetti M, Avvisati G, Fazi P, Albano F, et al. Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with all-trans retinoic acid: a report by the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. *J Clin Oncol* 2001;19:4023–8.
- [3] Schoonenboom NS, Pijnenburg YA, Mulder C, Rosso SM, Van Elk EJ, Van Kamp GJ, et al. Amyloid beta(1-42) and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease. *Neurology* 2004;62:1580–4.
- [4] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111–21.

- [5] Jahn F, Jordan K, Behlendorf T, Globig C, Schmoll HJ, Müller-Tidow C, et al. Safety and efficacy of liposomal cytarabine in the treatment of neoplastic meningitis. *Oncology* 2015;89:137–42.
- [6] American Psychiatric Association. DSM-IV-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris, France: Masson; 2003 [4e ed. rév.; traduit par J.-D. Guelfi et M.-A. Crocq].
- [7] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
- [8] Grimwade D, Mistry AR, Solomon E, Guidez F. Acute promyelocytic leukemia: a paradigm for differentiation therapy. *Cancer Treat Res* 2010;145:219–35.
- [9] Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapusan S, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 2010;115:1690–6.
- [10] Lengfelder E, Lo-Coco F, Ades L, Montesinos P, Grimwade D, Kishore B, et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet. *Leukemia* 2015;29:1084–91.
- [11] de Botton S, Sanz M, Chevret S, Dombret H, Martin G, Thomas X, et al. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia* 2006;20:35–41.
- [12] Guglielmi C, Martelli MP, Diviero D, Fenu S, Vegna ML, Cantu-Rajoldi A, et al. Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukaemia: correlation with morphology, type of PML gene breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases. *Br J Haematol* 1998;102:1035–41.
- [13] Montesinos P, Díaz-Mediavilla J, Debén G, Prates V, Tormo M, Rubio V, et al. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy without intrathecal prophylaxis. *Haematologica* 2009;94:1242–9.
- [14] Ohanian M, Rozovski U, Ravandi F, Garcia-Manero G, Jabbour E, Kantarjian HM, et al. Very high levels of lactate dehydrogenase at diagnosis predict central nervous system relapse in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2015;169:595–7.
- [15] Tomblyn MB, Dusenbery KE, Tomblyn MR. Central nervous system relapse in acute promyelocytic leukemia: two cases and a systematic review. *Clin Leuk* 2009;3:58–64.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication brève

Thrombose artérielle aiguë dans un contexte d'hyperhomocystéinémie : à propos d'un cas et revue de la littérature



Acute arterial thrombosis in a context of hyperhomocysteinemia: Case report and literature review

G. Raybaud^a, M. Lambert^{a,*}, C. Douillard^b, A.F. Dessein^c, S. Morell-Dubois^a, M. Guillou^d, S. Haulon^d, P.-Y. Hatron^a

^a Service de médecine interne et d'explorations vasculaires, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France

^b Service d'endocrinologie et métabolisme, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, Lille, France

^c Service hormonologie métabolisme nutrition oncologie, institut de biochimie et biologie moléculaire, centre de biologie pathologie génétique, CHRU de Lille, Lille, France

^d Service de chirurgie vasculaire, hôpital Cardiologique, CHRU de Lille, Lille, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 11 novembre 2016

Mots clés :

Hyperhomocystéinémie
Thrombose artérielle

R É S U M É

Introduction. – L'hyperhomocystéinémie est un marqueur de risque biologique retrouvé en cas d'événement thrombotique veineux et plus rarement artériel aigu. Les conséquences pouvant être lourdes, une stratégie diagnostique efficace est nécessaire pour optimiser la prise en charge.

Observation. – Suite à une chirurgie bariatrique, une patiente de 40 ans était hospitalisée pour une encéphalopathie accompagnée d'une ischémie aiguë. Le bilan retrouvait une hyperhomocystéinémie majeure dont les causes étaient mixtes. Le traitement chirurgical et l'anticoagulation étaient associés à une supplémentation en vitamines et en oligoéléments. La correction des carences permettait une amélioration du syndrome confusionnel et de l'hyperhomocystéinémie. La patiente ne présentait pas de nouvel épisode thrombotique une fois ce traitement mis en place.

Conclusion. – L'hyperhomocystéinémie majeure semble associée à une élévation du risque thrombotique artériel aigu. Ce marqueur de risque est à considérer dans les situations de carence nutritionnelle avec une prise en charge adaptée au plan vasculaire, métabolique et nutritionnelle.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Introduction. – Hyperhomocysteinemia is a biological marker that could be identified in the venous thrombotic events and rarely during acute arterial thrombotic events. The consequences can be serious. Effective diagnostic strategy is needed to optimize the management.

Case report. – Following bariatric surgery, a 40-year-old patient was admitted with an acute encephalopathy associated with peripheral lower limb arterial ischemia. The diagnostic work-up identified a major hyperhomocysteinemia whose causes were several. Surgical treatment and anticoagulation was associated with vitamins and trace elements supplementation. Correcting deficiencies allowed delirium and hyperhomocysteinemia improvement. Once treatment established, the patient did not present a recurrent thrombotic episode.

Conclusion. – Major hyperhomocysteinemia seems to be associated with an increased risk of acute arterial thrombosis. This marker might be considered in nutritional deficiency situations with appropriate support on the vascular, metabolic and nutrition level.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Hyperhomocysteinemia
Arterial thrombosis

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marc.lambert@chru-lille.fr (M. Lambert).

1. Introduction

La survenue d'un événement thrombotique artériel ambulatoire chez un sujet jeune justifie entre autres de la réalisation d'un bilan de thrombophilie visant à identifier l'étiologie sous-jacente et à définir le risque de récurrence thrombotique et ainsi le type et la durée du traitement anticoagulant. Il peut s'agir d'une atteinte inflammatoire de la paroi artérielle avec ou sans composante systémique, d'une maladie non inflammatoire de la paroi artérielle ou d'une maladie thrombotique sur artères saines, l'athérothrombose étant plus rare chez le sujet de moins de 40 ans.

L'hyperhomocystéinémie est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire notamment avec une majoration du risque thrombotique artériel au long cours (artériopathie des membres inférieurs et à moindre degré coronaropathie) [1,2]. Il s'agit d'un marqueur de risque thrombotique artériel aigu [3] et de risque thrombotique veineux [4]. Une hyperhomocystéinémie est retrouvée dans de nombreuses situations cliniques. Il peut s'agir d'une hyperhomocystéinémie « secondaire » d'origine médicale (insuffisance rénale [5], hypothyroïdie, psoriasis, certains types de cancers), d'origine toxique (alcool [6], tabac, café en excès) ou d'origine « médicamenteuse » en cas d'interférence avec le métabolisme des vitamines B6, B9 et B12. Mais il peut aussi s'agir d'une hyperhomocystéinémie « métabolique » génétique [5] avec soit une altération de la reméthylation par déficit en MTHFR (mutation courante C677T ou mutation plus délétère avec atteinte neurologique), par déficit en méthionine synthase ou par déficit en méthionine synthase réductase, soit une altération de la transsulfuration : déficit en cystathionine-β-synthétase (CBS homocystinurie classique). Les carences en vitamines impliquées dans le cycle de l'homocystéine peuvent aussi être pourvoyeuses d'une hyperhomocystéinémie parfois importantes : carence en vitamines B6, B9 ou B12 [7]. La toxicité de l'homocystéine conduit de plus en plus souvent à mener une stratégie diagnostique précise pour une meilleure prise en charge.

Nous rapportons le cas d'une patiente présentant une hyperhomocystéinémie majeure diagnostiquée dans les suites d'une chirurgie bariatrique et très vraisemblablement à l'origine d'une pathologie thrombotique artérielle aiguë.

2. Observation

Une femme de 40 ans, présentant une obésité morbide (index de masse corporelle à 66 kg/m², poids 180 kg, taille 1,65 m), un tabagisme actif, une HTA et une dyslipidémie, bénéficiait d'une chirurgie bariatrique de type restrictif avec pose d'un anneau gastrique. Deux mois plus tard, la patiente était hospitalisée pour perforation gastrique compliquée de péritonite justifiant l'ablation de l'anneau gastrique. La période postopératoire était marquée par une détresse respiratoire nécessitant une prise en charge en réanimation. Le bilan biologique réalisé à la sortie d'hospitalisation retrouvait une anémie macrocytaire à 9,5 g/dL sans anomalie des autres lignées et une hypoalbuminémie à 26,7 g/L suggérant une dénutrition importante. Aucun support nutritionnel n'était envisagé à sa sortie.

La convalescence d'une durée de quatre mois était marquée par une altération de l'état général avec anorexie sévère favorisée par son isolement social.

Elle était de nouveau adressée aux urgences à l'issue de sa convalescence pour troubles cognitifs et syndrome confusionnel sans syndrome infectieux. Les causes classiques d'un tableau confusionnel étaient écartées. Le tableau clinique était celui d'une encéphalopathie métabolique sans signe de focalisation. Il n'était pas relevé de signes d'ophtalmoplégie ou de nystagmus. L'index de masse corporelle était alors à 44 kg/m² avec un

poids à 122 kg, soit une perte de 58 kg en 6 mois. Au plan biologique, on notait une anémie à 6,9 g/dL normocytaire (VGM : 87,6 fL), une thrombopénie à 103 000/mm³, une créatininémie à 352 μmol/L, un ionogramme normal. L'ammoniémie était augmentée à 116 μg/100 mL (N < 82 μg/100 mL), rapidement contrôlée normal. La tomodensitométrie cérébrale et la ponction lombaire étaient normales.

Devant une douleur du membre inférieur droit à type de crampe avec abolition des pouls périphériques, un écho-Doppler artériel des membres inférieurs était réalisé et retrouvait une thrombose de l'artère iliaque pour laquelle la patiente bénéficiait d'une thrombectomie en urgence et d'une anticoagulation curative. L'étude anatomopathologique du thrombus était en faveur d'une origine fibrinocruorique et la culture était stérile.

Quarante-huit heures plus tard, la patiente présentait un syndrome abdominal douloureux secondaire à une thrombose aortique non adhérente, sans anomalie des parois, accompagnée d'un infarctus rénal gauche, tous deux objectifs à l'angiographe. Le bilan vasculaire retrouvait également une thrombose artérielle poplitée gauche asymptomatique. L'échocardiographie trans-œsophagienne ne retrouvait ni endocardite ni thrombus endocavitaire.

Malgré l'amélioration clinique au plan abdominal et vasculaire, la patiente gardait un syndrome confusionnel.

Le bilan étiologique des événements thrombotiques retrouvait un bilan d'hémostase normal, une anémie à 6,9 g/dL normocytaire (VGM : 87,6 fL), une thrombopénie à 78 000/mm³ avec anticorps anti-PF4 et test d'agrégation plaquettaire négatifs. Par ailleurs, on notait :

- une hypo-protidémie à 50 g/L et une hypo-albuminémie à 24 g/L ;
- une absence de déficit en protéine C et S, et une absence de déficit en antithrombine ;
- une absence d'anticorps antiphospholipides (anticoagulant lupique, anticorps anticardiolipine, anticorps anti-β2GPI) ;
- une absence d'anticorps anti-nucléaire, d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, de cryoglobulinémie, de cryofibrinogène ;
- une recherche de néoplasie négative (TDM thoraco-abdomino-pelvienne, TEP-TDM, fibroscopie œsogastroduodénale).

Devant le syndrome confusionnel et le tableau de dénutrition sévère, les carences vitaminiques étaient recherchées, mais malheureusement la vitamine B1 n'était pas dosée avant supplémentation. La vitamine B9 était retrouvée effondrée à 1 ng/mL, et la vitamine B12 à la limite inférieure de la normale à 0,2 ng/mL.

La présence de thromboses artérielles associées à la carence en vitamine B9 conduisait au dosage de l'homocystéinémie totale plasmatique qui était très élevée à 394 μmol/L (N < 15 μmol/L) avec une méthionine à 20 puis basse à 11 μmol/L (N : 18 à 32 μmol/L). Le bilan complémentaire permettait d'identifier la mutation courante C677T du gène *MTHFR* avec un statut homozygote, situation conduisant à estimer une activité résiduelle de l'enzyme *MTHFR* à environ 30 %.

Au plan thérapeutique, outre une anticoagulation à dose curative, la patiente bénéficiait d'une supplémentation vitaminique multiple par voie parentérale (Cernevite®, soit entre autre 4 mg de vitamine B2/j) et par voie orale (folates 10 mg/j, vitamines B1 1 g/j, B6 500 mg/j et B12 1 mg/j), associée à une supplémentation parentérale en oligoéléments (Décan®). Ainsi, les vitamines principalement impliquées dans le cycle de la reméthylation et de la transsulfuration de l'homocystéine (B2, B6, B9 et B12) par voie orale étaient administrées, en sus de la vitamine B1 administrée du fait du contexte d'encéphalopathie également possiblement carencielle (de type Wernicke même si le tableau clinique était incomplet). Ce traitement permettait d'obtenir une nette amélioration du

syndrome confusionnel, de façon contemporaine à une normalisation plasmatique complète des vitamines et de l'homocystéine totale. L'encéphalopathie métabolique était donc probablement secondaire à l'élévation majeure de l'homocystéinémie et à une potentielle carence vitaminique en B1.

Parallèlement, une nutrition normoprotéique par gastrostomie permettait une correction partielle de la dénutrition durant l'hospitalisation.

La patiente pouvait quitter le service avec une prise en charge nutritionnelle adaptée, une anticoagulation et une supplémentation vitaminique, essentiellement en vitamine B9 du fait du déficit d'activité de la MTHFR, à vie (10 mg/j pendant 3 mois puis un objectif de 5 mg/j si les taux d'Hcy restent normalisés), mais aussi en vitamines B6 (500 mg/j) et B12 (1 mg/j) pendant encore 3 mois, pour éviter tout risque d'insuffisance jusqu'à ce que l'alimentation soit redevenue normale.

Lors du bilan à 6 mois, l'anticoagulation et la supplémentation vitaminique avaient été arrêtées spontanément par la patiente, sans récurrence thrombotique. On constatait une dégradation de la situation métabolique : homocystéinémie à 69,9 µmol/L ($N < 14$ µmol/L), albuminémie à 38 g/L, vitamine B6 à 10 mmol/L ($N > 30$ mmol/L), vitamine B9 à 2,1 mg/L ($N > 3,1$ mg/L) et vitamine B12 à 0,1 mmol/L ($N : 148–738$ mmol/L).

Un relais par antiagrégant était mis en place au long cours. Une supplémentation par vitamine B9, B6 et B12 était débutée, selon les mêmes modalités qu'à sa première sortie d'hospitalisation. Un bilan de malabsorption a également été proposé mais la patiente ne souhaitait pas donner suite ni aux explorations complémentaires à visée digestive, ni au bilan biologique de contrôle. L'enquête familiale chez les collatéraux directs n'était donc pas réalisée. Aucun antécédent vasculaire n'est cependant à déplorer parmi sa fratrie.

3. Discussion

Nous rapportons le cas d'une patiente présentant un accident vasculaire thrombotique artériel grave caractérisé par une thrombose aortique aiguë, une ischémie aiguë de jambe et un infarctus rénal. La confusion ne s'accompagnant pas d'une cause neurologique classique, une cause métabolique a été recherchée. Si l'ammoniémie s'est révélée normale, l'homocystéinémie était par contre très élevée, dans une zone à très haut risque de pathologie thrombotique et pouvant probablement pour tout ou partie (absence de dosage en vitamine B1 avant la correction vitaminique) expliquer une symptomatologie confusionnelle, avec risque d'accident vasculaire cérébral. Dans le cadre du bilan étiologique de cette hyperhomocystéinémie, la seule cause favorisante classique était un tabagisme actif à 10 cigarettes/j (25 PA), qui en aucun cas ne pouvait expliquer à lui seul une telle élévation de l'homocystéinémie. La sévérité de l'hyperhomocystéinémie orientait vers une étiologie métabolique, confirmée par l'analyse de la chromatographie qui était compatible avec un trouble de la reméthylation au vu de la méthionine à la limite inférieure de la normale. Cependant, l'absence de contexte neurologique n'a pas fait rechercher un déficit de la méthionine synthase réductase ou de la méthionine synthase, ni une mutation délétère de la MTHFR, mais seulement la mutation la plus courante. Celle-ci a effectivement été mise en évidence (C677T) à l'état homozygote. Elle n'est pas classiquement liée à des accidents graves thromboemboliques mais les nombreuses carences vitaminiques associées (B9, B12 et B6) ont pu se surajouter à la baisse d'activité de la MTHFR initiale, notamment la carence en vitamine B9, en altérant également le cycle de reméthylation (B12) et de transsulfuration (B6) de l'homocystéine. Il faut noter que le reste du bilan s'est révélé négatif, en particulier l'absence de syndrome infectieux, de vascularite ou de syndrome des antiphospholipides.

L'homocystéine est un acide aminé qui est un des intermédiaires du métabolisme des acides aminés soufrés. Il vient de la déméthylation de la méthionine et son métabolisme s'oriente vers la cystéine (voie de transsulfuration) ou à nouveau vers la méthionine (voie de reméthylation). Ce métabolisme nécessite plusieurs enzymes dont les principales sont précisées sur la Fig. 1 : méthionine synthase, sérine hydroxyméthyltransférase (SHMT), méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR), cystathionine-β-synthase (CBS), cystathionine gamma-lyase (CTH), méthionine adénosyltransférase (MAT), méthyl transférase, adénosyl homocystéinase (AH). Elles sont fonctionnelles grâce à des cofacteurs de type complexes vitaminiques (vitamines B2/B6/B9/B12) [7].

Les hyperhomocystéinémies peuvent être secondaires à des facteurs environnementaux : toxiques (alcool, café, tabac), certaines pathologies (insuffisance rénale, hypothyroïdie, psoriasis, leucémie lymphoblastique, cancers) ou bien encore certains médicaments. Elles peuvent être également métaboliques. Elles dépendent alors de facteurs nutritionnels tels qu'une carence en folates, en vitamines B2, B6 ou B12 (anomalie de l'absorption, du transport ou du métabolisme cellulaire des cobalamines) ou de facteurs génétiques (mutation des gènes des enzymes du cycle de l'homocystéine) [8]. Une élévation de l'homocystéinémie, quand elle est importante, est classiquement liée à un déficit en CBS (homocystinurie classique, anomalie de la transsulfuration) ou bien elle peut être liée à une anomalie de la reméthylation (déficit enzymatique comme le déficit en MTHFR). La prévalence de l'homozygotie pour le polymorphisme courant c677 T pour le gène de la MTHFR est estimée à 10 % de la population générale [9].

Dans le cas de notre patiente, l'hyperhomocystéinémie s'est probablement installée progressivement sur les six mois suivant l'intervention, en période de grand catabolisme et d'insuffisance nutritionnelle. Elle s'est corrigée sous mesures vitaminiques.

La patiente présentait essentiellement deux explications à son hyperhomocystéinémie :

- une mutation C677T du gène *MTHFR* qui entraîne une élévation classiquement modérée de l'homocystéine, qui reste inférieure à 50 µmol/L ;
- des carences vitaminiques multiples (B9, B12, B6) entravant à plusieurs niveaux le cycle de reméthylation et de transsulfuration de l'homocystéine, potentialisant ainsi le déficit d'activité de la MTHFR. La chirurgie bariatrique, ici bien que seulement restrictive pure, s'est compliquée de carences vitaminiques multiples. C'est l'altération de l'état général pendant les 4 mois qui ont suivi la complication de la chirurgie bariatrique (perforation gastrique conduisant au retrait de l'anneau 2 mois après sa pose) qui a conduit à la situation de multiples carences vitaminiques, non dépistées du fait de l'absence de suivi nutritionnel spécifique. Les chirurgies bariatriques sont une cause d'hyperhomocystéinémie par carence nutritionnelle, principalement par carence en vitamines B1, B6, B9 et B12 [10,11] mais essentiellement dans les chirurgies mixtes par restriction et malabsorption (type gastrique bypass) et si l'apport vitaminique recommandé « à vie » après ce type de chirurgie n'est pas observé. Des complications graves notamment neurologiques ont été rapportées chez ces patients [12,13] ce qui souligne l'importance du suivi prolongé et coordonné après chirurgie bariatrique [14]. Il a été démontré que le taux d'homocystéine était plus élevé chez les patients pris en charge dans les services de réanimation [15]. L'explication est multifactorielle : sepsis, catabolisme majoré avec dénutrition, période postopératoire. Le contexte de sortie du service de réanimation pour cette patiente pourrait ainsi être un facteur aggravant.

Alors que les accidents vasculaires cérébraux font partie intégrante du tableau de l'homocystinurie classique et peuvent

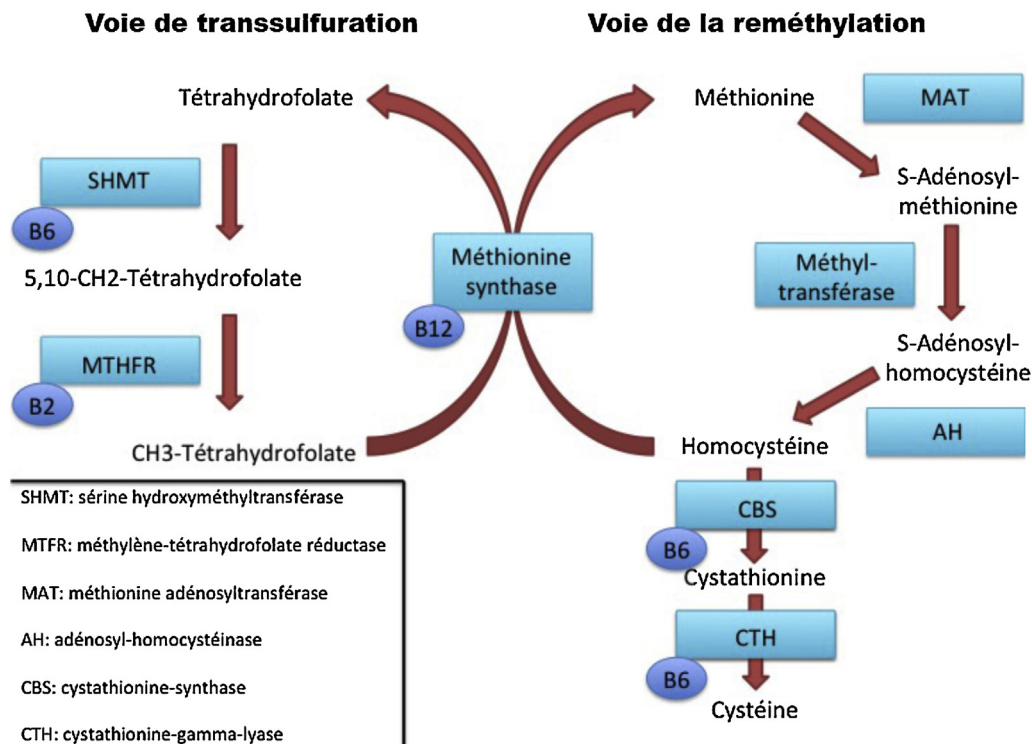


Fig. 1. Métabolisme de l'homocystéine.

être prévenus par une normalisation de l'homocystéinémie, l'association thrombose artérielle aiguë/hyperhomocystéinémie n'a été décrite que rarement dans la littérature [16–19] (Tableau 1) sans que la physiopathologie de cette association soit bien expliquée ; elle associerait prolifération des cellules musculaires lisses, stress oxydatif, déplétion du NO et recrutement des leucocytes [20] (Fig. 2). Pour la majorité de ces cas, l'atteinte est localisée à l'aorte et aux artères des membres inférieurs comme notre patiente. Seul

un patient a présenté une atteinte isolée de l'artère mésentérique supérieure.

Les taux décrits dans trois de ces quatre cas, comme chez notre patiente, sont nettement plus élevés que ceux mesurés lorsque l'hyperhomocystéinémie est associée à une majoration du risque cardiovasculaire. En effet, les taux dans ce cas sont aux alentours de 19 à 25 $\mu\text{mol/L}$ en moyenne [21], le taux étant proportionnel au nombre d'artères coronaires atteintes. De même, lors de

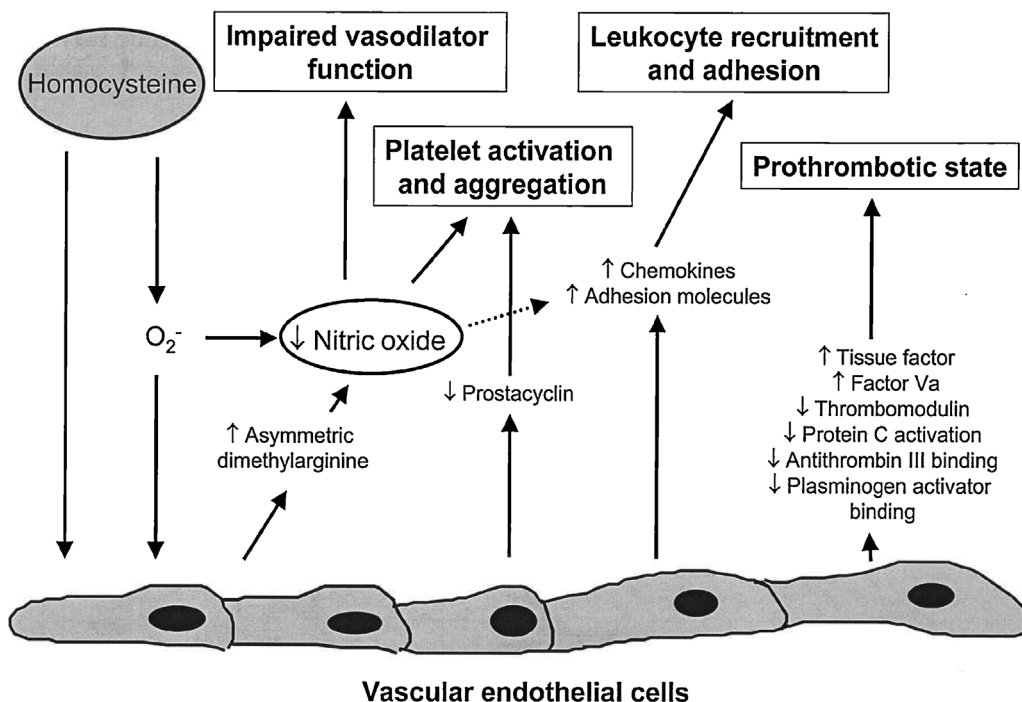


Fig. 2. Mécanismes supposés de la dysfonction endothéliale causée par l'hyperhomocystéinémie (d'après [20]).

Tableau 1

Présentation des cas de thrombose artérielle aiguë avec hyperhomocystéinémie.

Auteur, année [réf]	Site de la thrombose artérielle	Taux HC	Déficit PC	Déficit PS	Déficit AT	FV	FII	LA	aCL	Anti-β2GP1	B9
Gradman et al., 2001 [15]	Mésentérique supérieure	98,8 μmol/L	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	NR	NR
Tan et al., 2002 [14]	Fémorale commune	43,7 μmol/L	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	NR
Goette et al., 2006 [16]	Aorte, iliaques, trépied fémoral, embolie pulmonaire	173 μmol/L	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	1,6 μg/L
Page et al., 2005 [13]	Poplitée	18,3 μmol/L	(–)	(–)	(–)	He	(–)	(–)	(–)	(–)	NR
Observation rapportée	Aorte, poplitée	394 μmol/L	NR	NR	NR	NR	NR	(–)	(–)	(–)	< 1 μg/L

réf : référence ; HC : homocystéinémie ; PC : protéine C ; PS : protéine S ; AT : antithrombine ; FV : mutation du facteur V ; FII : mutation G20210A du gène de la prothrombine ; LA : anticoagulant lupique ; aCL : anticorps anticardiolipine ; He : hétérozygote ; (–) : négatif ; NR : non renseigné.

thromboses artérielles chroniques, les taux d'homocystéine sont beaucoup plus bas [22] et ne font que s'intégrer à un risque cardiovasculaire global : ils ne dépassent pas les 100 μmol/L et une majorité de patients ont un taux entre 14,2 et 25 μmol/L. Dans l'observation rapportée par Page et al. [16], le taux était dans le dernier intervalle correspondant à l'association aux événements chroniques plutôt qu'aigus. On peut supposer, dans le cas de notre patiente, comme dans ceux déjà référencés dans la littérature [17–19], que le taux nettement plus élevé d'homocystéine pourrait être responsable de l'événement thrombotique artériel aigu touchant des artères de gros calibres. La vitamine B9 n'a été dosée que dans l'observation rapportée par Goette et al. [19] où l'homocystéinémie dépassait les 100 μmol/L et elle était effondrée également.

Enfin, il faut souligner que la littérature n'a pas démontré que la correction de l'hyperhomocystéinémie diminuait le taux de récurrence d'événements thrombotiques [4,5] que ce soit les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, la mortalité cardiovasculaire, les thromboses de fistules artério-veineuses ou les thromboses veineuses. Les auteurs de cette revue et de cette méta-analyse s'accordent sur l'existence d'une association entre hyperhomocystéinémie et événement thrombotique sans causalité retrouvée.

4. Conclusion

La description de ce cas clinique est informative sur l'ensemble des étiologies et des mécanismes à évoquer devant la survenue d'événements thrombotiques artériels aigus. Le développement de la chirurgie bariatrique, quand elle n'est pas systématiquement associée à un suivi nutritionnel strict, peut amener à rencontrer des cas de thromboses vasculaires, en particulier artérielles aiguës ce qui doit conduire à intégrer dans ce contexte le dosage de l'homocystéine dans la stratégie diagnostique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775–81.
- [2] Di Minno MND, Tremoli E, Coppola A, Lupoli R, Di Minno G. Homocysteine and arterial thrombosis: challenge and opportunity. *Thromb Haemost* 2010;103:942–61.
- [3] Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:872–84.
- [4] Gatt A, Makris M. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44:70–6.
- [5] Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, Navaneethan SD, Ninomiya T, Nigwekar SU, et al. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3533.
- [6] Cravo M, Alcohool. methylenetetrahydrofolate 677C>T genotype, and low folate intake: concurrent causes for hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 2005;82:3–4.
- [7] Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999;19:217–46.
- [8] Veyrat-Durebex C, Blasco H, Crinier J, Vayne C, Emond P, Labarthe F, et al. Investigation of hyperhomocysteinemia. *Ann Biol Clin (Paris)* 2013;71: 517–25.
- [9] Wilcken B, Bamforth F, Li Z, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas worldwide. *J Med Genet* 2003;40:619–25.
- [10] Folope V, Coëffier M, Déchelotte P. [Nutritional deficiencies associated with bariatric surgery]. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:369–77.
- [11] Amaya García MJ, Vilchez López FJ, Campos Martín C, Sánchez Vera P, Pereira Cunill JL. [Micronutrients in bariatric surgery]. *Nutr Hosp* 2012;27:349–61.
- [12] Landais A, Saint-Georges G. [Wernicke's encephalopathy following sleeve gastrectomy for morbid obesity]. *Rev Med Interne* 2014;35:760–3.
- [13] Cerutti D, Guillaumin P, Schiffrin A, Rivière S, Carra C, Labauge P, et al. [Serious clinical manifestations of vitamin deficiency after a "sleeve" gastrectomy: role of psychogenic anorexia]. *Rev Med Interne* 2014;35:609–12.
- [14] Oppert JM. [Management of obesity: the issue of follow-up after bariatric surgery]. *Rev Med Interne* 2015;36:643–4.
- [15] Schindler K1, Zauner C, Buchmayer H, Födinger M, Wölfl G, Bieglmayer C, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000;28:991–5.
- [16] Page C, Rubin LE, Gusberg RJ, Dardik A. Arterial thrombosis associated with heterozygous factor V Leiden disorder, hyperhomocysteinemia, and peripheral arterial disease: importance of synergistic factors. *J Vasc Surg* 2005;42: 1014–8.
- [17] Tan Y-M, Chia KH. Acute thrombosis associated with hyperhomocysteinemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:279–80.
- [18] Gradman WS, Daniel J, Miller B, Haji-Aghaii M. Homocysteine-associated acute mesenteric artery occlusion treated with thrombectomy and bowel resection. *Ann Vasc Surg* 2001;15:247–50.
- [19] Goette A, Hammwöhner M, Dierkes J, Lachmuth J, Fröhlich JC, Klein H, et al. Aortic thrombus and pulmonary embolism in a patient with hyperhomocysteinemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:396–9 [quiz following 399].
- [20] Weiss N, Keller C, Hoffmann U, Loscalzo J. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2002;7:227–39.
- [21] Naghshtabrizi B, Shakerian F, Hajilooi M, Emami F. Plasma homocysteine level and its genotypes as a risk factor for coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3:276–9.
- [22] Jacob N, Cacoub P, Hausfater P, Tazi Z, Hamidou S, Godeau P, et al. Hyperhomocysteinemia and arterial or venous thrombosis. Retrospective study of 75 cases. *Presse Med* 2000;29:287–93.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Cas clinique des Printemps de la médecine interne

Aïe, aïe, aïe

*Abdominal pain, vomiting, diarrhea in a 36-year-old man*
 S. Mestrallet^{a,*}, D. Lebrun^a, L. Zucchini^b, P. Tales^b, Y. Benmerabet^a, L. Morel^a, J. Dutel^a,
 J.-M. Galempoix^a, C. Penalba^a, D. Boutboul^c
^a Service de médecine interne et maladies infectieuses, hôpital Manchester, 45, avenue de Manchester, BP 10900, 08011 Charleville-Mézières cedex, France^b Laboratoire de biologie médicale, hôpital Manchester, 45, avenue de Manchester, BP 10900, 08011 Charleville-Mézières cedex, France^c Service d'immunologie clinique, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France

I N F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 13 octobre 2016

Mots clés :

 Intoxication accidentelle
 Colchicine
 Colchique d'automne
 Allium ursinum

Keywords:

 Accidental poisoning
 Colchicine
 Colchicum autumnale
 Allium ursinum
1. L'observation

Un homme, d'origine slovène, âgé de 36 ans, était hospitalisé dans le service de maladies infectieuses du centre hospitalier de Charleville-Mézières, en mai 2015, pour un tableau digestif aigu. L'interrogatoire ne révélait pas d'antécédent particulier, ni d'allergie, sous réserve de la barrière linguistique et de l'absence d'interprète slovène. Il faisait de multiples allées et venues entre la Slovénie, l'Allemagne, l'Autriche et la France dans le cadre de sa profession de routier. Il était chasseur et aurait été récemment en forêt en Slovénie et dans la forêt de Haye près de Nancy.

L'histoire commençait 2 jours avant son hospitalisation, avec l'apparition de douleurs abdominales diffuses, de nausées, vomissements et de diarrhées profuses accompagnés de fièvre. À l'arrivée (j3), les paramètres suivants étaient notés : température : 36,8 °C, pression artérielle : 125/60 mm Hg, fréquence cardiaque : 100 battements/min. L'examen clinique retrouvait un abdomen douloureux dans son ensemble sans défense ni contracture, des troubles du transit à type de diarrhée cholériforme, ainsi que

des vomissements alimentaires. Le reste de l'examen était sans particularité. À noter un contact psychologique « étrange » peut être lié à la barrière linguistique quasi-totale.

La biologie à l'entrée était la suivante : leucocytes à 16 000/mm³ (neutrophiles 14 000/mm³, lymphocytes 1400/mm³, éosinophiles 160/mm³), hémoglobine 19 g/dL, hématocrite 56 %, plaquettes 226 000/mm³, créatininémie 119 μmol/L, ASAT 12 × N, ALAT 1 × N, PAL 351 UI/L, γ-GT 42 UI/L, lipasémie 56 UI/L, CRP 193 mg/L, fibrinogène 3,10 g/L, TP 51 %. Les hémocultures étaient stériles. La coproculture retrouvait un antigène *Clostridium difficile* positif avec une recherche des toxines A et B négative. La parasitologie des selles était négative. L'ECBU montrait : leucocytes 14 × 10³/mL, hématie 44 × 10³/mL et culture stérile. La protéinurie des 24 h était à 0,52 g. L'échographie abdominale, le scanner cérébral et abdomino-pelvien étaient sans particularité.

Le lendemain (j4), il présentait une dyspnée avec à l'auscultation pulmonaire quelques crépitations aux bases, une hémorragie sous-conjonctivale gauche, une diarrhée majeure persistante et des myalgies intenses empêchant la marche avec des chutes à répétition. Biologiquement on notait : leucocytes à 5200/mm³ (neutrophiles : 4200/mm³, lymphocytes : 700/mm³, éosinophiles : 100/mm³), hémoglobine : 16,8 g/dL, hématocrite 47 %, plaquettes 37 000/mm³. La recherche de schizocytes était négative. Les

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : smestrallet@ch-charleville-mezieres.fr (S. Mestrallet).

autres résultats montraient : natrémie : 127 mmol/L, créatininémie : 140 μ mol/L, ASAT : $13 \times N$, ALAT : $1 \times N$, PAL : 277 UI/L, γ -GT : 39 UI/L, CRP : 193 mg/L, fibrinogène : 6 g/L, TP : 61 %, créatine kinase : 5955 UI/L, LDH : 2596 UI/L, triglycérides : 9,4 g/L, ferritinémie : 128 723 ng/mL.

À j5, alors que l'état clinique était inchangé, il était noté l'apparition d'une bicytopénie (leucocytes : 560/mm³, hémoglobine : 12,9 g/dL, plaquettes : 10 000/mm³). Une ponction sternale retrouvait une moelle pauvre, caractérisée par un hiatus de maturation des lignées myéloïdes et par la présence de très nombreux macrophages activés, aspect compatible avec un syndrome d'activation macrophagique.

À j8, le patient s'arrachait les cheveux à en devenir chauve, alors qu'il mentionnait une régression de la diarrhée, des douleurs abdominales et musculaires. Sur le plan biologique était noté : leucocytes à 20 800/mm³ (neutrophiles : 7200/mm³, lymphocytes : 7864/mm³, éosinophiles : 0/mm³), hémoglobine : 14,7 g/dL, plaquettes : 39 000/mm³, ASAT : $1,5 \times N$, ALAT : $1 \times N$, créatine kinase : 178 UI/L. Un élément anamnestique confirmé par un examen biologique simple permettait de faire le diagnostic.

2. L'avis de l'expert consultant

David Boutboul, service d'immunologie clinique, hôpital Saint-Louis, Paris.

2.1. Synthèse de l'observation

La problématique posée par le présent cas clinique est celle d'une pathologie de début très brutal touchant un adulte jeune, de sexe masculin, ne présentant aucun antécédent, voyageant régulièrement dans l'Est de l'Europe et pratiquant la chasse. Cette pathologie évolue favorablement en sept jours, sans traitement spécifique et est responsable d'une défaillance multi-viscérale avec symptômes cliniques de chronologie particulière comprenant :

- des troubles digestifs précoces avec diarrhée non glairo-sanglante au premier plan ;
- secondairement, une atteinte respiratoire à type de dyspnée avec un examen physique, pauvre ainsi qu'une atteinte musculaire douloureuse et déficitaire avec rhabdomyolyse ;
- enfin, une alopecie à partir du huitième jour.

Il s'agit d'une affection inflammatoire (CRP : 193 mg/L) même si l'apyrexie est notée à partir du troisième jour, de manière spontanée.

Les symptômes biologiques suivent également une chronologie particulière :

- hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles initiale associée à une insuffisance rénale avec sédiment urinaire anormal, hépatite cholestatique (l'augmentation des ASAT sans ALAT étant plutôt secondaire à la rhabdomyolyse) et troubles de la coagulation (diminution du TP et consommation du fibrinogène, plutôt en faveur d'une coagulopathie, étant donné l'atteinte hépatique cytolitique modeste) ;
- évolution vers une bicytopénie composée d'une leucopénie et d'une thrombocytopénie centrales, avec moelle pauvre et signes indirects de syndrome d'activation macrophagique (SAM), quasi-guérison biologique à j7.

Il n'y a pas de documentation microbiologique en dehors de la présence d'un *C. difficile* non toxigène, n'ayant donc pas de rôle dans les symptômes digestifs présentés par le patient. Les

données radiologiques sont normales, avec notamment l'absence d'anomalies du parenchyme pulmonaire ou de syndrome tumoral.

2.2. Hypothèses diagnostiques

Il s'agit donc d'une pathologie inflammatoire aiguë avec atteinte multi-systémique—notamment digestive et musculaire—chez un adulte jeune.

Les diagnostics théoriques pouvant être discutés dans ce contexte sont :

- une pathologie infectieuse [1], en prenant en compte l'origine géographique, l'exposition professionnelle et récréationnelle : bactérienne : leptospirose (exposition du chasseur, syndrome hépatorénal, atteinte conjonctivale, rhabdomyolyse, hyponatrémie), fièvre typhoïde (plusieurs cas rapportés en Slovénie, atteinte musculaire, hémophagocytose et alopecie possibles [2]), infections à *Rickettsia conorii* et *Coxiella burnetii* (cas rapportés en zones rurales de Slovénie mais pas d'atteinte cutanée, atteinte digestive au premier plan ici et pas d'augmentation des ALAT) ;
- parasitaire : trichinose (atteinte musculaire, pas d'hyperéosinophilie, cytopénies non décrites), primo-infection toxoplasmique sévère (touchant quasi-exclusivement le sujet immunodéprimé, atteinte musculaire fréquente, présentation hémophagocytaire), leishmaniose viscérale (mais absence d'organomégalie) ;
- virale : virus « communautaires » (influenza, para-influenza, adénovirus, etc. mais troubles digestifs au premier plan, peu ou pas d'atteinte respiratoire, cytopénies possibles avec ou sans hémophagocytose), hantaviruses (variant rénal rencontré en Europe de l'Est, coagulopathie possible mais évolution sur plusieurs semaines), *tick-borne encephalitis virus* ou TBEV (exposition géographique, atteinte neurologique au premier plan, peu ou pas de signe extra-neurologique) ;
- un premier épisode d'une pathologie de type vascularite (fréquence de l'atteinte musculaire, atteinte digestive habituellement ischémique, pas de cytopénie) ou connectivite (absence d'atteinte cutanéomuqueuse ou articulaire, CRP élevée sans sérite), une maladie de Still de l'adulte (atteinte musculaire, hémophagocytose classique, absence de pharyngite, d'atteinte cutanée) ;
- une pathologie toxique médicamenteuse (dont DRESS) ou environnementale ;
- une thyrotoxicose (atteinte musculaire, diarrhée, augmentation de l'hématocrite, neutropénie, thrombopénie immunologique [3]).

Néanmoins, l'évolution spontanément favorable sur un intervalle court (7 jours) exclut une pathologie infectieuse bactérienne ou parasitaire, une maladie de système et une endocrinopathie. Les deux possibilités diagnostiques à ce stade sont donc, une virose d'évolution courte compliquée d'un SAM ou une intoxication. La présence d'un authentique SAM est discutée car l'absence de fièvre (habituellement présente dans 96 à 98 % des cas selon les séries), d'anémie, d'organomégalie [4] rend ce diagnostic moins probable (score de probabilité de SAM [5] ou HScore à 192 correspondant à une probabilité de 82 %). Des images médullaires d'hémophagocytose peuvent néanmoins être rencontrées au cours de polytransfusion, de pathologies infectieuses, d'hémopathies myéloïdes ou de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse (spécificité : 60 %) [6].

2.3. Conclusion

Au total, l'ensemble des données converge vers une pathologie toxique, difficile à diagnostiquer du fait d'un interrogatoire quasi-impossible. Ceci est renforcé par les données du myélogramme

montrant, en dehors des images d'hémophagocytose, une moelle pauvre avec aspect de blocage granuleux. Un des éléments singuliers de l'observation est l'apparition d'une alopecie au septième jour d'évolution. L'association de ce symptôme à une atteinte digestive et hématologique mime l'effet d'agents cytotoxiques utilisés en oncologie. L'autre élément particulier se trouve dans le titre et le corps du cas clinique signalant un potentiel rôle de l'ail (« aïe », « forêt de Haye ») dans les symptômes présentés par le patient. La proximité phénotypique de l'ail sauvage et de la colchique (ou safran des prés) [7] indique qu'il s'agit probablement d'une intoxication accidentelle à la colchicine (méprise pour de l'ail sauvage), dont les symptômes séquentiels correspondent aux données de la littérature [8]. Le diagnostic sera confirmé par le dosage sanguin et urinaire de colchicine.

3. La démarche diagnostique des auteurs

Initialement devant un tableau clinico-biologique évocateur, soit d'une entérocolite sévère ou d'une légionellose, une antibiothérapie par céfotaxime et lévofloxacine était mise en route. L'interrogatoire quasi-impossible apportait simplement la notion de promenade dans la forêt de Haye et en Slovénie les jours précédents l'hospitalisation. À j4, il était noté l'apparition sur le plan clinique de myalgies intenses et sur le plan biologique d'une thrombocytopénie, d'une rhabdomyolyse et d'une hématurie microscopique. Tous ces éléments orientaient vers une fièvre hémorragique avec syndrome rénal, une leptospirose ou une fièvre hémorragique Crimée-Congo, diagnostics qui étaient infirmés par la suite avec les résultats sérologiques.

À j5, devant la majoration des cytopénies et la découverte d'une hypertriglycémie associée à une hyperferritinémie majeure, une ponction sternale était réalisée en urgence retrouvant de nombreux macrophages activés. Un syndrome d'activation macrophagique secondaire à une pathologie infectieuse (leptospirose ?) était alors suspecté. Trois bolus de 1 g de méthylprednisolone et 4 perfusions de 0,5 g/kg/j d'immunoglobulines étaient réalisés. À j8, le patient présentait une alopecie brutale et massive. Son employeur contactait alors le service et délivrait une information importante que lui avait fournie la sœur du patient, médecin en Slovénie. Le patient avait l'habitude de cueillir et consommer des plantes dans les bois. Lorsqu'il était dans la forêt de Haye, il aurait consommé, par mégarde, une plante très voisine de l'*Allium ursinum* (ail des ours) à savoir le *Colchicum autumnale* (colchique d'automne), cette dernière contenant un alcaloïde appelé colchicine. Le patient avait donc présenté une intoxication à la colchicine. Le dosage de la colchicine, réalisé 10 jours après l'intoxication, était en zone thérapeutique à 0,30 µg/L (0,3–3 µg/L).

4. Discussion

L'ail sauvage et plantes apparentées sont de plus en plus recherchés par les amateurs de produits naturels. Ils peuvent être confondus avec d'autres plantes et provoquer des intoxications

potentiellement mortelles [9]. Le colchique d'automne contient un alcaloïde appelé colchicine. Elle désorganise le cytosquelette en se liant à la tubuline, ce qui inhibe la polymérisation des principaux constituants des microtubules [10]. L'intoxication aiguë à la colchicine est rare mais potentiellement grave. Elle est responsable d'une atteinte multi-viscérale avec défaillance cardiaque, respiratoire, hépatique, neurologique et hématologique. La phase précoce est caractérisée par des symptômes gastro-intestinaux et des déséquilibres électrolytiques. La deuxième phase est atteinte après 24–72 heures, avec une hypoplasie médullaire, une insuffisance rénale oligurique, une arythmie et une détresse respiratoire. Une paralysie neuromusculaire, des myopathies et des rhabdomyolyses sont décrites [11,12]. La phase tardive consiste en une alopecie transitoire et une leucocytose rebond. Le traitement est purement symptomatique en l'absence d'antidote efficace [13,14]. L'atteinte médullaire, décrite sur le myélogramme, était liée à un afflux de macrophage venus phagocyter les précurseurs médullaires en apoptose du fait de la toxicité de la colchicine sur la tubuline.

En résumé, devant un tableau inexpliqué de gastro-entérocolite après ingestion de plantes sauvages, en particulier lorsque l'ail sauvage est mentionné, il convient d'évoquer une ingestion de colchique d'automne.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th Elsevier; 2015.
- [2] Haefeli WE, Ott R, Bircher AJ, Burnens AP. Hair loss following typhoid fever: a forgotten phenomenon. Clin Infect Dis 1995;20:723–4.
- [3] Ford HC, Carter JM. The haematology of hyperthyroidism: abnormalities of erythrocytes, leucocytes, thrombocytes and haemostasis. Postgrad Med J 1988;64:735–42.
- [4] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol 2014;66:2613–20.
- [5] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet 2014;383:1503–16 [Erratum in: Lancet. 2014;383:1464].
- [6] Goel S, Polski JM, Imran H. Sensitivity and specificity of bone marrow hemophagocytosis in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Ann Clin Lab Sci 2012;42:21–5.
- [7] Mendoza E. Sin noticias de Gurb: Guía de lectura. Seix Barral 2014.
- [8] Megarbane B. Intoxication aiguë par la colchicine. Encyclopédie Orphanet 2003.
- [9] Galland-Decker C, Charmoy A, Jolliet P, Spertini O, Hugli O, Pantet O. Progressive organ failure after ingestion of wild garlic juice. J Emerg Med 2016;50:55–60.
- [10] Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. Joint Bone Spine 2006;73:672–8.
- [11] Babu YPR, Manjunath S, Bakkannavar SM, Acharya J, Kumar GNP. Colchicine poisoning: a case report and review of literature. Med Sci Law 2012;52:205–6.
- [12] Brvar M, Ploj T, Kozelj G, Mozina M, Noc M, Bunc M. Case report: fatal poisoning with colchicum autumnale. Crit Care 2004;8:R56–9.
- [13] Wasserscheid K, Backendorf A, Michna D, Mallmann R, Hoffmann B. Long-term outcome after suicidal colchicine intoxication in a 14-year-old girl: case report and review of literature. Pediatr Emerg Care 2013;29:89–92.
- [14] Wolf A, Oliver M, Nau A, Boulliat C, Puidupin A, Peytel E, et al. À propos d'une intoxication létale à la colchicine. Ann Biol Clin (Paris) 2009;67:581–5.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Image

Des lésions cutanées atypiques

Atypical skin lesions


 F. Mechid^{a,*}, F. Hanni^a, E.H. Ali^a, C. Ben Mohand^b, J. Sibilia^c, C. Dahou^a
^a Service de rhumatologie, CHU Lamine Debaghine, boulevard Saïd Taouti, Bab El Oued, 16000 Alger, Algérie

^b Service de dermatologie, CHU Lamine Debaghine, boulevard Saïd Taouti, Bab El Oued, 16000 Alger, Algérie

^c Service de rhumatologie, hôpital de Haute-pierre, CHU de Strasbourg, avenue Molière, BP 49, 67098 Strasbourg cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 19 juillet 2016

Mots clés :

 Erythema gyratum repens
 Lupus érythémateux systémique
 Vasculite leucocytoclasique
 Vascularite urticarienne

Keywords:

 Erythema gyratum repens
 Systemic lupus erythematosus
 Leukocytoclastic vasculitis
 Urticarial vasculitis

1. L'histoire

Une femme, âgée de 47 ans, hypertendue traitée par nifedipine, était suivie depuis 2008 pour un lupus érythémateux systémique (LES), avec arthrites et glomérulonéphrite classe IV traités par prednisone, hydroxychloroquine et mycophénolate mofétil. Elle présentait depuis 2009 des poussées de vasculite urticarienne récidivant à intervalles plus ou moins réguliers de 3 semaines, constituées d'éléments annulaires œdémateux, fixes, à centre clair, quelquefois ponctués d'une papule érythémateuse, siégeant aux quatre membres, avec angioœdème prédominant à la face. Un épisode de lésions urticariennes était survenu en mars 2012 avec asthénie profonde, fait de bandes annulaires érythémato-papuleuses non prurigineuses, à disposition concentrique en vagues rapidement extensives, sans composante squameuse, prédominant aux membres inférieurs (Fig. 1). Ces lésions avaient régressé après 3 semaines de façon centrifuge laissant place à des lésions purpuriques pour disparaître sans laisser de cicatrices ou de pigmentation résiduelle. Biologiquement, la VS était à 60 mm à la première heure, la CRP à 24 mg/L, les

anticorps antinucléaires étaient positifs d'aspect moucheté au 1/1000 ($N < 1/80$), sans anticorps anti-ADN natif, avec présence d'anticorps anti-Sm et anti-RNP. La fraction CH50 du complément était $< 10 \%$ ($N : 80-120$), les anti-C1q étaient augmentés à 121 UR/mL ($N < 20$), le C3 était diminué à 0,56 g/L ($N : 0,9-1,8$), et le C4 était diminué à 0,099 g/L ($N : 0,1-0,4$).

2. Le diagnostic

Une vasculite urticarienne sous forme d'*erythema gyratum repens-like*.

3. Les commentaires

L'étude histopathologique des lésions était en faveur d'une vasculite leucocytoclasique (VLC). Devant la persistance des poussées de vasculite urticarienne et l'aggravation de l'atteinte rénale, une perfusion de rituximab a été suivie d'un choc anaphylactoïde à la 15^e minute. Le traitement par prednisone, 10 mg/j, et hydroxychloroquine était maintenu.

La vasculite urticarienne différente de l'urticaire [1] se voit dans 4 à 13 % des lupus érythémateux systémiques [2] et revêt plusieurs aspects cliniques. L'*erythema gyratum repens* (EGR) est une dermatose rare de pathogénie mal élucidée qui est associée à un

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fairouza33@gmail.com (F. Mechid).



Fig. 1. Bandes annulaires érythémato-papuleuses non prurigineuses, à disposition concentrique en vagues rapidement extensives.

cancer dans plus de 80 % des cas [3,4]. Le traitement de la néoplasie sous-jacente aboutit généralement à la régression de l'EGR. L'éventualité d'un syndrome paranéoplasique à l'origine de cette éruption EGR-like avait été évoquée chez la patiente rapportée mais les explorations à la recherche d'un cancer étaient négatives. De rares cas d'EGR associés à un lupus [5–7], un CREST syndrome, un syndrome de Sjögren, une tuberculose pulmonaire, un psoriasis, une dermatose bulleuse, une grossesse ont été décrits, et même également chez des sujets sains [8]. Le diagnostic d'EGR est clinique, et évoqué devant un érythème figuré constitué de lésions annulaires érythémateuses généralement prurigineuses, disposées en bandes concentriques, serpiginieuses, bordées par une fine collerette desquamative, et siégeant préférentiellement sur le tronc, la racine des membres, épargnant habituellement la face et les extrémités [4–9]. L'étude histologique de l'EGR est aspécifique avec hyperkératose légère à modérée, parfois une spongieuse et parakératose, et un infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire du derme superficiel sans vasculite. Des similitudes existent entre les lésions dermatologiques du lupus érythémateux subaigu (LESA) et de l'EGR, portant sur l'aspect papulo-annulaire à bordure

squameuse. L'absence de squames et la disposition caractéristiques des lésions dans notre observation nous a permis facilement d'écarter le diagnostic du LESA. De même, les lésions de notre patiente ne correspondaient pas à celle de l'EGR. En effet au cours de l'EGR les squames sont habituellement voire constamment notées et l'histologie ne retrouve pas de lésions de vasculite leucocytoclastique. Néanmoins la disposition particulière des bandes annulaires rappelant celle d'un EGR a conduit à la dénomination de vasculite urticarienne avec éruption EGR-like. D'autres épisodes d'EGR-like sont survenus chez la patiente, leur évolution a été écourtée par l'augmentation de la dose de prednisone. Dans la littérature deux cas de vasculite leucocytoclastique se présentant comme une éruption EGR-like au cours d'un lupus [7–10] et 2 cas de vasculite urticarienne avec éruption EGR-like isolée [11,12] ont été rapportés.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Soria A, Francès C. Urticaires : diagnostic, prise en charge et traitement. *Rev Med Interne* 2014;35:586–94.
- [2] Francès C. Manifestations cutanées des lupus érythémateux. *EMC Dermatologie* Paris: Elsevier Masson SAS; 2008 [98–495–A–10].
- [3] Stone SP. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2005;23:301–6.
- [4] Kurzrock R, Cohen P. Erythema gyratum repens. *JAMA* 1995;273:594.
- [5] Hochedez P, Vasseur E, Staroz F, Morelon S, Roudier Pujol C, et al. Lupus subaigu gyratus repens. *Ann Dermatol Venerol* 2001;28:244–6.
- [6] Kreft B. Lupus erythematosus gyratus repens. *Eur J Dermatol* 2007;17:79–82.
- [7] Martinez C, Dieval C, Raffray L, Duffau P, Mercie P, Longy-Boursier M. Erythema gyratum repens-like lors d'une poussée lupique. *Rev Med Interne* 2012;33(Suppl. 2):A99–100.
- [8] Rongioletti F, Fausti V, Parodi A. Erythema gyratum repens is not an obligate paraneoplastic disease: a systematic review of the literature and personal experience. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2014;28:112–5.
- [9] Eubanks LE, McBurney E, Reed R. Erythema gyratum repens. *Am J Med Sci* 2001;321:302–5.
- [10] Piqué E, Palacios S, Santana Z. Leucocytoclastic vasculitis presenting as an erythema gyratum repens-like eruption on a patient with systemic lupus erythematosus. *J Acad Dermatol* 2002;47:S254–6.
- [11] Noda S, Takekoshi T, Tamaki Z, Asano Y, Sugaya M, Sato S. Urticarial vasculitis presenting as erythema gyratum repens-like eruption. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011;25:493–5.
- [12] Dermitsu T, Sasaki K, Lida E, Azuma R, Umemoto N, Kakurai M, et al. Urticarial vasculitis presenting as erythema gyratum repens-like eruption. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009;23:215–7.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Image

Des calcifications diffuses



Diffuse calcifications

 S. Esseghaier^{a,*}, S. Moueddeb^a, M.V. Toinsi^a, F. Daoued^b, F. Boussema^b, M.H. Daghfous^a
^a Service de radiologie, hôpital Habib Thameur de Tunis, faculté de médecine de Tunis, université de Tunis El Manar, 1008 Montfleury, Tunisie

^b Service de médecine interne, hôpital Habib Thameur de Tunis, faculté de médecine de Tunis, université de Tunis El Manar, 1008 Montfleury, Tunisie

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 2 novembre 2016

Mots clés :

Calcinose

Dermatomyosite

Keywords:

Calcinosis

Dermatomyositis

1. L'histoire

Une femme, âgée de 22 ans, était suivie depuis cinq ans pour une dermatomyosite avec une atteinte musculaire et cutanée typique répondant aux critères de Bohan et Peter. Elle avait été traitée par corticoïdes puis méthotrexate. Deux ans après le début de la maladie, elle développait des indurations sous-cutanées, diffuses des membres et du tronc, évoluant par poussées itératives et non améliorées par colchicine et inhibiteur calcique (diltiazem). Le bilan phosphocalcique était sans anomalie. Un amaigrissement récent faisait réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche d'une néoplasie associée (Fig. 1 et 2).

2. Le diagnostic

Une calcinose universelle diffuse compliquant une dermatomyosite.

3. Les commentaires

La calcinose universelle, encore appelée calcinose interstitielle diffuse ou généralisée est une complication sévère et

potentiellement invalidante des connectivites. Elle se rencontre le plus souvent au cours de la sclérodermie, moins fréquemment au cours de la dermatomyosite et du lupus érythémateux disséminé. Au cours des dermatomyosites, elle complique plus volontiers les formes juvéniles (44 à 70 % des patients) que les formes adultes (20 % des patients) [1].

La calcinose associée aux connectivites est une calcinose dite dystrophique. Il s'agit de dépôts de sels calciques au niveau de tissus anormaux qui peuvent siéger au niveau des tissus sous-cutanés, des muscles, des tendons, des articulations, des bourses et des capsules articulaires. Sa physiopathologie reste encore mal élucidée. Elle survient indépendamment de toutes anomalies du métabolisme phosphocalcique et semble plutôt liée à des phénomènes inflammatoires locaux. La présence de macrophages et de cytokines pro-inflammatoires observés au sein des calcifications, conforte cette hypothèse. Il a également été suggéré que le relargage de calcium par les mitochondries des cellules musculaires, lésées par la myopathie, pourrait être incriminé [2]. Le diagnostic est clinique, révélé par des indurations des tissus mous pouvant être douloureuses, invalidantes, ulcérées et même surinfectées. L'imagerie n'est pas systématique. Les radiographies standards, voire le scanner, sont utiles pour le bilan d'extension et la cartographie des calcifications, pour le suivi de la réponse au traitement ou en préopératoire en cas de calcinose invalidante.

Le diagnostic différentiel se discute avec les autres causes de calcifications diffuses des tissus mous [2,3] :

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sonia.ouali@planet.tn (S. Esseghaier).

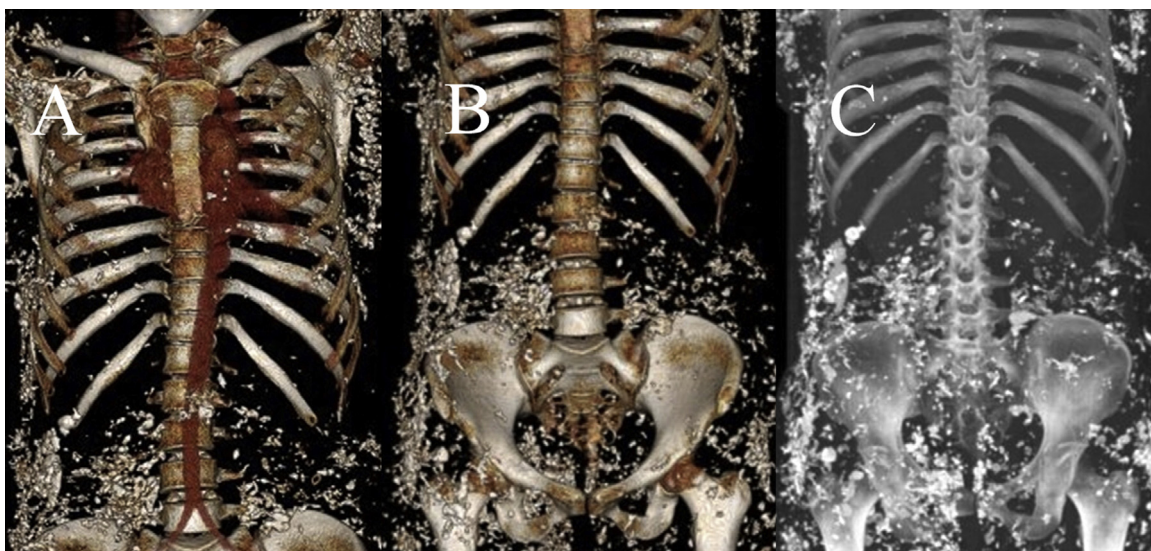


Fig. 1. Scanner thoraco-abdominal en vues antérieures de reconstructions en mode 3D volume rendering (VR) (A, B) et maximum intensity projection (MIP) (C) : calcifications nodulaires diffuses des tissus mous du tronc et des racines des membres.

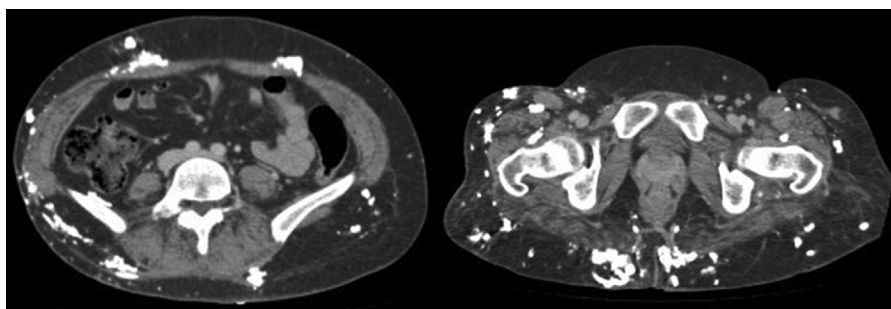


Fig. 2. Scanner en coupes axiales à hauteur du bassin : calcifications nodulaires diffuses des tissus mous sous-cutanés, intramusculaires et au niveau des fascias du tronc.

- la calcinose métastatique associée à des pathologies telles que l'hypervitaminose D, l'hyperparathyroïdie, l'insuffisance rénale, la sarcoïdose, le syndrome des buveurs de lait et quelques néoplasies, est caractérisée par une élévation de la calcémie et/ou de la phosphatémie ;
- la calcinose tumorale idiopathique observée chez des sujets sains, en l'absence de toutes anomalies du bilan phosphocalcique et sur des tissus sains ;
- la calcinose iatrogène décrite chez les patients sous calcium intraveineux ou sous héparine calcique.

Aucun traitement médicamenteux de référence n'est validé à ce jour et les résultats sont souvent décevants. Parmi les traitements utilisés, la colchicine, les inhibiteurs calciques, la minocycline, le thiosulfate de sodium, les hydroxydes d'aluminium, les immunoglobulines intraveineuses, la warfarine, les bisphosphonates et les agents anti-TNF alpha [4–6]. Des injections intra-lésionnelles de corticoïdes ou la lithotritie extracorporelle ont aussi été rapportées dans la littérature [2]. Le traitement

chirurgical est indiqué dans les calcinose invalidantes ou compliquées [4].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Gutierrez A, Wetter D. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue disease. *Dermatol Ther* 2012;25:195–206.
- [2] Fabreguet J, Saurat JH, Rizzoli R, Ferrari S. Calcinose cutanée associée aux connectivites. *Rev Med Suisse* 2015;11:668–72.
- [3] Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:805–12.
- [4] Weinert S, Callen JP. Calcinosis cutis complicating adult-onset dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2004;140:365–6.
- [5] Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, Davis MD. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease. The Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996–2009. *Arch Dermatol* 2012;148:455–62.
- [6] Bienvenu B. Traitement des calcinose sous-cutanées des connectivites. *Rev Med Interne* 2014;35:444–52.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Littérature commentée

Littérature commentée décembre 2016

A. Mekinian

Service de médecine interne, hôpital Saint-Antoine (AP-HP), 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

Efficacité et tolérance du tocilizumab sous-cutané chez les patients avec une sclérodémie systémique : essai randomisé de phase 2

Khanna D, Denton CP, Jähreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al.

Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): A phase 2, randomised, controlled trial.

Lancet 2016;387:2630–40.

Contexte

Le tocilizumab (anti-IL-6R) pourrait avoir une efficacité sur l'atteinte articulaire au cours de la sclérodémie systémique (SSc). L'indication dans l'atteinte cutanée reste controversée : inefficace une étude de 2013 portant sur 15 patients, mais efficace dans 2 autres petites séries (5 patients), avec guérison associée d'ulcères digitaux pour 2 patients. Les réserves d'efficacité se portent aussi sur l'atteinte pulmonaire et intestinale. Pour la fibrose pulmonaire, il n'est pas objectivé d'amélioration tant sur l'imagerie TDM, que sur la DLCO. Pour l'atteinte intestinale, le tocilizumab semble même être responsable d'une aggravation des symptômes.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude multicentrique en double insu versus placebo portant sur 87 SSc progressive évoluant depuis moins de 5 ans à dater dès 1^{er} signes hors syndrome de Raynaud. La posologie de tocilizumab était de 162 mg/semaine administré par voie sous-cutanée.

Objectif principal

Evaluer l'efficacité du tocilizumab sur l'atteinte cutanée avec calcul du score de Rodnan à l'inclusion et à 24 semaines.

Résultats

Le tocilizumab n'a pas permis d'amélioration significative sur la sclérose cutanée avec une baisse du Rodnan de $-3,92$ versus $-1,22$ dans le groupe placebo ($p=0,09$). De même, il n'est pas rapporté de guérison plus importante dans le groupe tocilizumab pour les ulcères digitaux (UD) présent chez 25 % des patients.

Au plan pulmonaire, si les auteurs rapportent une proportion significativement moindre de patients présentant une capacité vitale forcée (CVF) inférieure à celle de l'inclusion à 24 semaines, les

données à 48 semaines sont superposables dans les deux groupes avec respectivement 3/30 et 7/31 patients présentant une aggravation $> 10\%$. La cinétique de la DLCO était la même dans les deux groupes.

Au plan articulaire, présent chez près de la moitié des patients, l'amélioration est très modeste. Au plan digestif, il n'est en revanche pas noté d'aggravation sous tocilizumab.

Enfin, concernant la tolérance, un nombre significativement plus important d'événements indésirables graves infectieux a été observé dans le groupe tocilizumab (6 à 24 semaines dont une infection d'UD) comparativement au groupe placebo (1 à 24 semaines).

Commentaires

Les données de cette étude sont décevantes quant à l'efficacité du tocilizumab sur la sclérose cutanée. Si sa tolérance au plan digestif a été correcte, les conséquences infectieuses doivent faire reconsidérer son indication dans la SSc.

Au final, même si au plan physiopathologique le tocilizumab semblait prometteur, il n'est pas à retenir comme une thérapeutique de 1^{re} ligne dans la sclérose cutanée, et ce, d'autant plus que son effet n'est que suspensif comme pour la majorité des biothérapies. À noter que 25 % des patients du groupe placebo objectivent une amélioration du score de Rodnan de plus de 20 % ou de plus de 4 unités, traduisant toutes les difficultés à interpréter les variations des paramètres cutanés ou pulmonaire au cours de la SSc.

Salim Trad

Adalimumab chez les patients avec une uvéite non-infectieuse

Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al.

Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis.

N Engl J Med 2016;375:932–43.

La prise en charge des uvéites comporte la corticothérapie avec les effets secondaires bien connus, ainsi que dans certains cas la corticodépendance. De petites séries rétrospectives ont rapporté l'efficacité éventuelle des antagonistes de TNF- α pour les uvéites réfractaires et/ou corticodépendantes. L'objectif de cet essai multicentrique international est de démontrer l'effet d'épargne cortisonique de l'adalimumab dans les uvéites non-infectieuses.

Adresse e-mail : arsene.mekinian@aphp.fr

Patients et méthodes

Étude multicentrique internationale dans 13 pays entre août 2010 et août 2014. Les patients avec une uvéite active non-infectieuse (intermédiaire et/ou postérieure ou panuvéite) malgré la prednisone (10–60 mg/jour) depuis au moins 2 mois étaient inclus. Les patients étaient randomisés 1:1 dans le groupe adalimumab ou placebo, avec une dose de 80 mg d'adalimumab dans le groupe « adalimumab » suivi de 40 mg tous les 15 jours. La corticothérapie était à 60 mg/jour au début de l'essai avec une diminution progressive et arrêt à 15 semaines. L'objectif primaire était la fréquence d'échec du traitement à la semaine 6 ou après 6 semaines, défini comme la présence de nouvelles lésions oculaires inflammatoires, l'aggravation de la vision, l'absence d'amélioration du grade d'atteinte de la chambre antérieure.

Résultats

Parmi 223 patients inclus, 217 étaient inclus dans l'analyse en intention de traiter avec 110 dans le groupe « adalimumab » et 107 dans le groupe placebo. L'âge, le sexe et la durée d'exposition aux corticoïdes étaient similaires entre les deux groupes. La probabilité d'un échec de traitement était significativement moins importante dans le groupe « adalimumab » que le placebo, avec un HR à 0,50 (IC95 % : 0,36–0,70) ($p < 0,001$). L'analyse selon le type

d'atteinte oculaire a montré que l'efficacité de l'adalimumab était plus importante que le placebo en cas d'uvéite idiopathique (HR : 0,50 ; IC95 % : 0,31–0,80 ; $p = 0,003$), mais pas pour la rétinopathie de Birdshot (HR : 0,49 ; IC95 % : 0,21–1,14 ; $p = 0,09$).

L'incidence des effets secondaires était de 971,7 pour 100 personnes/an dans le groupe « placebo » (430 événements) versus 1052,4/100 personnes/an dans le groupe « adalimumab » (657 événements). Les effets secondaires graves étaient plus fréquents sous adalimumab (28,8/100 personnes/an versus 13,6).

Commentaires

Les résultats de cet essai confortent l'efficacité de l'adalimumab dans les uvéites non-infectieuses actives, et rejoignent les données antérieures, avec une tolérance habituelle sous biothérapie et pas d'effets secondaires particuliers dans ce cadre spécifique. Néanmoins du fait habituellement du caractère suspensif des biothérapies, l'impact de l'adalimumab et la prévention des rechutes à long terme reste à démontrer.

Arsène Mékinian

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.