

Vol. 21 - 2015

N°4

mt

médecine thérapeutique



volume 21 - numéro 4 - juillet-août 2015 - pages 261-332

Incontournables de l'EHA 2015

Traitement du myélome multiple

Syndrome d'apnées obstructives
du sommeil

Hypertension artérielle pulmonaire

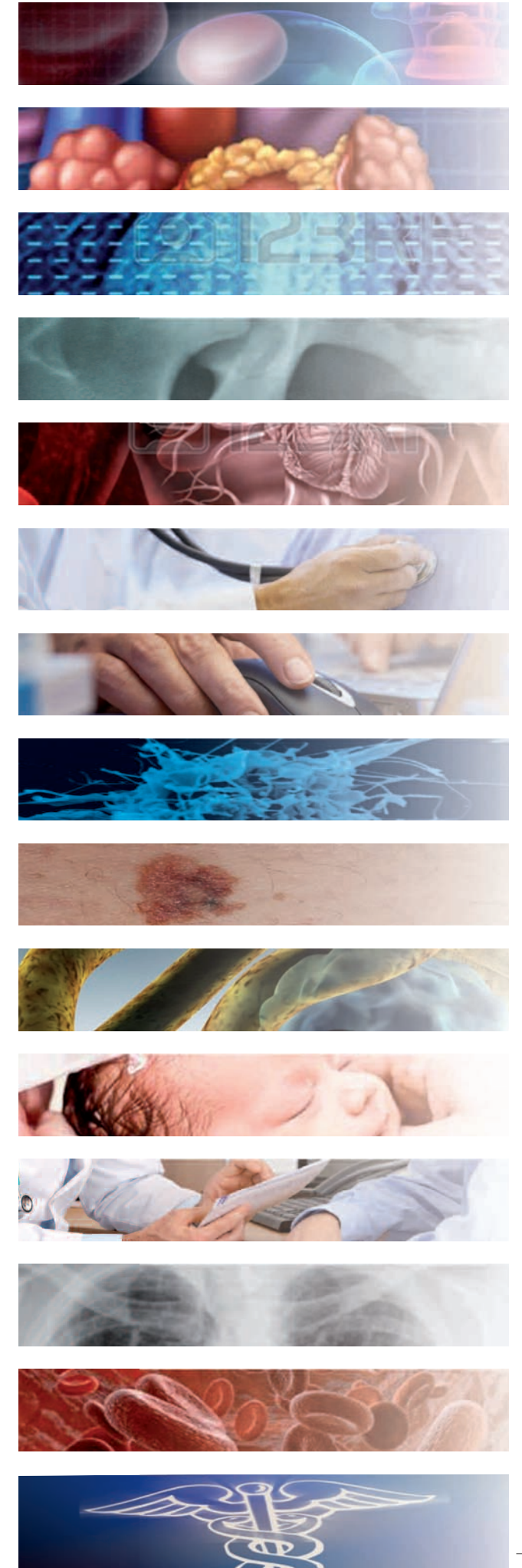
Hépatite virale C

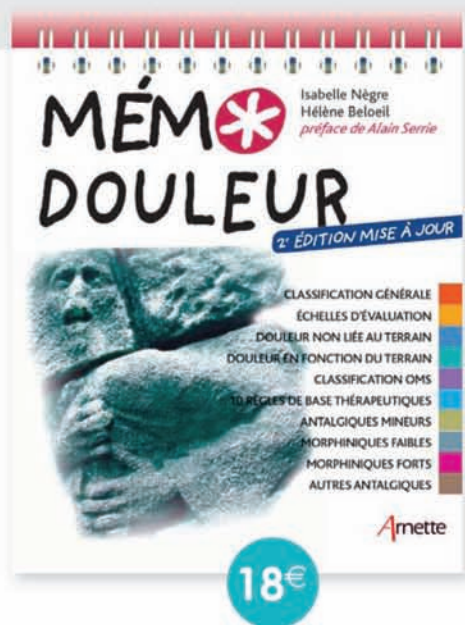
Hyperferritinémie

Stéthoscopes électroniques



ISSN N° 1264 - 6520





- Juillet 2015
- 11 x 14 cm / 104 pages
- Reliure à spirale
- ISBN : 978-2-7184-1380-8
- Collection Mémo

Arnette®



Tous les ouvrages de la collection sont disponibles sur www.jle.com



MÉMO DOULEUR

2^e ÉDITION MISE À JOUR

Une aide précieuse pour une prise en charge optimale de la douleur

Ce guide incontournable d'évaluation et de prescription reprend :

- les **aspects sémiologiques des principaux syndromes douloureux** que ceux-ci soient liés ou pas au terrain (douleur et cancer, douleur induite par les soins, douleur en pédiatrie, etc...)
- les principales **échelles d'évaluation de la douleur**,
- les **méthodes thérapeutiques** : médicamenteuses, non médicamenteuses validées, psychothérapeutiques, chirurgicales.

Volontairement **concis et de format poche**, il délivre des informations synthétiques pour une **utilisation instantanée en pratique quotidienne**.

Il s'avérera vite indispensable pour vérifier une donnée ou chercher une recommandation.



Dr Isabelle NÈGRE

Praticien hospitalier, Médecin anesthésiste-réanimateur,
Responsable du Centre d'évaluation et de traitement de la douleur,
Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Dr Hélène BELOEIL

Professeur d'anesthésie-réanimation
Centre hospitalier, Rennes

BON DE COMMANDE à retourner aux Éditions John Libbey Eurotext - 127, avenue de la République - 92120 Montrouge - France

Sur Internet
www.jle.com
(paiement sécurisé)

Par e-mail
contact@jle.com

Par courrier
Éditions John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge - France

Pour tout renseignement
+33 (0) 1 46 73 06 60

Je souhaite recevoir

☐ **Mémo Douleur**

..... exemplaires x 18 € : €

Frais de port France + 1 €
Étranger + 6 €

Total €

☐ M. ☐ Mme ☐ Mlle Nom Prénom
Adresse
CP Ville Pays
Tél. E-mail

☐ Je désire recevoir une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels

Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant.
Pour l'exercer, adressez-vous aux Éditions John Libbey - 127, avenue de la République - 92120 Montrouge - France.

Règlement

Ci-joint mon règlement d'un montant de €

☐ Par chèque à l'ordre de **John Libbey Eurotext**

☐ Par carte bancaire

☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte N°

Saisissez les 3 derniers chiffres inscrits au dos de votre carte

Date d'expiration Signature :

☐ N° de TVA (obligatoire pour les institutions) :

APF: 58142 / SIRET: 338 195 904 00037

MAN0215



- De **nouvelles rubriques pratiques et pédagogiques**
- Des articles **didactiques, concis et richement illustrés** pour aller rapidement à l'essentiel
- Un comité de **rédaction remanié, pluridisciplinaire**, répondant aux exigences de la Thérapeutique

BULLETIN D'ABONNEMENT

tarifs 2015

- ☐ Je désire m'abonner pour un an à *Médecine Thérapeutique*
☐ à partir du prochain numéro ☐ à partir du numéro 1/2015

	Particuliers		Institutions			Étudiants**	
	Papier + @	@ seul	Papier	Papier + @*	@ seul*	Papier + @	@ seul
France	151 €	127 €	303 €	380 €	351 €	92 €	81 €
UE et Suisse	167 €	127 €	319 €	396 €	351 €	108 €	81 €
Autres pays	175 €	127 €	327 €	404 €	351 €	116 €	81 €

Attention, si vous optez pour le tarif "Particuliers", l'abonnement et le règlement doivent être au nom d'une personne physique.
*Tarifs ci-dessus valables pour les institutions de moins de 20 utilisateurs ou de moins de 1 000 FTE (voir ci-contre)
**Tarifs valables sur présentation d'un justificatif

VOS COORDONNÉES

NOM : Prénom :

Service :

Adresse :

Code postal : Ville : Pays :

Téléphone : Fax :

E-mail :

(Indispensable pour l'accès Internet)

Conformément à la loi "Informatique et Libertés" du 06/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant.

Abonnement « Institutions » : établissements de moins de 20 utilisateurs ou FTE < 1 000

Adresse mail du contact (Indispensable) :

Accès au choix : ☐ Par login/mot de passe
☐ Par reconnaissance adresse IP
Adresse IP :

PAIEMENT

Ci-joint mon règlement d'un montant de :

☐ par chèque à l'ordre de **John Libbey Eurotext**

☐ par carte bancaire :

☐ Visa ☐ Eurocard / Mastercard

N°

Date d'expiration

Note les trois chiffres inscrits au dos de votre carte Signature :

☐ Je souhaite recevoir une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels.

• N° TVA (obligatoire pour les institutions) :

Abonnez-vous

Revue parrainée par l'APNET



6 numéros par an

CONDITIONS D'ABONNEMENT

6 numéros par an

+18 années d'archives en ligne

Les frais de port sont inclus dans ces tarifs.

● **Abonnements au tarif « Particuliers »**

Si vous optez pour ce tarif, l'abonnement et le règlement doivent impérativement être au nom d'une **personne physique**. Le paiement ne peut émaner d'une institution, d'une société commerciale ou d'une association.

▼ **Accès à la version électronique**

● Vos codes d'accès (login et mot de passe) vous seront envoyés par e-mail à l'adresse indiquée ci-contre. Si vous ne nous avez pas indiqué d'e-mail lors de votre abonnement vous pouvez activer votre compte directement sur le site à l'aide de votre numéro d'abonné (cf facture).

● **Abonnements au tarif « Institutions »**

▼ **Papier seul** :

ce tarif concerne tout abonnement souscrit et payé par une personne morale : administration (service hospitalier, laboratoire de recherche, université, etc.), bibliothèque, association, société commerciale, industrie de santé, établissement de soins, cabinet médical, etc.

▼ **Abonnements Papier + Internet** :

le tarif indiqué ici s'applique uniquement pour les centres hospitaliers non universitaires (CH), les cliniques, les cabinets médicaux, les associations, etc.

L'accès est limité à un seul établissement de moins de 20 utilisateurs ou justifiant d'un FTE inférieur à 1 000.

Pour ces institutions, l'accès est proposé au choix : soit par login/mot de passe (ceux-ci vous seront envoyés à l'adresse e-mail spécifiée dans le bulletin d'abonnement ci-contre), soit par adresse IP.

Une licence spécifique sera exigée pour les CHU, universités, centres de recherche (Inserm, Cnrs, Inra, etc.) ou les entreprises privées (industrie pharmaceutique, etc.). La version complète de cette licence est proposée sur notre site : www.jle.com (rubrique : Services / Licences IP).

Pour obtenir un devis personnalisé, ces institutions doivent contacter les agences spécialisées ou notre service commercial : institutions@jle.com.

RETROUVEZ votre revue sur
www.revue-mt.fr

John Libbey EUROTEXT

www.jle.com

APF: 58142 / SIRET: 338 195 904 00037

BULABMT015

Bulletin d'abonnement à retourner
aux Éditions John Libbey Eurotext - 127, Avenue de la République / 92120 Montrouge - France

Tél. : 33 (0)1 46 73 06 60 Fax : 33 (0)1 40 84 09 99
contact@jle.com Site : www.jle.com



Médecine thérapeutique

est parrainée par l'Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique (APNET)

Rédacteur en chef

Emmanuel Andès (Centre Hospitalier Régional Universitaire, Strasbourg, France) <emmanuel.andres@chru-strasbourg.fr>

Comité de Rédaction

Elisabeth Aslangul (Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Site Cochin, Paris, France) <Elisabeth.aslangul@cch.aphp.fr>, **Odile Beyne Rauzy** (Institut universitaire du cancer de Toulouse-UCT Oncopole, Toulouse Cedex, France) <beynerauzy.o@chu-toulouse.fr>, **Anne Bourgarit-Durand** (Hôpital Jean Verdier, Université Paris 13, Bondy, France) <anne.bourgarit-durand@jvr.aphp.fr>, **Pierre-Vladimir Ennezat** (CHU de Grenoble, Grenoble, France) <ennezat@yahoo.com>, **Jacques-Eric Gottenberg** (Centre Hospitalier Régional Universitaire, Strasbourg, France) <jacques-eric.gottenberg@chru-strasbourg.fr>, **Pierre-Olivier Lang** (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse) <Pierre-Olivier.Lang@chuv.ch>, **Nicolas Schleinitz** (Hôpital de la Conception, Marseille, France) <nicolas.schleinitz@mail.ap-hm.fr>, **Khalid Serraj** (Faculté de Médecine et Centre Hospitalier Universitaire de Oujda, Oujda, Maroc) <serrajkhalid@yahoo.fr>, **Thomas Vogel** (Centre Hospitalier Régional Universitaire, Strasbourg, France) <thomas.vogel@chru-strasbourg.fr>

Directeur de la publication

Gilles Cahn

Éditeur

John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge, France
Tél. : 01 46 73 06 60
Fax : 01 40 84 09 99
www.jle.com

Secrétaire de rédaction

Anne-Marie Comte-Reynal (01 46 73 06 65)
<anne.comte@jle.com>

Secrétariat

Florence Sillé (01 46 73 06 64)
<florence.sille@jle.com>

Marketing

Directrice
Bérengère Brun
<berengere.brun@jle.com>
Chef de produit
Jiriane Kouevi (01 46 73 01 33)
<jiriane.kouevi@jle.com>

Partenariats et Publicité

Directrice
Marie-Christine Lasserre (01 46 73 06 76)
<marie-christine.lasserre@jle.com>
Chefs de publicité
Anne Coche (01 46 73 06 78)
<anne.coche@jle.com>
David Laifer (01 46 73 97 70)
<david.laifer@jle.com>

Préresse

Thomson Digital (Mauritius) Ltd,
Île Maurice

Imprimeur

Corlet Imprimeur SA
ZI, route de Vire
14110 Condé-sur-Noireau, France
N : 164082

Abonnements

AMIX
Service abonnements John Libbey/Subscriptions Department
BP 90720
45207 Montargis Cedex France
Tél. : 02 38 90 89 50
Fax : 02 38 98 41 15
abonnements@jle.com

Copyright © John Libbey Eurotext
Tous droits de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays

6 numéros par an. Tarifs France : Institutions (303 euros TTC)
Voir conditions et tarifs complets sur la page d'abonnement insérée dans ce numéro
Devis institutions : institutions@jle.com
Revue adhérente au Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé (SPEPS)

Référencement

EMBASE/Excerpta Medica, Pascal, Google Scholar
ISSN : 1264-6520
ISSN (en ligne) : 1952-4196
Commission paritaire : 0907T 81210
Dépôt légal : à parution

Les modalités d'abonnement, les recommandations aux auteurs, les sommaires de chaque numéro, les résumés des articles publiés dans Médecine Thérapeutique ainsi que les archives de la revue sont disponibles sur son site internet : www.revue-mt.fr

Annonces : JLE, 2^e de couv., p. 264, p. 311, p. 318

Instructions aux auteurs

Médecine Thérapeutique est une revue de synthèse, qui se veut avant tout pratique, sans négliger les bases fondamentales et scientifiques de la Médecine, centrée principalement sur la Thérapeutique. Afin d'accélérer le traitement de leur manuscrit, nous invitons les auteurs, souhaitant publier dans la revue, à suivre avec soin les instructions suivantes.

Présentation générale des manuscrits

L'original sous forme de version électronique (Word de préférence) et/ou de version papier sera fourni, comprenant une page de titre ; un résumé en français (pour les articles de synthèse ou mise au point) ; le texte faisant appel, dans l'ordre d'apparition, à toutes les figures et aux tableaux ; les légendes des figures ; les tableaux titrés ; les références et des mots clés. Les figures, indépendantes du manuscrit, doivent être identifiées par leur numéro et le nom de l'auteur.

Les abréviations doivent être évitées ; si nécessaire, elles seront définies entre parenthèses lors de leur première citation dans le texte. Les unités, les symboles et la nomenclature doivent respecter les conventions internationales. Les unités de mesure standard et les symboles d'éléments chimiques seront utilisés sans être définis.

Les articles ne doivent pas dépasser un nombre maximum de pages dactylographiées, **variable suivant les rubriques**, s'appuyant sur une police de caractères de type *Times New Roman*, avec 60 signes par ligne, double interligne, 25 lignes par page, au recto seulement, chaque page étant numérotée.

L'auteur auquel la correspondance et les tirés à part seront adressés doit être identifié et ses numéros de téléphone, de télécopie et son adresse électronique précisés.

Rubriques

- *Editorial* : 2 à 3 pages dactylographiées environ par éditorial, avec un maximum de 5 références maximum.

- *Revue commentée de la littérature et actualités des congrès* : 2 à 4 pages dactylographiées environ par revue commentée de la littérature (ce qui correspond à l'analyse de 3 à 5 articles) et par actualités des congrès (mettant en exergue des nouveautés).

- *Article de synthèse ou mise au point* : 10 à 15 pages dactylographiées en moyenne par article, 2 à 4 figures, 2 à 4 tableaux, 15 à 20 références maximum (les indispensables du domaine abordé) et 1 résumé en français avec 4 à 6 mots clés.

- *Comment je traite ?* : 3 à 6 pages dactylographiées environ par sujet centré sur la Thérapeutique (avec une synthèse pratique et actualisée issue de la médecine factuelle [evidence based-medicine] et des recommandations institutionnelles et/ou des sociétés savantes), 2 figures, 2 tableaux, 5 références maximum (les indispensables du domaine abordé).

- *Comment j'explore ?* : 3 à 6 pages dactylographiées environ par sujet abordé (avec une synthèse pratique et actualisée issue de la médecine factuelle [evidence based-medicine] et des recommandations institutionnelles et/ou des sociétés savantes), 2 figures, 2 tableaux, 5 références maximum (les indispensables du domaine abordé).

- *ECN, iECN et LCA* : 4 à 8 pages dactylographiées environ par cas clinique ou analyse d'article.

- *Cas clinique didactique et/ou mystère* : 4 à 10 pages dactylographiées en moyenne par observation, 2 figures ou documents iconographiques, 2 tableaux, 5 références maximum (les indispensables du domaine abordé).

- *Images du mois* : 1 à 2 pages dactylographiées environ incluant une dizaine de lignes de commentaires et un maximum de 4 références.

- *Recommandations de l'HAS* : texte intégral de l'HAS avec une synthèse en 10 points clés.

- *Réglementaire, polémiques et/ou controverses autour des médicaments* : 6 à 12 pages dactylographiées en moyenne, 2 à 4 figures, 2 à 4 tableaux, 5 références maximum si nécessaire.

Recommandations éthiques

L'**auteur principal** est celui qui a apporté une contribution substantielle à la conception et à la rédaction du manuscrit. Dans l'hypothèse où certaines des illustrations seraient réalisées par des tiers, qu'elles aient déjà été publiées ou non, il s'engage à fournir avec le manuscrit l'ensemble des autorisations nécessaires à leur intégration dans son article.

En soumettant ce dernier, il assure la rédaction de *Médecine Thérapeutique* que toutes les dispositions ont été prises lors du recueil de données expérimentales et cliniques pour être en conformité avec les obligations légales et la *charte d'Helsinki* (il s'engage notamment à avoir recueilli le consentement éclairé du patient). Le moment venu, l'auteur principal signe et renvoie la cession de droits d'auteur.

Liens d'intérêts

Les auteurs s'engagent tous à informer la rédaction de *Médecine Thérapeutique* sur leurs éventuels liens d'intérêts. Une déclaration de lien d'intérêt leur sera

envoyée au moment des épreuves, où il leur sera demandé de mentionner les intérêts financiers, essais cliniques, interventions ponctuelles ou relations familiales susceptibles d'influencer leurs jugements professionnels.

- **Figures** : Les fichiers des illustrations doivent être fournis au format jpeg ou tiff (résolution 300 dpi pour les photos, 600 dpi pour les schémas). Aucun document ne doit dépasser, à l'exception de certains clichés radiologiques, le format 21 x 27 cm. L'inclusion de photographies en couleur est conseillée chaque fois qu'elle peut contribuer à la qualité du message : elle n'entraîne aucun coût pour l'auteur.

- Dans l'hypothèse où certaines des illustrations seraient réalisées par des tiers qu'elles aient déjà été publiées ou non, l'auteur s'engage à obtenir auprès de ces derniers l'ensemble des autorisations nécessaires à l'intégration de ces illustrations dans son article et leur exploitation sous cette forme. Il communiquera ces autorisations de reproduction avec son manuscrit.

Références bibliographiques

Les références, dont le nombre varie selon les rubriques, doivent être numérotées dans le texte suivant leur ordre d'apparition (numéro placé entre crochets). Il convient d'indiquer tous les auteurs lorsqu'il y en a 6 ou moins. Lorsqu'il y en a 7 ou plus, indiquer les trois premiers suivis de *et al.* Les références doivent respecter l'ordre et la ponctuation suivants.

Articles de périodique

Nom des auteurs suivis des initiales de leurs prénoms. Titre de l'article (dans la langue d'origine). Nom de la revue abrégé selon le style de l'Index Medicus (pas de ponctuation après les abréviations) année ; volume : première et dernière page de l'article.

– Lombard M, Portmann B, Neuburger J, Williams R, Tygstrup N, Ranek L, *et al.* Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 519-26.

Supplément d'un périodique

– Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan (abstract). *Blood* 1979 ; 54 (suppl 1) : 26a.

Livre

– Même présentation des auteurs. Titre du livre. Ville : nom de l'éditeur, année de publication.

– Galmiche JP, Revillard JP, Teule-Espie M. *Immunité et tube digestif*. Paris : John Libbey Eurotext, 1992.

Chapitre d'un livre

Même présentation des auteurs. Titre de l'article (dans la langue d'origine). In : noms des «éditeurs» et initiales des prénoms suivis de ed(s). Titre du livre. Ville : nom de l'éditeur, année de publication : première et dernière page de l'article.

– Meyer JH. Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In : Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York : Raven Press, 1987 : 613-29.

Évaluation des articles

Elle sera confiée au responsable de rubrique, envoyé éventuellement à deux arbitres de la spécialité et/ou discipline choisis par le Comité de rédaction. Les conclusions seront communiquées aux auteurs. Après acceptation définitive du manuscrit, des modifications mineures portant exclusivement sur le style et les illustrations pourront être introduites directement par le Comité de rédaction sans consulter l'auteur, afin de gagner du temps pour la parution.

Manuscrits

Les manuscrits devront être adressés, préférentiellement par voie électronique, à :

Pr Emmanuel André

Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques

Clinique Médicale B

CHRU de Strasbourg

1 porte de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

<emmanuel.andres@chru-strasbourg.fr>

Nous remercions les auteurs de leur contribution à la revue.

Le Comité de rédaction

Sommaire

ACTUALITÉS DES CONGRÈS

Les incontournables de l'EHA 2015.265

Khalid Serraj

MISES AU POINT

Traitement du myélome multiple : actualités et perspectives268

Khalid Serraj, Siham Hamaz, Habiba Alaoui, Olivier Keller, Rachel Morot, Emmanuel Andrès

**Bénéfice du traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil
sur le risque cardiovasculaire.277**

Sandra Jost Turrillot

**Quoi de neuf dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire
en 2015 ?282**

Christophe Pison, Marie Jondot, Pierrick Bedouch, Muriel Salvat, Hélène Bouvaist,
avec le Centre de compétence pour l'hypertension sévère de l'adulte
et de l'enfant Rhône-Alpes

COMMENT JE TRAITE ?

Comment je traite une hypertension pulmonaire ?286

Pierrick Bedouch, Hélène Bouvaist, Matthieu Roustit, Sébastien Quétant, Sébastien Chanoine,
Frédéric Thony, Christophe Pison

Comment je traite l'hépatite virale C ?292

Laurent Alric, Delphine Bonnet

COMMENT J'EXPLORE ?

Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie298

Khalid Serraj, Habiba Alaoui, Siham Hamaz, Rachel Mourot-Cottet, Olivier Keller, Emmanuel Andrès

Comment j'explore une hypertension pulmonaire ? 305

Hélène Bouvaist, Carole Saunier, Boubou Camara, Adrien Jankowski, Christophe Pison,
et le Centre de Compétence pour l'hypertension sévère de l'adulte
et de l'enfant Rhône-Alpes

CAS CLINIQUE DIDACTIQUE

Une fausse jaunisse noire 312

Adrian Purcarea, Cosmina Ghiura, Silvia Sovaila, Olivier Keller,
Anne Bourgarit, Emmanuel Andrès

IMAGE DU MOIS

De mystérieuses diarrhées compliquées et bien trop fréquentes ! 316

Véronique Veit, Béatrice Waquet

MÉDECINE TRANSLATIONNELLE

État de l'art sur les stéthoscopes électroniques en 2015 319

Emmanuel Andrès, Raymond Gass, Christian Brandt



Votre revue de Thérapeutique NOUVELLE FORMULE

- De **nouvelles rubriques pratiques et pédagogiques.**
- Des articles **didactiques, concis et richement illustrés** pour aller rapidement à l'essentiel.
- Un **comité de rédaction remanié, pluridisciplinaire**, répondant aux exigences de la Thérapeutique.

www.revue-mt.fr

Les incontournables de l'EHA 2015

Khalid Serraj

CHU Mohammed VI, service de médecine interne – hématologie, 60000 Oujda Maroc
<serrajkhalid@yahoo.fr>

Avec plus de 10 000 participants et 2 000 abstracts, le congrès de l'Association Européenne d'Hématologie (EHA) est le 2^e plus grand carrefour scientifique en hématologie après le congrès de la Société Américaine d'Hématologie (ASH). Cette année, Vienne en a abrité la 20^e édition. Comme à l'accoutumée, un tour d'horizon a été fait sur toutes les thématiques fondamentales et cliniques, à travers les sessions éducationnelles et les communications libres et affichées. Nous avons choisi pour nos lecteurs, comme moments forts ayant le plus retenu l'attention, le myélome multiple, la leucémie lymphoïde chronique réfractaire, la maladie thromboembolique veineuse, les myélodysplasies, l'aplasie médullaire, les syndromes myéloprolifératifs Phi négatifs et la thrombopénie immune.

Le myélome et la leucémie lymphoïde chronique

Le myélome multiple : un face-à-face bortézomib-carfilzomib (LB2071)

Les très attendus résultats de l'étude ENDEAVOR comparant bortézomib (c'est-à-dire le Velcade®)-dexaméthasone à carfilzomib-dexaméthasone ont été enfin présentés par Dimopoulos *et al.* Le carfilzomib était nettement supérieur, tant au plan de la survie sans progression (18,7 mois *versus* 9,4 mois) que par rapport à la toxicité

neurologique, avec des neuropathies périphériques moins fréquentes dans le bras carfilzomib. Le panel des inhibiteurs de protéasome s'enrichit donc indiscutablement avec l'arrivée en force du carfilzomib dont la place dans l'arsenal thérapeutique de première intention se doit être précisée le plus vite possible.

La leucémie lymphoïde chronique réfractaire : mutations et traitements (S792, S793, LB598, S431)

Plusieurs sessions éducationnelles et communications ont été consacrées à la leucémie lymphoïde chronique (LLC) réfractaire. Comme messages-clés, on retient d'abord les mutations à rechercher chez les patients nouvellement diagnostiqués et ceux chez qui on envisage de passer à une autre ligne thérapeutique. Il s'agit de la mutation P53 qui confère une résistance à la chimiothérapie, notamment pour les analogues de purines ; et la mutation NOTCH1, qui est corrélée à un risque plus important de syndrome de Richter et de résistance aux anti-CD20. Le deuxième message concerne les molécules les plus prometteuses chez les patients avec une LLC réfractaire que sont l'ibrutinib (Imbruvica®) et l'idélalisib (Zydelig®). L'ibrutinib a été évalué par rapport à son effet biologique dans l'étude d'A. Rawstron. Dans ce travail, un effet maximal de la molécule est observé au bout d'1 mois de traitement. L'idélalisib a été quant à lui comparé au placebo en association au rituximab chez 110 patients, dans

mt

Tirés à part : K. Serraj

le travail de P. Ghia, où les patients du bras idéalisib-rituximab avaient une survie globale nettement supérieure au bras placebo-rituximab (Mathera®). T. Robak avaient montré, dans le même sens, la supériorité de l'association idéalisib-ofatumumab (Arzerra®) (chez 174 patients) par rapport à l'ofatumumab seul (chez 87 patients), en termes de réponse globale et de survie sans progression (75 % vs. 18 % et 16,3 mois vs. 8 mois). Un autre traitement qui risque de révolutionner le concept thérapeutique de la LLC, c'est le venetoclax testé par Roberts *et al.* chez 49 patients réfractaires ou en rechute, avec une délétion 17p chez 9 patients. Dans cette étude, le taux de réponse globale était de 84 %, avec une réponse complète chez 41 % des patients englobant ceux avec délétion 17p. Le plus intéressant dans ce travail est la maladie résiduelle négative obtenue chez environ la moitié des réponders et l'interruption du traitement qui était possible, sans rechute, pendant une longue durée dans 6 cas. Le futur nous dira si à travers ces résultats on a raison d'espérer faire un jour de la LLC une maladie curable.

La maladie thromboembolique veineuse

L'embolie pulmonaire avec dysfonction cardiaque droite sans état de choc : thrombolyse ou non ? (session éducative)

C. Becattini, de l'équipe italienne de Perugia, a abordé les aspects diagnostiques, la stratification du risque et le traitement de l'embolie pulmonaire (EP) avec un focus sur le groupe de patients avec EP non massive avec dysfonction cardiaque droite biologique et échocardiographique et dont la prise en charge est encore controversée, par rapport notamment à l'utilité et à la sécurité de la thrombolyse. C. Becattini a rapporté les données déjà publiées de son travail où il a été clairement démontré que les patients avec gravité intermédiaire ont un pronostic en termes de mortalité à court terme nettement plus sombre que les patients à faible risque. La question était donc de préciser l'apport de la thrombolyse dans cette catégorie de patients. En réponse à cette interrogation, l'étude jugée la plus pertinente par Becattini est l'étude multicentrique internationale PEITHO, qui compare la ténecteplase au placebo chez des patients avec EP, pression artérielle normale, souffrance ventriculaire droite et troponine élevée et qui montre, dans les 7 jours suivant la randomisation, une mortalité plus importante dans le bras placebo (5,6 vs. 2,6 ; $p = 0,015$), donnant l'impression d'une incontestable supériorité de la thrombolyse. Toutefois, en regardant de plus près le profil des patients, on se rend compte que le décès n'a finalement concerné que les patients ayant développé une instabilité hémodynamique qu'ils n'avaient pas auparavant. Par ailleurs, dans le travail de

Mestre *et al.* ayant comparé la thrombolyse à l'héparine chez les patients avec EP et pression artérielle normale, les patients thrombolysés ont développé 3 fois plus de saignements majeurs et d'hémorragies intracrâniennes et 2 fois plus de saignements fatals. En se basant sur ces données, Becattini a relaté, à la fin de sa présentation, les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) qui sont en faveur de la non-indication systématique des thrombolytiques dans l'EP sans instabilité hémodynamique, à condition qu'il y ait un monitoring étroit des patients à risque intermédiaire haut, dans le sens de recourir rapidement à une thrombolyse dès le moindre signe de décompensation hémodynamique.

Thrombose et cancer : la nécessité d'un traitement prolongé se confirme (S142)

Les données du registre RIETE ont été présentées par Mc Master de l'université canadienne de Hamilton avec comme objectif cette fois d'évaluer l'intérêt de prolonger le traitement anticoagulant chez le patient avec thrombose et cancer. Le groupe de patients traités par une anticoagulation de moins de 6 mois a été comparé à celui des patients ayant reçu plus de 6 mois de traitement anticoagulant, avec comme critère de jugement principal la morbi-mortalité à 5 ans. Dans le groupe traitement court, les récurrences étaient significativement plus fréquentes de même que la mortalité mais aussi les hémorragies qui pouvaient expliquer en grande partie l'arrêt précoce de l'anticoagulation chez ces patients. Ces résultats attendus, mais encore jamais vérifiés par une étude d'une telle envergure comme l'étude RIETE, montrent clairement la nécessité de poursuivre le traitement anticoagulant curatif lorsqu'il y a un terrain sous-jacent de cancer, tant que celui-ci est évolutif et/ou le traitement anticancéreux en cours.

Les syndromes myélodysplasiques et l'aplasie médullaire

De nouvelles cibles, de nouvelles perspectives thérapeutiques (session éducative)

Dans sa présentation sur les myélodysplasies à risque faible dont le syndrome 5q-, A. Giagounidis de l'équipe de Düsseldorf a tout d'abord rappelé la forte valeur péjorative de la mutation TP53 sur la qualité de réponse au lénalidomide (Revlimib®), le risque d'acutisation et la survie après allogreffe faisant des traitements visant cette mutation des pistes thérapeutiques pertinentes et prometteuses. L'autre cible toute aussi séduisante que la mutation T53 est représentée par le TGF- β qui est surexprimé et suractivé dans les cellules CD34 médullaires des patients avec myélodysplasie. Le luspatercept est un récepteur soluble inhibant le TGF- β ayant permis une amélioration spectaculaire des

paramètres érythroïdes (41% de réponse favorable). Par ailleurs, une valeur pronostique positive a été retrouvée à la mutation SF3B1 (*splicing factor 3B subunit 1*) dans cette même étude puisque le sous-groupe qui présentait cette mutation avait enregistré 67 % de réponses *versus* 13 % chez les non-mutés. Enfin, il est de plus en plus établi actuellement la possibilité de suspendre le traitement par le lénalidomide chez les patients 5q- ayant achevé une réponse cytogénétique complète sous traitement, contrairement à ceux qui n'ont eu qu'une réponse partielle (75 % d'indépendance transfusionnelle *versus* 45 % à 8 ans). A. Giagounidis a souligné à la lumière de ces données la place grandissante de la cytogénétique et la biologie moléculaire dans les syndromes myélodysplasiques à bas risque, tant au plan diagnostique et pronostique qu'au niveau de l'impact sur la décision thérapeutique.

Agonites TPO et aplasie médullaire : ça marche (S826)

D. Towneley a présenté les résultats de son étude ayant évalué l'efficacité de l'eltrombopag (Revolade®) en association au traitement immunosuppresseur chez des patients avec aplasie médullaire sévère. Deux groupes de patients avaient respectivement reçu l'eltrombopag pendant 3 mois et 6 mois. Les taux de réponse globale à 6 mois étaient de 84 % comparativement au résultat connu du traitement classique seul (65 %). Dans cette étude, il faut souligner que les doses utilisées d'eltrombopag étaient beaucoup plus élevées que celles de la thrombopénie immune, ce qui soulève la problématique du coût du traitement, un coût bien évidemment élevé qui doit toutefois être comparé non seulement à celui du traitement médical classique mais aussi à celui d'une éventuelle allogreffe de moelle avec toutes ses complications potentielles.

Les syndromes myéloprolifératifs Phi négatifs

Ruxolitinib-azacytidine dans la myélofibrose : l'union pourrait faire la force (S448)

La myélofibrose primitive ou secondaire demeure à ce jour une des maladies hématologiques les plus décevantes sur le plan thérapeutique, notamment par rapport à l'anémie progressive et la dépendance transfusionnelle, la splénomégalie et ses complications, mais surtout au regard du risque d'acutisation et du succès limité de l'allogreffe. N. Daver, de l'équipe de Houston, a présenté les résultats de l'association ruxolitinib (Jakavi®)-azacytidine (Vidaza®) chez des patients d'un âge moyen de 66 ans avec myélofibrose classée « risque haut ou intermédiaire », naïfs de tout traitement, par l'une des deux molécules. La mutation JAK2 était présente chez 23 % des patients. Une réponse objective a été observée dans 66 % des cas,

avec une réduction de la splénomégalie dans plus de la moitié des cas. Concernant l'anémie qui est connue comme étant un frein essentiel à l'usage du ruxolitinib, l'association de ce dernier à l'azacytidine a permis un maintien d'un taux acceptable de l'hémoglobine (10,1 au début de l'étude *versus* 9,9 à la fin de l'étude). La survie globale était d'environ 70 % à 24 mois, avec 2 acutisations et 3 sepsis graves. Le caractère séquentiel du traitement a été une des particularités de cette étude, particularité qui a permis d'éviter les interruptions fréquentes du traitement comme ça avait été le cas lors d'études antérieures associant ruxolitinib-lénalidomide. N. Daver a rappelé à la fin que le travail continue et s'agrandit avec d'autres *end points* notamment la survie globale, le statut mutationnel JAK2, l'hémoglobine et l'évolution de la fibrose médullaire.

La thrombopénie immune

Le point sur les traitements d'urgence (session éducative)

Dans son intervention sur les traitements d'urgence de la thrombopénie immune (TI), M. Michel, du Centre de Référence des cytopénies immunes au CHU Henri-Mondor, est revenu sur les moyens classiques, en l'occurrence les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et la splénectomie d'urgence, mais aussi sur les agonistes des récepteurs de la TPO (eltrombopag [Revolade®] et romiplostim [N'Plate®]) qui constituent désormais une alternative intéressante également dans cette indication. M. Michel a rappelé aussi l'intérêt potentiel de la vincristine et de la vinblastine qui sont très accessibles avec un délai d'action acceptable dans un contexte d'urgence. Concernant la transfusion massive des plaquettes, M. Michel a cité les données d'une étude récemment publiée sur le risque transfusionnel dans les différentes thrombopénies d'urgence et qui a montré une fréquence accrue des thromboses artérielles et de la mortalité dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et la thrombopénie induite par l'héparine mais pas dans la TI, ce qui fait de la transfusion une « arme » thérapeutique tout à fait envisageable dans les TI sévères en association bien entendu avec les autres traitements. Une synthèse pratique en 3 temps a été finalement proposée à la fin de la communication plaçant d'une manière attendue : les corticoïdes, les IgIV, la transfusion et la vincristine en 1^{er} recours ; les agonistes de la TPO en 2^e intention ; et enfin en dernier lieu, la splénectomie chez les patients non splénectomisés et le facteur VII activé et les combinaisons des agonistes de la TPO chez les patients déjà splénectomisés.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Traitement du myélome multiple : actualités et perspectives

Khalid Serraj¹, Siham Hamaz¹, Habiba Alaoui¹, Olivier Keller², Rachel Morot², Emmanuel Andrès²

¹ CHU Mohammed VI, service de médecine interne, 60000 Oujda, Maroc
<serrajkhalid@yahoo.fr>

² CHRU de Strasbourg, clinique médicale B, service de médecine interne, diabète et maladies métaboliques, 1 porte de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex, France

Longtemps traité par l'association classique alkylants-corticoïdes, le myélome multiple a connu ces dernières années des avancées physiopathologiques réelles, rapides et concrètes ayant débouché sur l'arrivée en masse de molécules innovantes qui ont transformé le pronostic de la maladie. Il s'agit essentiellement des inhibiteurs du protéasome et des imides qui constituent à côté de l'autogreffe la pierre angulaire de toutes les lignes thérapeutiques actuelles du myélome multiple. Par ailleurs, le diagnostic et les indications thérapeutiques du myélome sont de plus en plus codifiés et font l'objet de recommandations constamment revisitées et actualisées, des recommandations qui plaident malgré cette codification grandissante en faveur d'une approche personnalisée en fonction d'une cartographie pronostique de plus en plus moderne prenant en considération à la fois les données cliniques, biologiques, immunologiques et cytogénétiques des patients. Dans cet article, nous passons en revue ces principales avancées et leurs implications pratiques dans la prise en charge quotidienne du myélome multiple.

Mots clés : myélome, complications, autogreffe, imides, inhibiteurs de protéasome

Introduction

Le myélome multiple représente 1 % de tous les cancers et 13 % des néoplasies hématologiques. C'est la deuxième hémopathie maligne avec une incidence de 4 à 6/100 000/an avant 75 ans et 40/100 000/an après 75 ans. Aux États-Unis, environ 20 000 nouveaux cas de myélome sont diagnostiqués chaque année. Il s'agit également d'une maladie fatale avec une mortalité de 4/100 000/an. Depuis les années 1960 et en raison d'une grande ambiguïté physiopathologique, le traitement du myélome multiple est resté largement basé sur le schéma Alexanian associant le melphalan à la prednisone. À partir des années 1990, une véritable révolution est survenue avec une maîtrise grandissante et palpable des étapes-clés de l'oncogenèse et du parcours du plasmocyte tumoral, avec

comme conséquence l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et l'arrivée des imides et des inhibiteurs du protéasome, mais aussi la reconnaissance de l'autogreffe comme traitement de choix du myélome multiple. La survie moyenne du myélome multiple est passée ainsi de moins d'un an en 1960 à 30 mois puis 45 mois et enfin à 10 ans actuellement chez les patients autogreffés [1, 2]. À l'échelle de la prise en charge pratique des patients, une des difficultés du myélome multiple est son grand polymorphisme clinique et pronostique qui contraint souvent à personnaliser le traitement en fonction du terrain, de la forme clinique au diagnostic, du profil cytogénétique et moléculaire et de la nature de la réponse aux thérapeutiques antérieures [3]. Dans cet article, après un bref aperçu des grandes notions physiopathologiques

mt

Tirés à part : K. Serraj

et étapes diagnostiques, nous aborderons de manière pratique et simplifiée les aspects actuels et les progrès attendus dans le traitement du myélome multiple.

Rationnel physiopathologique et cibles thérapeutiques

L'oncogenèse, le microenvironnement médullaire et le tropisme osseux du plasmocyte tumoral constituent les 3 volets de base de la physiopathologie du myélome multiple. Plusieurs aberrations chromosomiques et moléculaires spécifiques ont été identifiées et sont communes à toutes les cellules tumorales du myélome multiple. Les translocations impliquant la zone q32.33 du chromosome 14 sont les anomalies les plus précoces apparaissant dès les stades de gammopathie dite de signification indéterminée et de myélome asymptomatique. Par la suite, vont s'installer et s'accumuler d'autres anomalies caryotypiques intéressant essentiellement les régions chromosomiques adjacentes. Ces anomalies ont pour conséquences un dysfonctionnement au niveau des molécules d'adhésion du plasmocyte, une exacerbation de la réponse plasmocytaire aux stimuli du microenvironnement médullaire et enfin une survie et une prolifération plasmocytaires accrues. On sait aujourd'hui que la perturbation des signaux de prolifération, de différenciation et de survie plasmocytaire représente l'événement physiopathologique initial le plus critique. Il s'ensuit une activation de l'angiogenèse, une stimulation du protéasome avec inhibition d'apoptose et enfin une hyperadhésion plasmocytaire à un microenvironnement cytokinique médullaire très propice à la pérennité de la cellule tumorale [4]. Les lésions osseuses sont en rapport avec un déséquilibre entre une activité ostéoblastique diminuée par l'inhibition de la voie Wnt et une activité ostéoclastique augmentée par l'activation du système RANK et l'action du « *macrophage inflammatory protein 1 α* » (MIP1 α).

Ce bref aperçu étiopathogénique schématisé dans la figure 1 permet de comprendre les principales cibles thérapeutiques potentielles que nous résumons dans le tableau 1 [5-7].

Confirmation diagnostique et indications thérapeutiques

Le diagnostic du myélome multiple est basé sur la présence d'une infiltration plasmocytaire médullaire monoclonale de plus de 10 % et la présence d'une immunoglobuline monoclonale sanguine et/ou urinaire. L'immunophénotypage plasmocytaire et l'immunomarquage des chaînes légères sur biopsies médullaires sont de plus en plus recommandés pour certifier le

Tableau 1. Principales cibles thérapeutiques du myélome multiple

Cibles physiopathologiques	Principales molécules
Cytotoxicité directe	Cyclophosphamide Melphalan Anthracyclines Vincristine Corticoïdes
Inhibition du protéasome	Bortézomib Carfilzomib Ixazomib
Immunomodulation – antiangiogenèse	Thalidomide Lénalidomide Pomalidomide
Anticorps monoclonaux	Daratumumab (anti-CD38) Elotuzumab, Siltuximab (anti-IL6)
Régulation génomique (Histone désacétylase)	Vorinostat Panobinostat Romidepsin Rocilinostat
Autres	Perifosine Éverolimus Temsirolimus Dovitinib Dinaciclib Navitoclax Ganetespib Ibrutinib

caractère monoclonal et non réactionnel de la prolifération plasmocytaire. Cette étape trouve particulièrement son intérêt dans les 3 % des cas de myélome où l'immunoglobuline n'est pas apparente dans le sang et les urines et dans en cas de plasmocytose médullaire limite [1].

Les critères qui étaient retenus pour considérer le myélome multiple comme symptomatique actif et donc faisant indiquer un traitement sont le syndrome lytique osseux, l'insuffisance rénale par tubulopathie myélomateuse, l'anémie par infiltration plasmocytaire, les infections à répétition, l'hypercalcémie et les signes cliniques d'hyperviscosité. Ces critères ont été récemment revisités et actualisés par l'ajout d'autres éléments biologiques. Une plasmocytose médullaire supérieure à 60 %, un rapport des chaînes légères sériques supérieur à 100 et la présence d'un immunophénotype anormal intéressant plus de 95 % de l'infiltrat plasmocytaire sont considérés désormais comme étant des signes d'activité et d'agressivité de la maladie justifiant un traitement même en l'absence de tout syndrome clinique. À l'origine de cette actualisation, l'étude rétrospective de Kyle *et al.* qui a montré une progression des myélomes asymptomatiques

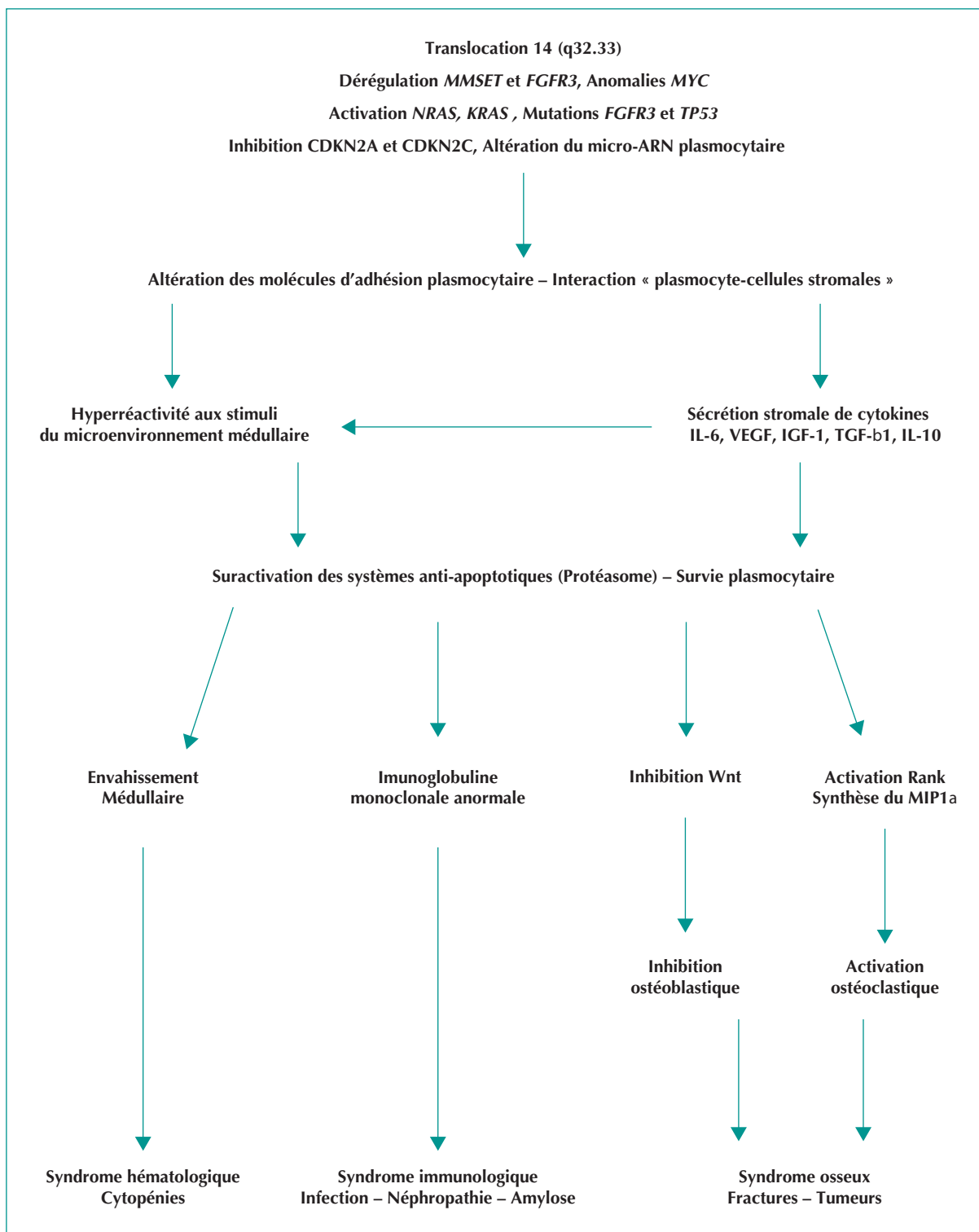


Figure 1. Physiopathologie du myélome multiple de la cytogénétique aux complications.

de 10 % par an pendant les 5 premières années, le travail de la Mayo Clinic qui a montré une progression dans les

2 ans chez 95 % des patients ayant une infiltration plasmocytaire de plus de 60 %, l'étude de Dispenzieri *et al.*

Tableau 2. Nouveaux critères diagnostiques et thérapeutiques du myélome multiple de l'International Myeloma Working Group (IMWG) adapté de [11]

Critères cliniques et paracliniques du myélome multiple :

- A) Immunoglobuline monoclonale sérique IgG ou IgA ≥ 30 g/L ou urinaire ≥ 500 mg/jour
- B) Plasmocytose monoclonale ≥ 10 % ou plasmocytome osseux ou extra-osseux
- C) Hypercalcémie
- D) Insuffisance rénale non expliquée par une autre cause (infection – médicament – obstacle...)
- E) Anémie non expliquée par une autre cause (hémolyse – hémorragie – carence...)
- F) Lyse osseuse (affirmée par radiographie, IRM, TDM et/ou Pet-Scan)
- G) Plasmocytose ≥ 60 %
- H) Rapport des chaînes légères sériques ≥ 100

Myélome multiple indolent :

A et/ou B avec absence des autres critères

Myélome multiple non indolent (indication de traitement) :

A et/ou B avec un ou plusieurs autres critères

qui a mis en évidence un risque relatif de progression de 2,3 lorsque le ratio des chaînes légères sériques était supérieur à 8 et enfin l'étude de Larsen *et al.* qui a clairement démontré qu'un rapport excédant 100 correspondait à une progression de 43 % à 1 an et 87 % à 3 ans. Concernant l'atteinte osseuse, il est actuellement recommandé d'avoir recours systématiquement à l'IRM, à la TDM ou au PET-scan chaque fois que les radiographies standard ne montrent pas de lésions radiologiques évidentes [2, 3, 8-10]. Une seule lésion suffit pour sortir le patient du statut de myélome asymptomatique et poser l'indication d'un traitement.

Le tableau 2 résume les principaux critères diagnostiques et indications thérapeutiques du myélome multiple [11].

Starification pronostique

À côté de la classique et incontournable classification historique de Durie et Salmon, d'autres starifications ont vu le jour à partir des années 2000. L'*International Staging System* (ISS) demeure la stadification de loin la plus simple et la plus pratique en définissant 3 groupes de risque en fonction des seuls taux d'albuminémie et de la β_2 -microglobuline. Les anomalies chromosomiques prennent également de plus en plus de place dans la classification pronostique. Un caryotype anormal est toujours péjoratif dans un myélome multiple. les translocations t(4;14), la délétion 17p13 et les anomalies du chromosome 1 sont toutefois les anomalies les pertinentes. Récemment, il a été proposé de combiner l'ISS aux données cytogénétiques pour considérer les patients avec t(4;14), une délétion 17p13 ou une hypoploïdie avec un ISS III comme des patients à haut risque et les patients avec hyperploïdie ou une t(11;14) avec une ISS I comme étant des patients à risque standard [11]. Dans les tableaux 3 et 4, nous repre-

Tableau 3. Éléments prédictifs de progression dans le myélome multiple

Plasmocytose circulante significative
Plasmocytose médullaire massive
Plasmocytose médullaire phénotypiquement anormale ≥ 95 %
Évolution récente vers une maladie active
Anomalies cytogénétiques : translocations t(4;14), délétion 17p13, anomalies du chromosome 1
International Staging System III

nons les principaux outils permettant de prédire un risque accru de progression et les examens obligatoires à réaliser pour le diagnostic et le bilan préthérapeutique du myélome multiple.

Aspects thérapeutiques

Le myélome indolent ne requiert pas de traitement immédiat (tableau 2). Un myélome actif symptomatique doit en revanche être traité sans délai. Une surveillance étroite est indispensable chez les patients non traités dont 50 % développent un myélome actif dans les 5 ans suivant le diagnostic [2, 5].

Traitement symptomatique des complications

Le traitement du myélome multiple doit obligatoirement prioriser les complications sur le traitement de fond de la maladie. Il est difficile en effet de concevoir un traitement de fond potentiellement immunodéprimant et hautement toxique sur une insuffisance rénale non traitée, des cytopénies non stabilisées ou un sepsis non stérilisé. Les médicaments néphrotoxiques doivent être

Tableau 4. Bilan initial obligatoire du myélome multiple

Hémogramme – Frottis
 Myélogramme – Immunophénotypage plasmocytaire – Caryotype médullaire
 ± Biopsie ostéomédullaire - Immunohistochimie (CD138 – Chaînes légères)
 Electrophorèse des protides sériques et urinaires – Dosage Ratio des chaînes légères libres sériques
 Radiographie du squelette ± IRM ou TDM ou Pet-scan
 Créatinine – calcémie – Ionogramme sanguin – Protéine C réactive
 Bilan infectieux
 Bêta-2-microglobuline – albuminémie – LDH
 Sérologies HIV – B – C – EBV – CMV
 Groupe sanguin et phénotype érythrocytaire
 Groupes tissulaires d'histocompatibilité et étude familiale (indication potentielle d'allogreffe)
 ECG, échographie cardiaque

Tableau 5. Fréquence et moyens thérapeutiques des principales complications

Complication (fréquence au diagnostic)	Prise en charge
Hypercalcémie (20 %)	Hydratation – Corticoïdes – Bisphosphonates ± Calcitonine ± Diurétiques ± Épuration extrarénale
Fracture (20 %)	Traitement orthopédique – Bisphosphonates
Compression médullaire (10 %)	Décompression chirurgicale – Vertébroplastie – Bisphosphonates
Douleur osseuse (80 %)	Antalgiques par paliers – Radiothérapie Interdiction des anti-inflammatoires non stéroïdiens
Infection (15 %)	Traitement anti-infectieux Cotrimoxazole si chimiothérapie ou autogreffe Aciclovir si traitement par bortézomib Vaccination anti- <i>Haemophilus influenzae</i>
Insuffisance rénale (20 %)	Éviction et arrêt de tout médicament néphrotoxique Recherche et traitement d'une infection urinaire Recherche et levée d'un obstacle Recherche et traitement d'une déshydratation Traitement d'une anémie Hydratation avec surveillance étroite Épuration extrarénale si indication
Anémie (55 %)	Recherche et traitement d'une carence Recherche d'une autre cause d'anémie Transfusion – Érythropoïétine
Hyperviscosité symptomatique (20 %)	Plasmaphérèse

totallement interdits chez tout patient myélomateux en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui sont souvent accessibles et souvent consommés dans un but antalgique. Le traitement par bisphosphonates, notamment l'acide zolédronique, est nécessaire chez tous les patients avec syndrome osseux et fortement recommandé chez les patients avec myélome actif en raison de son bénéfice « extra-osseux » démontré sur la survie. Sa durée ne doit pas toutefois excéder 2 ans du fait du risque accru d'ostéonécrose mandibulaire qui doit être prévenue par un examen stomatologique initial, le traitement préalable

de toute infection locorégionale et enfin l'éviction des gestes dentaires invasifs pendant toute la durée du traitement [1, 4]. Dans le *tableau 5*, nous résumons les volets de la prise en charge des principales complications du myélome multiple.

Traitement d'induction

Patients non éligibles à une autogreffe

Un patient de plus de 65 ans est *a priori* non éligible à une autogreffe et relève en première ligne d'un des 3 protocoles ayant démontré leur supériorité

par rapport au protocole melphalan-prednisone (MP) classique. Il s'agit des schémas melphalan-prednisone-thalidomide (MPT), melphalan-prednisone-bortézomib (VMP) et lénalidomide-dexaméthasone (RD) [5]. Dans une méta-analyse de Waage *et al.*, sur 1 685 patients, il a été démontré que l'ajout de la thalidomide permettait de gagner plus de 5 mois de survie sans progression et plus de 6 mois de survie globale par rapport au schéma Alexanian, une supériorité qui a été obtenue également par l'adjonction du bortézomib sur les taux de réponse complète, de survie sans progression et de survie globale. Le lénalidomide a montré des résultats similaires aux deux molécules précédentes mais beaucoup plus pour la tranche d'âge entre 65 et 75 ans que chez les patients de plus de 75 ans. L'association lénalidomide-dexaméthasone quant à elle était supérieure à la dexaméthasone seule dans l'étude de Zonder *et al.* et constitue aussi une alternative possible en première intention. Dans une méta-analyse de Kumar *et al.*, les schémas VMP et MPT ont été comparés indirectement à travers six études randomisées ayant porté sur un total de 2 798 patients. Aucune différence en termes de survie n'a été relevée malgré un taux de réponse complète et une toxicité sévère moindre dans le bras VMP [12]. Concernant les autres associations, les résultats du schéma cyclophosphamide-thalidomide-dexaméthasone (CTD) sont les plus probants. En comparaison avec le schéma MP, l'association CTD a donné un bénéfice supplémentaire en termes de taux de réponse mais sans supériorité évidente de survie. L'association bortézomib-melphalan-prednisone-thalidomide suivie d'un entretien bortézomib-thalidomide a été également essayée avec une survie sans progression de 56 % à 3 ans [4, 5]. Enfin, L'association bendamustine-prednisone s'est révélée supérieure au schéma MP et peut avoir une place en première intention chez les patients avec neuropathie axonale sévère contre-indiquant d'emblée le bortézomib et la thalidomide [2, 3]

Patients éligibles à une autogreffe

L'usage d'agents alkylants notamment du melphalan en traitement d'induction compromet les chances de succès de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques en pré-autogreffe (80 % *versus* 30 %). Ils sont donc à éviter dans cette situation. Le recours au protocole vincristine-doxorubicine-dexaméthasone (VAD) était la règle avant que ce dernier ne cède la place aux imides et au bortézomib qui ont permis d'augmenter considérablement le taux de réponse complète [1, 4]. Il existe une supériorité évidente du lénalidomide sur la thalidomide impliquant de réserver celle-ci aux situations où le lénalidomide est inaccessible ou contre-indiqué. La dose à utiliser de dexaméthasone n'est pas consensuelle mais il est admis de réserver les posologies très élevées aux cas d'hypercalcémie majeure, de compression médullaire,

d'insuffisance rénale ou de syndromes douloureux invalidants. Le nombre de cycles de traitement en pré-autogreffe est en moyenne de 4, suivis d'une mobilisation des cellules souches et d'une intensification par 2 cycles de melphalan à la dose de 200 mg/m². La dose du melphalan peut être réduite entre l'âge de 65 ans et 70 ans bien portants et chez les plus jeunes avec des comorbidités. D'après Nair *et al.*, l'autogreffe après ce régime permet d'avoir une survie sans progression qui dépasse 75 % après 4 ans [2, 3, 13]. Les principaux schémas d'induction du sujet jeune sont repris dans la figure 2.

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La supériorité sur la survie sans progression d'une autogreffe précoce est démontrée avec les inductions classiques mais pas avec les nouvelles associations [4]. En effet, il n'existe pas de différence significative de survie globale entre les patients ayant bénéficié d'une autogreffe précoce dès la rémission et ceux ne l'ayant eu qu'après une éventuelle rechute ultérieure. L'apport de la double *versus* la simple autogreffe reste lui aussi à démontrer vu les résultats contradictoires des études. Enfin, l'allogreffe dans le myélome multiple est associée une grande morbi-mortalité, la faisant limiter aux essais cliniques et aux jeunes patients avec critères pronostiques très péjoratifs [3].

Traitement de maintenance

Chez le patient jeune, il a été démontré que le lénalidomide et la thalidomide en traitement d'entretien après autogreffe ou traitement d'induction seul apportent un bénéfice clair en terme sur la survie sans progression mais encore incertain sur la survie globale. Chez les personnes âgées ayant reçu melphalan-prednisone ou melphalan-prednisone-lénalidomide en traitement d'induction, le lénalidomide en entretien était associé à une amélioration spectaculaire de la survie sans progression (31 mois *versus* 14 mois) au prix d'un risque accru de myélodysplasie et de leucémie dans le bras lénalidomide. Le bortézomib a été essayé essentiellement chez le sujet âgé dans le cadre de combinaisons thérapeutiques et selon des protocoles plutôt complexes, empêchant de sortir des conclusions claires concernant son apport spécifique et celui des autres molécules. Concernant les corticoïdes, leur bénéfice est très minime en traitement d'entretien, avec une toxicité importante faisant d'eux une option inadéquate dans cette indication. Globalement, les données disponibles actuellement permettent de penser qu'un traitement d'entretien après un traitement d'induction efficace est souhaitable même s'il n'y a pas de recommandation formelle. Les molécules à privilégier seraient alors la thalidomide à la dose de 50 mg/jour ou le lénalidomide à la dose de 5 à 15 mg/jour avec une durée minimale d'une année [2].

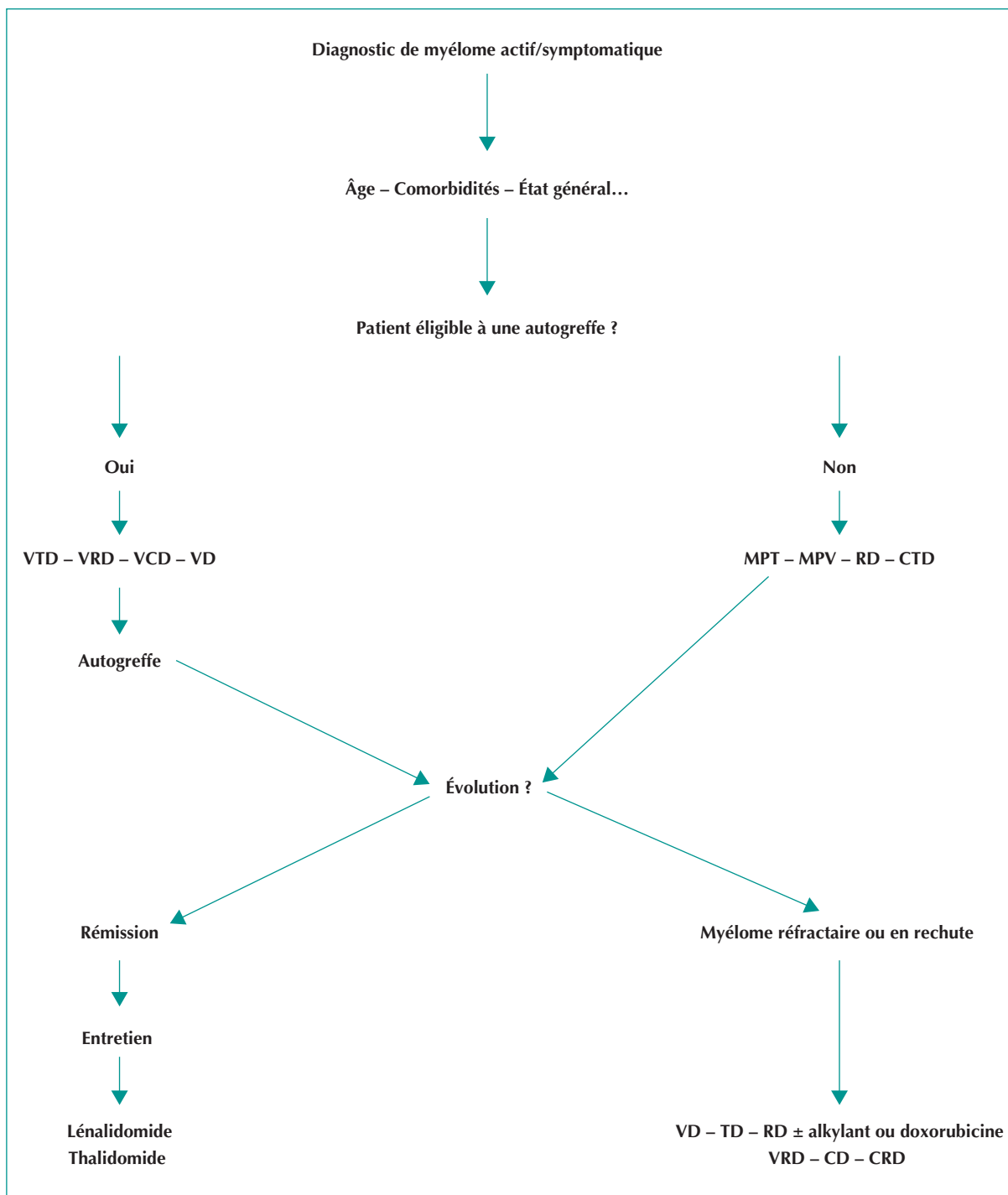


Figure 2. Arbre décisionnel général du myélome multiple.

VTD : bortézomib-thalidomide-dexaméthasone ; MPT : melphalan-prednisone-thalidomide ; VRD : bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone ; MPV : melphalan-prednisone-bortézomib ; VCD : bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone ; RD : lénalidomide-dexaméthasone ; VD : bortézomib-dexaméthasone ; CTD : cyclophosphamide-thalidomide-dexaméthasone ; TD : thalidomide-dexaméthasone ; CD : carfilzomib-dexaméthasone ; CRD : carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone.

Myélome réfractaire ou en rechute

Les patients avec réponse complète ayant duré plus d'1 an après un traitement de 1^{ère} ligne ou plus de 2 ans après un retraitement peuvent bénéficier du même traitement antérieur y compris s'il s'agissait d'une autogreffe. Dans les autres cas, le traitement doit être modifié en tenant compte des traitements précédents et en priorisant les associations bortézomib-dexaméthasone, thalidomide-dexaméthasone ou lénalidomide-dexaméthasone qui constituent des alternatives de choix dans cette indication. L'efficacité de ces schémas est d'autant plus importante lorsqu'ils sont instaurés précocement ou quand on y adjoint une molécule de chimiothérapie classique comme la doxorubicine, le melphalan ou le cyclophosphamide. L'association lénalidomide-bortézomib-dexaméthasone a donné également des résultats satisfaisants même chez les patients préalablement résistants à une de ces molécules [4, 5]. Le carfilzomib qui a donné des résultats encourageants aussi bien chez les patients naïfs que chez ceux ayant un myélome résistant au bortézomib a été récemment essayé dans le myélome réfractaire en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone en comparaison avec le schéma lénalidomide-dexaméthasone. Dans cette étude publiée tout récemment en 2015, la survie sans progression a été améliorée dans le bras carfilzomib (26,3 mois vs. 17,6 mois) avec une survie globale de 73 % versus 65 % à 2 ans. À noter que les premiers résultats d'une autre étude en cours comparant l'association carfilzomib-dexaméthasone au bortézomib-dexaméthasone dans les myélomes réfractaires seront annoncés en 2015 [14].

Thromboprophylaxie et imides

L'administration des imides nécessite obligatoirement l'évaluation du risque thrombotique. L'aspirine, la warfarine et les héparines de bas poids moléculaire sont clairement supérieures au placebo quant à la réduction de l'incidence de thromboses chez ces patients même s'il n'a pas été démontré de supériorité claire des anticoagulants entre eux ou des anticoagulants par rapport à l'aspirine. En pratique, il est actuellement recommandé de donner l'aspirine à la dose de 81 à 325 mg/jour en cas de monothérapie par les imides en l'absence d'autres facteurs de risque de thrombose et de donner une héparine prophylactique ou la warfarine en visant un INR entre 2 et 3 chez les patients avec d'autres facteurs de risque thrombotiques associés ou si l'imide est donné en combinaison avec un corticoïde, une anthracycline, un alkylant ou une érythropoïétine [1, 15].

Perspectives

En plus du carfilzomib qui constitue l'avancée concrète la plus récente dans le traitement du myélome

multiple, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques a débouché sur l'arrivée d'autres nouveaux traitements potentiellement efficaces et très prometteurs. Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain anti-CD38 de type IgG activant un certain nombre de mécanismes d'apoptose aboutissant in fine à la destruction du plasmocyte tumoral. Son utilisation chez les patients réfractaires ou en rechute en monothérapie a permis une réponse au moins partielle dans 42 % des cas et une réponse minimale dans 25 % des cas. Dans un récent essai présenté à l'ASH 2014, l'association daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone chez les patients réfractaires ou en rechute a permis d'améliorer la gammopathie chez tous les patients avec plus de 60 % de rémission au moins partielle. Moreau *et al.* ont évalué le profil de tolérance de la molécule dans le cadre de combinaisons thérapeutiques différentes avec des résultats rassurants. L'ixazomib est un inhibiteur du protéasome qui attire l'attention par son caractère oral mais aussi par les résultats spectaculaires du protocole ixazomib-lénalidomide-dexaméthasone suivi par un entretien ixazomib en monothérapie. Dans cette étude, une réponse au moins partielle a été obtenue chez 90 % des patients dont 19 % avaient une réponse stricte. Il a été démontré par ailleurs dans cette étude pour la première fois qu'un traitement d'entretien permettrait non seulement un maintien de la réponse initiale mais aussi son amélioration [16]. Une 3^e molécule novatrice dans le myélome multiple est représentée par le vorinostat dont la combinaison au lénalidomide et à la dexaméthasone dans les formes réfractaires a permis l'obtention d'une réponse dans 47 % des cas avec un profil acceptable de tolérance [17].

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: A comprehensive review. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009 ; 9 : 278-88.
2. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling M. Multiple myeloma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 ; 24(Suppl. 6) : 133-7.
3. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013 ; 88 : 226-35.
4. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1046-60.
5. Cairoli A, Duchosal MA. Myélome multiple : diagnostic et perspectives thérapeutiques. *Forum Med Suisse* 2013 ; 13 : 746-51.
6. Podar K, Tai YT, Hideshima T, Vallet S, Richardson PG, Anderson KC. Emerging therapies for multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009 ; 14 : 99-127.

7. Torimoto Y, Shindo M, Ikuta K, Kohgo Y. Current therapeutic strategies for multiple myeloma. *Int J Clin Oncol* 2015 ; 9 [in press].
8. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, *et al.* International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009 ; 23 : 215-24.
9. Rajkumar SV. Treatment of myeloma : Cure vs control. *Mayo Clinic Proc* 2008 ; 83 : 1142-5.
10. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013 ; 27 : 941-6.
11. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 538-48.
12. Kumar A, Hozo I, Wheatley K, Djulbegovic B. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. *Am J Hematol* 2011 ; 86 : 18-24.
13. Nair B, van Rhee F, Shaughnessy Jr. JD, *et al.* Superior results of Total Therapy 3 (2003-33) in gene expression profilingdefined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance. *Blood* 2010 ; 115 : 4168-73.
14. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372 ; 2 : 142-52.
15. Alexander M, Kirsas S, Mellor JD. Thalidomide thromboprophylaxis in multiple myeloma: A review of current evidence. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2012 ; 8 : 319-24.
16. Serraj K. 56^e congrès de la Société Américaine d'Hématologie (ASH, du 6 au 9 décembre 2014). *Médecine Thérapeutique* 2015 ; 21 : 80-4.
17. Siegel DS, Richardson P, Dimopoulos M. Vorinostat in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2014 ; 21 : e182.

Bénéfice du traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil sur le risque cardiovasculaire

Sandra Jost Turrillot

Centre hospitalier Annecy Genevois, service de cardiologie, 1 avenue de l'Hôpital, 74370 Metz Tassy, France
<sjostturrillot@ch-annecygenevois.fr>

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une pathologie fréquente mais parfois sous-diagnostiquée. Bien connu des pneumologues, le SAOS ne se résume pas à une hypersomnolence diurne puisqu'il est pourvoyeur de nombreux troubles cardiaques (hypertension, arythmies, insuffisance cardiaque. . .) et également métaboliques. Le traitement du SAOS semble bénéfique sur la mortalité et les événements cardiovasculaires mais des études randomisées de grand effectif sont encore nécessaires. L'objectif de cet article est d'identifier les situations où un SAOS doit être suspecté, afin de convaincre le clinicien de l'intérêt de sa prise en charge.

Le syndrome d'apnées du sommeil central, de mécanisme physiopathologique bien différent, ne sera pas détaillé ici.

Mots clés : syndrome d'apnées obstructives du sommeil, risque cardiovasculaire, ventilation par pression positive continue

Définition et diagnostic

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est caractérisé par un collapsus plus ou moins complet des voies aériennes supérieures, survenant de manière répétée au cours du sommeil. Cette obstruction est due à un relâchement des tissus musculaires (langue, voile du palais), qui se déplacent vers le fond du pharynx, lors de la position allongée. Ce phénomène est aggravé en cas d'excès de tissus ou de déformation anatomique. Les apnées ont pour conséquence des épisodes transitoires d'hypoxie avec désaturation en oxygène, hypercapnie, augmentation des efforts respiratoires et survenue de micro-réveils.

Cela peut entraîner une symptomatologie variée telle qu'une fatigue excessive, une hypersomnolence diurne, des céphalées, des troubles de l'attention, voire des troubles cognitifs.

Ces symptômes sont assez variables selon les patients, certaines personnes peuvent être porteuses d'un SAOS sévère sans ressentir de somnolence diurne.

Le diagnostic positif se fait grâce à un enregistrement du sommeil (polygraphie ou polysomnographie) qui permet de mesurer l'index d'apnées-hypopnées (IAH) par heure de sommeil. En cas de forte suspicion clinique de SAOS, une polygraphie ventilatoire peut être suffisante et elle présente l'avantage non négligeable de pouvoir être réalisée au domicile du patient, sans hospitalisation en laboratoire du sommeil.

L'IAH détermine la sévérité du SAOS :

- IAH entre 5 et 15 événements/h : SAOS léger ;
- IAH 15-30/h : SAOS modéré ;
- IAH > 30/h : SAOS sévère.

Le diagnostic du SAOS est établi devant la présence conjointe de signes cliniques (somnolence,



Tirés à part : S. Jost Turrillot

ronflements, sensations de suffocation pendant le sommeil, etc.) et la présence d'événements respiratoires nocturnes (IAH $\geq$ 5/h).

Le SAOS est clairement associé à une augmentation du risque cardiovasculaire, indépendamment de facteurs confondants tels que l'obésité et l'âge [1].

Cette mortalité excessive chez les patients apnéiques est expliquée par un lien direct entre SAOS et certaines maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle, les coronaropathies, l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Épidémiologie

La prévalence du SAOS est assez variable selon la population étudiée et la valeur seuil d'IAH fixée.

Selon une étude américaine, il serait présent chez 9 % des hommes et 4 % des femmes de la population générale, âgée de 30 à 60 ans (pour un IAH $>$ 15/h) [2].

Mais la prévalence du SAOS est bien supérieure chez les patients porteurs de maladies cardiovasculaires. Par exemple, on estime qu'il est présent chez plus de 70 % des sujets hypertendus résistants [3], 30 à 58 % des coronariens et plus de 43 % des patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral.

Le risque de SAOS augmente avec l'âge, le sexe masculin et l'obésité.

Physiopathologie des apnées

Le sommeil correspond à une situation de mise au repos du métabolisme cardiovasculaire, avec une chute d'environ 25 % de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, par diminution de la stimulation sympathique et augmentation du tonus vagal.

En cas de SAOS, la situation est bien différente... Voici de manière synthétique les conséquences physiopathologiques d'une apnée :

Le relâchement, puis collapsus, des tissus pharyngés provoque un arrêt du flux respiratoire. Les efforts respiratoires augmentent (à glotte fermée) et génèrent une importante baisse de pression intrathoracique. Cette négativation des pressions a plusieurs conséquences : une majoration de la pression transmurale au niveau du ventricule gauche (ce qui augmente la post-charge) et des oreillettes, et une augmentation du retour veineux dans les cavités droites. La surcharge ventriculaire droite entraîne une gêne au remplissage des cavités gauches par interdépendance droite-gauche, avec déplacement du septum interventriculaire. Ce phénomène s'additionne à l'augmentation de la post-charge pour engendrer une baisse du volume d'éjection ventriculaire gauche.

Parallèlement, l'arrêt du flux respiratoire entraîne une hypoxémie et une hypercapnie. Un déséquilibre peut s'installer entre les besoins et les apports en oxygène au niveau myocardique.

L'asphyxie est levée par les micro-réveils mais ceux-ci ont pour conséquence une hyperactivité sympathique et une baisse du tonus vagal.

Après un micro-réveil, les patients reprennent généralement un sommeil normal, jusqu'à la prochaine apnée où le cycle recommence, et ce, jusqu'à plusieurs dizaines de fois par heure.

Après plusieurs années, ceci peut engendrer des atteintes cardiovasculaires multiples. Plusieurs mécanismes ont été avancés, mais ils ne sont pour l'heure pas tous élucidés :

- *Hyperactivité sympathique.* Elle est en lien avec les micro-réveils et provoque une hypertension artérielle (HTA). Elle est connue depuis plusieurs années chez les patients apnéiques : différentes études ont mis en évidence un taux plus élevé de catécholamines sériques et urinaires chez les patients apnéiques, avec une baisse significative des valeurs après ventilation par pression positive continue (PPC). L'hyperactivité sympathique semble persister durant la journée.

- *Inflammation systémique et stress oxydatif.* Ces deux mécanismes s'additionnent, conduisant à une dysfonction endothéliale et une athérosclérose précoce. L'hypoxie intermittente semble avoir un rôle prédominant dans ce processus.

- *Dysfonction métabolique.* Concernant le métabolisme glucidique, deux études récentes suggèrent que le SAOS est associé à une intolérance au glucose et une insulino-résistance [4, 5], indépendamment du poids. Ces études démontrent que l'hypoxie causée par le SAOS engendre une élévation d'hormones sympathomimétiques (épinephrine, nor-épinephrine, cortisol) conduisant à une augmentation de la néoglucogénèse hépatique et par conséquent une hyperglycémie.

Les résultats sont moins clairs concernant le métabolisme lipidique, notamment à cause de la présence de nombreux facteurs confondants.

Effet du SAOS sur le métabolisme cardiovasculaire

Le SAOS est pourvoyeur de multiples complications cardiovasculaires dont les patients ont rarement conscience. Il est important de les sensibiliser afin d'augmenter l'adhérence au traitement.

Hypertension artérielle (HTA)

Le SAOS est surtout pourvoyeur d'HTA résistante, c'est-à-dire lorsque la pression artérielle n'est pas contrô-

lée malgré l'utilisation de trois classes thérapeutiques différentes, incluant un diurétique thiazidique. Le mécanisme principal semble être l'hyperactivité sympathique nocturne qui augmente les résistances vasculaires périphériques, avec un effet persistant y compris la journée. L'hypertension artérielle est classiquement nocturne (profil non dipper), et semble proportionnelle à la sévérité du SAOS. Le SAOS est maintenant reconnu comme la cause la plus fréquente d'HTA résistante secondaire, bien loin devant la sténose des artères rénales ou les causes endocriniennes [6]. Il doit être recherché avec application chez ces patients, surtout si le morphotype ou les symptômes sont évocateurs. Les recommandations 2007 de l'ESH-ESC préconisent la réalisation d'une mesure ambulatoire de pression artérielle des 24 heures (MAPA) qui permet de dépister une HTA nocturne, contrairement aux automesures à domicile.

Arythmies cardiaques et troubles de conduction

Ces atteintes sont assez fréquentes, souvent nocturnes également, peuvent survenir en l'absence de cardiopathie sous-jacente, ou aggraver une myocardiopathie déjà présente.

Le SAOS est pourvoyeur de troubles du rythme supraventriculaires, telles que des extrasystoles auriculaires ou de la fibrillation auriculaire (FA). L'inflammation systémique, l'hyperactivité sympathique, les variations de pression transmurale et l'HTA s'additionnent pour provoquer des troubles de la contractilité et un remodelage des oreillettes.

Chez les patients apnéiques, le risque de FA est multiplié par 4 [7] et entraîne par conséquent une augmentation du taux d'AVC, embolies systémiques et décès.

En plus du risque accru de FA, les patients porteurs d'un SAOS sévère répondent moins bien aux traitements anti-arythmiques, qu'ils soient médicamenteux ou interventionnels (procédure d'ablation par radiofréquence ou cryoablation) [8, 9].

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection, la présence d'un syndrome d'apnées du sommeil peut entraîner des troubles du rythme à l'étage ventriculaire également. Ceci est surtout reconnu en cas d'apnées centrales, mais est aussi décrit dans le SAOS, notamment en cas de coronaropathie associée.

Des troubles de conduction peuvent survenir (bradycardies sinusales, pauses sinusales, blocs auriculo-ventriculaires), principalement la nuit, lors des apnées. De nombreux cardiologues rythmologues s'intéressent de près au SAOS, car sa prévalence est élevée chez les patients porteurs de pacemakers [10] et habituellement les troubles de conduction régressent après appareillage des apnées. Certains pacemakers peuvent maintenant détecter

les apnées, par mesure de l'impédance transthoracique. Il faut savoir penser au SAOS en cas de FA ou troubles de conduction nocturnes, là encore en s'appuyant sur la clinique.

Insuffisance cardiaque

Une altération de la relaxation et de la contractilité myocardique va s'installer chez les patients apnéiques. Plusieurs facteurs interviennent, notamment les variations de pression intrathoraciques et l'augmentation chronique de la post-charge. L'HTA provoque une hypertrophie ventriculaire (cardiopathie hypertensive), et, chez ces patients fréquemment coronariens, ces mécanismes s'additionnent pour conduire au développement d'une insuffisance cardiaque au bout de plusieurs années.

Toutefois, le lien entre SAOS et insuffisance cardiaque peut être bidirectionnel, et les apnées peuvent être la conséquence d'une insuffisance cardiaque congestive. En cas de rétention hydrosodée, l'infiltration œdémateuse est présente dans tout l'organisme. Il est bien connu que les œdèmes doivent être recherchés dans les lombes chez les patients alités. Cette infiltration œdémateuse touche également les voies aériennes supérieures la nuit et favorise le collapsus.

L'insuffisance cardiaque terminale est fréquemment pourvoyeuse de SAS central. La physiopathologie de ce syndrome est différente et ne sera pas détaillée ici. Dans tous les cas, la présence d'un SAS, obstructif ou central, aggrave le pronostic des patients [11] : certaines études montrent un taux de mortalité deux fois plus important chez les patients insuffisants cardiaques porteurs d'un SAOS (IAH > 15/h) par rapport à ceux ayant un IAH < 15/h.

Coronaropathies

La cardiomyopathie ischémique est fréquente chez les patients apnéiques, qui cumulent souvent les facteurs de risque cardiovasculaires. Cependant les études ont montré que le SAOS était associé de manière indépendante aux coronaropathies [12]. Il est maintenant reconnu comme un facteur de risque à part entière. Les mécanismes sont multifactoriels : athérosclérose, dysfonction endothéliale, anomalies de la microcirculation, déséquilibre entre les apports en oxygène et les besoins, qui sont augmentés (augmentation de la post-charge, hypertrophie ventriculaire gauche, etc.). Comme dans l'insuffisance cardiaque, la présence d'un SAOS chez les patients coronariens est un facteur de mauvais pronostic puisqu'il entraîne une augmentation de la mortalité [13].

Atteinte neurovasculaire

Le risque accru de fibrillation auriculaire, HTA, et l'athérosclérose précoce entraînent un sur-risque d'AVC, notamment ischémique, chez les patients apnéiques [14].

Le niveau de preuve est encore faible mais il semble que le SAOS ait un impact négatif sur le devenir fonctionnel des patients ayant présenté un AVC, et expose à une surmortalité.

Bénéfice du traitement du SAOS sur le risque cardiovasculaire

Le traitement le plus efficace du SAOS consiste à appliquer une pression positive continue (PPC) dans les voies aériennes supérieures afin de lever l'obstruction. La restauration du flux respiratoire permet d'abolir les désaturations et normalise les pressions intrathoraciques.

La ventilation par PPC est habituellement indiquée en cas d'IAH $\geq 30/h$ et a pour principal objectif une amélioration des symptômes cliniques ressentis par les patients, notamment la somnolence diurne.

Mais il est maintenant recommandé de rechercher systématiquement des comorbidités cardiovasculaires associées, car leur présence peut influencer sur la décision de mise en route d'un traitement par PPC. De nombreux travaux ont évalué l'effet du traitement sur ces complications.

Coronaropathies et morbi-mortalité cardiovasculaire

Plusieurs études non randomisées ou observationnelles ont montré un effet bénéfique de la PPC sur les événements cardiovasculaires et sur la mortalité [15, 16].

Cependant, une étude plus récente prospective et randomisée ne retrouvait pas ce bénéfice : la survenue du critère primaire combinant HTA ou événements cardiovasculaire (IDM non fatal, AVC non fatal, AIT, décès cardiovasculaire, insuffisance cardiaque, hospitalisation pour angor instable ou arythmie) était similaire chez les patients traités et non traités [17].

D'autres essais contrôlés de grand effectif sont encore nécessaires pour préciser l'effet de la PPC sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. L'étude multicentrique et internationale SAVE, qui a prévu d'inclure 5 000 patients, permettra peut-être de répondre à cette question [18].

Hypertension artérielle

De nombreuses études se sont intéressées à l'effet de la PPC sur la pression artérielle (PA), notamment chez les patients porteurs d'une HTA résistante. Le traitement du SAOS permet une baisse tensionnelle significative, bien que modeste : une méta-analyse récente objective une diminution de $-3,9$ mmHg sur la PA systolique et $-3,4$ mmHg sur la PA diastolique [19]. Le rétablissement d'un profil dipper semble particulièrement intéressant car

la présence d'un profil non dipper apparaît comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant.

Cette baisse peut sembler assez faible mais il est démontré qu'une réduction, même modérée, du niveau de PA (de l'ordre de 2 à 3 mmHg) peut avoir un retentissement clinique significatif en réduisant la morbi-mortalité cardiovasculaire (entre 6 et 8 % pour les AVC et 4 à 5 % pour les coronaropathies) [20].

La baisse tensionnelle dépend de l'observance à la PPC et de la sévérité initiale du SAOS. L'utilisation de la PPC doit être au moins de 4 heures par nuit pour observer un effet sur la PA.

Fibrillation auriculaire

Chez les patients apnéiques et en fibrillation auriculaire, le traitement par PPC permet d'augmenter les chances de retour en rythme sinusal en cas de cardioversion électrique et/ou médicamenteuse [21, 22]. Ceci est surtout vrai pour les FA paroxystiques ou persistantes.

Le traitement par PPC a également un impact positif sur les procédures d'ablation, en augmentant leur taux de réussite [23].

Insuffisance cardiaque

Les effets hémodynamiques de la ventilation en pression positive sont bien connus depuis plusieurs années maintenant. Une étude randomisée de faible effectif a comparé les effets d'une PPC « placebo » (pression délivrée insuffisante pour lever l'obstruction) à une PPC efficace, et a montré que la ventilation efficace permet une augmentation, modérée mais significative, de la FEVG. Cependant, il n'est pas possible d'affirmer que le traitement du SAOS améliore la survie chez les patients insuffisants cardiaques car la plupart des données sur le sujet viennent d'études non randomisées de faible effectif.

Effets métaboliques

Les interactions sont complexes entre métabolisme glucidique, obésité et SAOS. Les études concernant l'effet de la PPC sont pour l'instant contradictoires et d'autres travaux devront être menés sur ce sujet. La prise en charge des patients avec syndrome métabolique reste globale et multidisciplinaire, l'appareillage du SAOS semble bénéfique chez ces patients mais, seul, n'est pas suffisant.

Conclusion

De nombreuses situations cliniques doivent faire rechercher un SAOS, surtout si le morphotype ou les symptômes sont évocateurs, notamment devant une hypertension artérielle non contrôlée, fibrillation auriculaire, troubles de conduction nocturnes, voire même en cas de

cardiopathie ischémique ou syndrome métabolique. Il faut adresser ces patients aux spécialistes pneumologues car la prise en charge des apnées peut permettre un meilleur contrôle de ces complications et une diminution du risque cardiovasculaire. Cependant, la littérature manque encore d'études prospectives randomisées démontrant l'efficacité du traitement par PPC sur la morbi-mortalité.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005 ; 365 : 1046-53.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1230-5.
3. Cadaval S, Martinez D, Gus M, *et al.* Obstructive sleep apnea and resistant hypertension. A case control study. *Chest* 2007 ; 132 : 1858-62.
4. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Cardiometabolic phenotype and UKPDS risk in male type 2 diabetic patients with obstructive sleep apnoea. *Diabetes Metab Syndr* 2009 ; 3 : 50-4.
5. Hermans MP, Ahn SA, Mahadeb YP, Rousseau MF. Sleep apnoea syndrome and 10-year cardiovascular risk in females with type 2 diabetes: relationship with insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 2013 ; 29 : 227-34.
6. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, *et al.* Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011 ; 58 : 811-7.
7. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, *et al.* Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 910-6.
8. Monahan K, Brewster J, Wang L, *et al.* Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2012 ; 110 : 369-72.
9. Mantiello M, Nadal M, Tamborero D, *et al.* Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace* 2010 ; 12 : 1084-9.
10. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, *et al.* High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007 ; 115 : 1703-9.
11. Wang H, Parker JD, Newton GE, *et al.* Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 1625-31.
12. Shahar E, Whitney CW, Redline S, *et al.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 19-25.
13. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, *et al.* Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007 ; 99 : 26-30.
14. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, *et al.* Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182 : 269-77.
15. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, *et al.* Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004 ; 25 : 728-34.
16. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, *et al.* Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 50 : 1310-4.
17. Barbé F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, *et al.* Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in non sleepy patients with obstructive sleep apnea : a randomized controlled trial. *JAMA* 2012 ; 307 : 2161-8.
18. McEvoy RD, Anderson CS, Antic NA, *et al.* The sleep apnea cardiovascular endpoints (SAVE) trial : rationale and start-up phase. *J Thorac Dis* 2010 ; 2 : 138-43.
19. Varounis C, Katsi V, Kallikazaros I, *et al.* Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014 ; 175 : 195-8.
20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* National heart, lung, and blood institute joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure; national high blood pressure education program coordinating committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 ; 289 : 2560-72.
21. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, *et al.* Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003 ; 107 : 2589-94.
22. Monahan K, Brewster J, Wang L, *et al.* Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2012 ; 110 : 369-72.
23. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, *et al.* Safety and efficacy of pulmonary vein atrial isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010 ; 3 : 445-51.

Quoi de neuf dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire en 2015 ?

Christophe Pison^{1,2}, Marie Jondot^{1,2}, Pierrick Bedouch^{1,3}, Muriel Salvat^{1,4}, Hélène Bouvaist^{1,4}, avec le Centre de compétence pour l'hypertension sévère de l'adulte et de l'enfant Rhône-Alpes^a

¹ Université Grenoble Alpes, France

² CHU de Grenoble, Pôle Thorax et Vaisseaux, Clinique Universitaire de Pneumologie, France

<CPison@chu-grenoble.fr>

³ CHU de Grenoble, Pôle Pharmacie, France

⁴ CHU de Grenoble, Pôle Thorax et Vaisseaux, Clinique Universitaire de Cardiologie, France

^a Centre de compétence pour l'hypertension sévère de l'adulte et de l'enfant Rhône-Alpes, Centre de Grenoble : pédiatres, S. Douchin, G. Blaysat ; Cardiologues et Médecin de rééducation, G. Barone-Rochette, H. Bouvaist, S. Marlière, M. Noirclerc, M. Salvat, C. Saunier, E. Vautrin ; Imagerie, G. Ferretti, A. Jankowski, F. Thony, E. Reymond, M. Rodière ; Pneumologues et Internistes : A. Briault, B. Camara, S. Quétant, C. Pison, C. Saint-Raymond, B. Imbert ; Fonctionnalistes : B. Aguilaniu, S. Doutreleau, B. Wuyam ; Pharmaciens cliniciens, Cadre infirmier, Assistante de recherche clinique : S. Chanoine, P. Bedouch, M. Roustit, A. Phanatzis, M. Jondot ; soins à domicile, AGIR à Dom

En 2015, le domaine de l'hypertension artérielle pulmonaire a connu de fortes évolutions touchant les objectifs du traitement, l'intérêt des associations thérapeutiques d'emblée, dont les preuves s'accumulent, les traitements non médicamenteux et les nouveaux chemins métaboliques, notamment épigénétiques, cibles des molécules en développement au niveau du ventricule droit, de la circulation pulmonaire et des muscles squelettiques soutenant le concept d'une maladie systémique à point de départ vasculaire pulmonaire. L'irruption des micro-ARN comme biomarqueurs et cibles thérapeutiques représentent un espoir réel pour ces patients.

Mots clés : hypertension artérielle pulmonaire, hypertension pulmonaire, échocardiographie, prostanoïdes, inhibiteur des phosphodiesterases de type 5, antagonistes des récepteurs à l'endothéline, micro-ARN, biomarqueur

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie vasculaire pulmonaire rare et grave, caractérisée par l'augmentation progressive des résistances artérielles pulmonaires, qui peut conduire, à terme, à une insuffisance cardiaque droite et au décès. En 2015, on dispose de dix molécules enregistrées dans cette indication correspondant à plusieurs centaines de patients inclus dans le monde dans des essais de phases II et III au cours de ces vingt dernières années, véritable tour de force pour une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 15 et

50 par million d'habitants. La France est organisée de façon unique pour la prise en charge des HTAP avec vingt-deux centres de compétence et un centre national de référence au Kremlin-Bicêtre. Le centre de référence français est clairement leader dans le monde et cette position représente une chance pour la prise en charge des patients et leurs accès aux innovations. L'article « *Comment je traite une hypertension pulmonaire ?* », dans ce numéro, reprend les conclusions du cinquième Congrès mondial de l'hypertension pulmonaire de Nice en février 2013 [1].

mt

Tirés à part : C. Pison

Tableau 1. Objectifs du traitement, adapté de [3]

- Classe fonctionnelle modifiée de la New York Heart Association I ou II
- Échocardiographie et/ou résonance magnétique cardiaque droite mettant en évidence des cavités cardiaques « normales » en termes de taille et fonction
- Hémodynamique cardiaque droite avec normalisation de la fonction ventriculaire droite avec une pression atriale droite < 8 mmHg et un index cardiaque > 2,5 à 3,0 L/min/m²
- Périmètre de marche > 380 m jusqu'à 440 m
- VO₂ au pic > 15 mL/min/kg et un équivalent ventilatoire pour le CO₂ < 45 L/min
- BNP, NT pro-BNP, proches des valeurs normales des laboratoires

Cette synthèse sur les nouveautés du traitement de l'HTAP en 2015 va sensiblement au-delà de ces données de 2013, emprunte largement à des revues récentes publiées par l'équipe du Kremlin-Bicêtre¹ et celle de l'université Laval, à Québec [2-4], et tente de mettre en exergue successivement les objectifs du traitement, l'intérêt des associations thérapeutiques d'emblée, dont les preuves s'accumulent, les traitements non médicamenteux et les nouveaux chemins métaboliques, notamment épigénétiques, cibles des molécules en développement au niveau du ventricule droit, de la circulation pulmonaire et des muscles squelettiques, soutenant le concept d'une maladie systémique à point de départ vasculaire pulmonaire. On rappelle qu'en 2015 l'HTAP est une maladie chronique, qui engage à court et à moyen terme le pronostic vital et pour laquelle on n'a pas de traitement curatif en dehors de la transplantation pulmonaire qui comporte son lot de contraintes.

Objectifs du traitement

La plupart des molécules spécifiques ont été enregistrées après des essais de phase II puis III utilisant l'amélioration du périmètre de marche de 6 min (PM6) comme critère de jugement principal, paramètre certes utile mais qui a de nombreuses limites, conduisant au choix d'autres critères de jugements dans les essais thérapeutiques et conjointement à des objectifs du traitement plus ambitieux sur une base personnalisée [3]. En effet le PM6 est sujet à l'apprentissage, à une certaine variabilité d'un jour à l'autre, aux données démographiques et aux comorbidités des patients. On ne sait comment l'exprimer : valeur absolue, pourcentage de la valeur prédite, augmentation post-traitement avec le problème des valeurs plafonds. Le plus problématique sont les relations fort lâches entre le PM6, ses variations et l'hémodynamique, la fonction ventriculaire droite ou encore avec les effets du traitement, notamment les associations, en termes de morbidités. Ainsi sont proposés des objectifs souvent combinés à atteindre pour

les traitements, associés à une réduction de la morbidité (*tableau 1*) et qui sont corrélés à un allongement du temps avant aggravation clinique, critère composite (*tableau 2*) utilisé comme critère de jugement principal dans trois essais phares récents : Seraphin, Ambition et Griphon [2].

Intérêt des associations thérapeutiques d'emblée

L'aggravation clinique des patients porteurs d'HTAP conduit à introduire de façon successive une deuxième, voir une troisième molécule conformément au niveau de recommandation 1A du cinquième congrès mondial de l'hypertension pulmonaire de 2013 [1]. Néanmoins, cette stratégie est remise en cause pour deux raisons principales : son inefficacité relative et les enseignements des traitements combinés prônés dans d'autres maladies chroniques graves comme la tuberculose ou l'infection VIH, où la triple thérapie d'emblée a montré sa supériorité.

Après l'étude Breathe-2 négative sur les résistances vasculaires pulmonaires, par défaut de puissance très probablement, comparant d'emblée dans deux bras parallèles époprosténol + bosentan *versus* époprosténol + placebo chez trente-trois patients porteurs d'HTAP, deux études, dont un essai randomisé chez des patients incidents de classes II et III, étude Ambition [5] (bientôt sous presse) et une étude pilote monocentrique observationnelle de patients incidents en classe III/IV [6] ont montré des résultats remarquables avec une réduction de 50 % du risque d'aggravation clinique et une diminution massive des résistances artérielles pulmonaires, respectivement. L'association d'emblée sera sans doute très prochainement la référence dans les formes modérées à très sévères de l'HTAP.

Traitements non médicamenteux

Trois traitements innovants sont discutés, dont la greffe pulmonaire compte tenu de l'accès en 2007 à la super-urgence pour les patients français.

¹ <http://www.reseau-htap.fr/reseau-francais-htap/carte-de-france.asp>

Tableau 2. Temps avant aggravation clinique, critère composite comme critère de jugement principal des essais thérapeutiques récents dans l'HTAP

• Mortalité, toutes causes, ou
• Transplantation, ou
• Septostomie atriale, ou
• Initiation de prostanoïdes par voie parentérale, ou
• Aggravation clinique définie par la présence de 3 critères*
○ déclin de $\geq 15\%$ du PM6, et
○ aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque droite ou augmentation de la classe NYHA, et
○ la nécessité de l'adjonction d'un traitement spécifique à l'exclusion des diurétiques oraux

* L'aggravation clinique doit être jugée par un comité indépendant.

La transplantation pulmonaire

La transplantation de niveau I-C car difficilement évaluable par un essai randomisé, reste la seule issue pour un nombre significatif de patients ne présentant pas de contre-indications [7]. L'instauration de la super-urgence en France en 2007 dans cette indication a permis de doubler la survie en intention de traiter à cinq ans au sein du centre chirurgical de Marie Lannelongue [8].

La réhabilitation respiratoire

Elle a acquis ses lettres de noblesse avec une recommandation de niveau 1-A, compte tenu de cinq études ouvertes et de trois essais randomisés. Le bénéfice à ce jour est démontré sur la qualité de vie et la tolérance à l'effort. Néanmoins, les modalités et les mécanismes de l'amélioration, de même que les effets sur la morbi-mortalité, ne sont pas connus à ce jour. Les patients en classe IV méritent sûrement des précautions particulières. Un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) interrégional Rhône-Alpes-Auvergne obtenu en 2014 et coordonné par le centre de Saint-Étienne débute dans six centres de compétences et analysera ces différents points via une double randomisation dite de Zelen [9] avec une étude interventionnelle prolongée de douze mois, en supervision initialement directe, puis indirecte.

La dénervation artérielle pulmonaire

La dénervation artérielle pulmonaire via une technique de radiofréquence proximale en diminuant le tonus sympathique de la circulation sympathique a montré son potentiel grâce à une équipe sino-américaine chez treize patients porteurs d'une HTAP avec une réduction très

significative des pressions artérielles pulmonaires [10]. Des études complémentaires prospectives randomisées sont indispensables. Un PHRC national obtenu en 2015 par le centre de Nice impliquant en tout quatre centres de compétences français permettra via un essai randomisé d'apporter des arguments supplémentaires pour ou contre cette technique innovante.

Nouveaux chemins métaboliques, notamment épigénétiques

De très nombreuses voies métaboliques font l'objet de travaux en espérant modifier radicalement le traitement et transformer le pronostic très sombre des HTAP (pour revues, voir [2-4]).

Le selixipag oral est un agoniste des récepteurs humains à la prostaglandine I_2 testé avec succès dans un essai pivot Grifphon chez 1 156 patients avec HTAP avec une réduction de 43 % du risque d'aggravation clinique ; il devrait bénéficier d'une AMM en 2016.

L'utilisation d'un inhibiteur des récepteurs de tyrosine kinase, l'imatinib (Glivec®) a été mis en œuvre dans l'essai Impress avec un effet hémodynamique modeste chez des patients avec HTAP très sévères mais au prix d'effets secondaires inacceptables à type d'hématomes sous-duraux. Malgré cet échec, contrôler les facteurs de croissance demeure une voie de recherche importante.

L'inhibition des enzymes, en l'occurrence la tryptophane hydroxylase impliquée dans la synthèse de la sérotonine, vasoconstricteur de la circulation pulmonaire fait partie aussi des cibles potentielles.

L'inflammation dans l'HTAP a conduit à tester dans différents contextes des anti-inflammatoires et des immunosuppresseurs avec certains succès en cas d'HTAP dans le lupus et les connectivites mixtes mais une absence d'effets dans l'HTAP de la sclérodermie.

De façon très originale, un effet Warburg a été mis en évidence au niveau de la circulation pulmonaire et du ventricule droit avec un défaut marqué de l'oxydation phosphorylante dont le rétablissement par le dichloroacétate dans les modèles murins fait régresser l'HTAP. Un essai de phase I chez l'homme est en cours.

L'activation neurohormonale de l'insuffisance cardiaque notamment gauche est à la base du traitement de cette condition avec le recours aux bêtabloquants, aux antialdostérone, aux antagonistes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et aux bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine II. Par analogie avec l'insuffisance cardiaque gauche, ces thérapeutiques sont progressivement testées dans l'HTAP avec une prudence particulière dans le recours aux bêtabloquants.

La décennie qui vient de s'écouler a mis en avant le rôle de courtes séquences non codantes d'ARN appelées micro-ARN, dont on dénombre plus de 1 000 formes. Ces ARN contrôlent probablement plus de 30 % des gènes en dégradant ou réprimant les ARN, aboutissant à une diminution de la synthèse des protéines concernées. En général ces micro-ARN agissent sur un grand nombre d'ARN messagers et ont donc des effets pléiotropiques. Ces modifications épigénétiques sont des réponses à des stimuli inflammatoires et hypoxiques, stress très communs dans l'HTAP conduisant à découvrir des signatures de micro-ARN soit augmentés, soit diminués dans l'HTAP au niveau de la circulation pulmonaire, du ventricule droit et également au niveau des muscles squelettiques participant de façon très significative à l'intolérance à l'effort de ces patients [4]. Ces micro-ARN sont de très probables candidats biomarqueurs et des cibles thérapeutiques, par exemple pour des antagomirs ou des miRNA mimics, avec des données expérimentales très convaincantes [4].

En conclusion, le traitement de l'HTAP, affection rare, est un exemple de coopération internationale exceptionnelle avec un va-et-vient remarquable entre la clinique et le laboratoire laissant espérer de futures ruptures conceptuelles dans le traitement de cette affection encore létale, et pourquoi pas des guérisons à la clé.

Liens d'intérêt : PB a reçu des fonds d'Actélion France, de Bioprojet, de GSK et de Pfizer pour des projets de recherche et la participation à des congrès scientifiques ; HB a reçu des fonds d'Actélion France, de Bayer France, de GSK et de Pfizer pour des projets de recherche et la participation à des congrès scientifiques ; CP a reçu des fonds de Bayer France, de GSK France et d'Actélion France pour des symposia et pour se rendre à des congrès médicaux ; MS a reçu des fonds de GSK France, d'Actélion France pour des symposia et pour se rendre à des congrès médicaux ; MJ a reçu des fonds de Bayer France, de GSK France et d'Actélion France pour se rendre à des congrès médicaux et financer son doctorat de Sciences.

Références

1. Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 : D60-72.
2. Humbert M, Lau EM, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014 ; 130 : 2189-208.
3. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2015 ; 65 : 1976-97.
4. Meloche J, Pflieger A, Vaillancourt M, Graydon C, Provencher S, Bonnet S. miRNAs in PAH: biomarker, therapeutic target or both? *Drug Discover Today* 2014 ; 19 : 1264-9.
5. Galie N. The AMBITION study: design and results. *Eur Respir J* 2014 ; 44(Suppl. 58) : A2916.
6. Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014 ; 43 : 1691-7.
7. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2015 ; 34 : 1-15.
8. Savale L, le Pavec J, Mercier O, et al. Six-years experience with high priority allocation program for lung and heart-lung transplantation in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transpl* 2015 ; 34 : 419.
9. Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1979 ; 300 : 1242-5.
10. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, T. N L, Stone GW. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 : 1092-100.

Comment je traite une hypertension pulmonaire ?

Pierrick Bedouch^{1,2}, Hélène Bouvaist^{1,3}, Matthieu Roustit^{1,2}, Sébastien Quétant^{1,4}, Sébastien Chanoine^{1,2}, Frédéric Thony^{1,5}, Christophe Pison^{1,4,a}, et le Centre de Compétence pour l'hypertension sévère de l'adulte et de l'enfant Rhône-Alpes^a

¹ Université Grenoble Alpes, France

² CHU de Grenoble, Pôle Pharmacie, CS10217, 38043 Grenoble Cedex 9, France
<PBedouch@chu-grenoble.fr>

³ CHU de Grenoble, Clinique Universitaire de Cardiologie, France

⁴ CHU de Grenoble, Clinique Universitaire de Pneumologie, France

⁵ CHU de Grenoble, Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie médicale, France

^a Centre de compétence pour l'hypertension sévère de l'adulte et de l'enfant Rhône-Alpes, Centre de Grenoble : Pédiatres : S. Douchin, G. Blaysat ; Cardiologues et Médecins de rééducation : G. Barone-Rochette, H. Bouvaist, S. Marlière, M. Noirclerc, M. Salvat, C. Saunier ; Imagerie : G. Ferretti, A. Jankowski, F. Thony, M. Rodière, E. Reymond ; Pneumologues et Internistes : A. Briault, B. Camara, S. Quétant, C. Saint-Raymond, C. Pison, B. Imbert ; Fonctionnalistes : B. Aguilaniu, B. Wuyam, S. Doutreleau ; Pharmaciens cliniciens, Cadre infirmier, Assistante de recherche clinique : P. Bedouch, S. Chanoine, M. Roustit, A. Phanatzis, M. Jondot ; Soins à domicile : AGIR à Dom.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) nécessite une prise en charge par des centres experts. Le traitement repose sur des mesures générales et des traitements symptomatiques en première intention. À ces mesures, peuvent s'ajouter selon le type et la gravité de la maladie des traitements dits « spécifiques » développés depuis le début des années 2000 et actuellement au nombre de dix. Il existe quatre familles de médicaments spécifiquement indiqués dans l'HTAP : les analogues de la prostacycline, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ET-1), les inhibiteurs de la PDE-5 et les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (sGC). Pour le cas particulier de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC), la chirurgie de thromboendartériectomie est indiquée pour les formes opérables et plus récemment l'angioplastie lors des contre-indications de la chirurgie. Enfin, la transplantation pulmonaire constitue le seul traitement curatif.

Mots clés : hypertension artérielle pulmonaire, hypertension pulmonaire, échocardiographie, insuffisance cardiaque, maladies respiratoires chroniques, thrombose chronique des artères pulmonaires

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie vasculaire pulmonaire rare et grave, caractérisée par l'augmentation progressive des résistances artérielles pulmonaires, qui peut conduire, à terme, à une insuffisance cardiaque droite et au décès. Cette affection appartient aux hypertensions pulmonaires, dont la classification clinique et thérapeutique a été mise jour à Nice en 2013 lors du 5^e congrès mondial sur l'hypertension pulmonaire (HP) (*tableau 1*) [1]. L'essentiel des avancées thérapeutiques concernent le groupe 1, HTAP où 10 sub-

stances actives sont enregistrées en France en 2015 (*tableau 2*), et beaucoup plus récemment le groupe 4 avec l'enregistrement du riociguat, la chirurgie de thromboendartériectomie pour les formes opérables et plus récemment l'angioplastie lors des contre-indications de la chirurgie [2]. Enfin, la transplantation pulmonaire peut concerner les patients porteurs d'HTAP, voire les HP en cas d'échec des traitements médicaux et en l'absence de contre-indications, notamment à une immunosuppression forte et à vie [3].



Tirés à part : P. Bedouch

Traitement de l'HTAP

La physiopathologie de l'HTAP est complexe et encore partiellement méconnue [4]. La prolifération des cellules musculaires lisses pulmonaires et des cellules endothéliales est associée à une vasoconstriction excessive et à un remodelage qui témoigne d'un déséquilibre entre substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices. De nombreux essais contrôlés randomisés ont été menés au cours des 2 dernières décennies, et diverses options thérapeutiques sont maintenant disponibles [5]. Ainsi, les récentes données de l'étude Reveal [6] suggèrent que le taux actuel de survie à 5 ans pour les patients atteints d'HTAP a significativement augmenté par rapport au taux de survie rapporté en 1991 par le registre du National Institutes of Health, passant de 34 à 57 %. L'HTAP est caractérisée par des anomalies fonctionnelles et structurales de la vascularisation pulmonaire. La réactivité vasculaire des artères pulmonaires résulte d'un équilibre entre substances vasodilatatrices, dont les principales sont le monoxyde d'azote (NO), la prostacycline ou l'*endothelium-derived hyperpolarizing factor* (EDHF), et vasoconstrictrices, avec notamment l'endothéline (ET-1) ou le thromboxane A2. La prostacycline (ou prostaglandine I₂, PGI₂) est un éicosanoïde produit par l'endothélium, qui a un effet antiagrégant plaquettaire et vasodilatateur en activant les récepteurs IP plaquettaires et des cellules musculaires lisses, respectivement. Dans l'HTAP, un déséquilibre entre production de prostacycline (diminuée) et production de thromboxane A2 (augmentée) a été mis en évidence. L'ET-1 est un peptide produit par les cellules endothéliales, qui agit comme un vasoconstricteur puissant en activant deux sous-types de récepteurs (ET_A et ET_B) présents au niveau des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires. La présence de récepteurs ET_B au niveau endothélial est quant à elle responsable des effets vasodilatateurs et antiprolifératifs de l'endothéline, par la libération de NO et de PGI₂. L'ET-1, retrouvée en concentration importante au niveau des artères pulmonaires, semble être un acteur majeur de la physiopathologie de l'HTAP. Une augmentation des taux circulants d'ET-1 a été décrite chez les patients ayant une HTAP, et cette concentration semble être corrélée aux résistances vasculaires pulmonaires. Une diminution de la production endothéliale de NO et une augmentation de l'expression et de l'activité de la phosphodiesterase de type 5 dans les cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires ont été mises en évidence dans l'HTAP. En effet, le NO est produit par l'endothélium à partir de la L-arginine. Son action vasodilatatrice résulte de l'activation de la guanylate cyclase soluble, qui stimule la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), lui-même responsable de la relaxation des muscles lisses périvasculaires. Le GMPc est hydrolysé en GMP par des phosphodies-

terases, et notamment la phosphodiesterase de type 5 (PDE5). Les inhibiteurs de la PDE5 sont donc à l'origine d'une accumulation de GMPc responsable d'une vasodilatation accrue. Une nouvelle classe médicamenteuse intervenant sur cette voie du NO est apparue récemment. Avec un seul représentant, le riociguat, il s'agit de la classe des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (sGC).

La prise en charge de l'HTAP associe des médicaments « spécifiques » à d'autres médicaments dits « non-spécifiques », parmi lesquels les anticoagulants (antivitamines K), les diurétiques, et dans certains cas les inhibiteurs calciques [7]. Ce chapitre se limite aux quatre familles de médicaments spécifiquement indiqués dans l'HTAP : les analogues de la prostacycline, les antagonistes des récepteurs de l'ET-1, les inhibiteurs de la PDE-5 et les stimulateurs de la sGC :

1) Les analogues de la prostacycline : le chef de file des analogues de la prostacycline, l'époprostenol, fut le premier médicament dit « spécifique » de l'HTAP. On dispose aujourd'hui de trois substances actives, qui diffèrent notamment par leur demi-vie et leur voie d'administration. L'époprostenol (Flolan® ou génériques, Veletri®) est un analogue synthétique de la prostacycline endogène. Utilisé depuis plus de 20 ans dans l'HTAP, il demeure à ce jour le seul traitement ayant montré une diminution de la mortalité chez les patients traités. La demi-vie d'élimination très courte (3 à 6 minutes) du médicament est néanmoins un inconvénient majeur, qui impose une administration intraveineuse continue de l'époprostenol à l'aide d'une pompe via un cathéter central sous-clavier tunnelisé. Le treprostinil (Remodulin®) est un analogue de la prostacycline dont la demi-vie d'élimination est allongée 3 à 5 heures. Bien que de nombreuses voies d'administration aient été évaluées ou sont en cours d'évaluation, seule l'administration sous-cutanée continue est recommandée en France. Cette voie d'administration a pour principal inconvénient d'induire des douleurs parfois importantes au point d'injection. Enfin, l'iloprost utilisé par voie inhalée (Ventavis®) a montré une amélioration fonctionnelle et des paramètres hémodynamiques. Néanmoins, la durée d'action limitée du médicament de 30 à 60 minutes impose un schéma thérapeutique contraignant de 6 à 9 inhalations par jour. L'iloprost est également disponible en solution pour voie IV (Ilomédine®), mais cette forme est réservée à d'autres indications, notamment le traitement curatif des ulcères digitaux évolutifs associés au phénomène de Raynaud.

2) Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline sont les premiers traitements spécifiques oraux à avoir eu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'HTAP, avec la commercialisation du bosentan (Tracleer®) au début des années 2000, également indiqué dans la prévention des récurrences d'ulcérations digitales dans la

Comment je traite ?

Tableau 1. Les médicaments de l'HTAP commercialisés en France en 2015.

DCI	Spécialités	Voies d'administration et doses usuelles	Coût de traitement journalier*
Analogues de la prostacycline			
Epoprostenol	Flolan [®] , Véléttri [®] (forme thermostable), génériques 0,5 et 1,5 mg	Perfusion IV continue via un cathéter central sous-clavier tunnelisé débit : 16 ng/kg/min selon efficacité et tolérance	32,00 € (Flolan [®]) 78,50 € (Veletri [®])
Iloprost	Ventavis [®] 10 µg/mL	6 à 9 inhalations/jour	104,60 € à 156,80 €
Treprostinil	Remodulin [®] 1 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL et 10 mg/mL	Perfusion SC ou IV continue ; débit initial de 1,25 ng/kg/min, augmenté progressivement à 26-42 ng/kg/min selon efficacité et tolérance	442,8 €
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline			
Bosentan	Tracleer [®] 32 mg, 62,5 mg et 125 mg	Voie orale, 2 fois/jour	70,60 €
Ambrisentan	Volibris [®] 5 et 10 mg	Voie orale, une prise/jour	61,20 €
Macitentan**	Opsumit [®] 10 mg	Voie orale, une prise/jour	-
Inhibiteurs de la phosphodiesterase-5			
Sildenafil	Revatio [®] cp à 20 mg, pdre susp buv 10 mg/mL	Voie orale, 20 mg 3 fois/jour	16,60 €
Tadalafil	Adcirca [®] 20 mg	Voie orale, 40 mg en une prise/jour	15,90 €
Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble			
Riociguat	Adempas [®] 0,5, 1, 1,5, 2 et 2,5 mg	Voie orale, une prise/jour	85,00 €

* Coûts d'achat TTC au 1^{er} juillet 2015 pour le CHU de Grenoble hors coûts de prestataire à domicile. ** Non commercialisé au 1^{er} juillet 2015, AMM européenne centralisée.

sclérodémie systémique. Le bosentan est un antagoniste compétitif qui se lie avec une forte affinité aux deux isoformes de récepteurs de l'endothéline (ET_A et ET_B). Après administration orale, le bosentan est modérément absorbé, avec une biodisponibilité chez le sujet sain d'environ 50 %. Le métabolisme hépatique du bosentan et l'excrétion biliaire de ses métabolites représentent la principale voie d'élimination du médicament. Le bosentan est métabolisé au niveau du foie par le cytochrome P450 (CYP), pour conduire à la formation de trois métabolites, dont le principal (Ro 48-5033, métabolite actif) est issu de la biotransformation par les CYP2C9 et CYP3A4. Le bosentan est également un inducteur modéré de ces deux isoformes conduisant à de multiples interactions médicamenteuses. Par ailleurs, il est inhibiteur de certains transporteurs hépatobiliaires situés au niveau de la membrane basolatérale (NTCP/SLC10A1 : *Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide*) et, d'autre part, de la membrane canaliculaire (BSEP/ABCB11 : *bile salt export pump*). L'hépatotoxicité induite par le bosentan pourrait être due à l'accumulation d'acides biliaires dans l'hépatocyte résultant de l'inhibition de ces transporteurs.

L'ambrisentan (Volibris[®]) est un antagoniste sélectif des récepteurs ET_A, qui présente ainsi l'avantage théorique par rapport aux inhibiteurs mixtes de préserver l'effet vasodilatateur lié à l'activation des récepteurs ET_B endothéliaux, augmentant la libération de NO et de prostacycline. Bien que métabolisé principalement par le CYP3A4 (et dans une moindre mesure les CYP3A5 et 2C19), l'ambrisentan n'exerce pas d'effet inducteur ou inhibiteur sur ces isoformes. Par ailleurs, il n'inhibe pas les transporteurs NTCP ou BSEP. Ces propriétés pharmacocinétiques expliquent le nombre limité d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives de l'ambrisentan, et une meilleure tolérance hépatique que celle du bosentan. Le macitentan (Opsumit[®]) est un inhibiteur mixte des récepteurs ET_A et ET_B développé par modification de la structure du bosentan afin d'améliorer son efficacité et sa sécurité d'emploi. Il a obtenu l'AMM selon la procédure européenne centralisée en 2013 mais il n'est pas encore commercialisé en France au 1^{er} juillet 2015. Le macitentan est le seul médicament spécifique de l'HTAP par voie orale ayant montré une réduction significative de la morbidité et la mortalité chez les patients atteints d'HTAP dans l'étude SERAPHIN [8].

Tableau 2. Classification des hypertensions pulmonaires d'après Simonneau *et al.* [1]

1. Hypertension artérielle pulmonaire, HTAP
1.1. HTAP idiopathique
1.2. HTAP héritable
1.3. HTAP médicamenteuse et liée aux toxiques
1.4. HTAP associées :
1.4.1. connectivites
1.4.2. infection VIH
1.4.3. hypertension porto-pulmonaire
1.4.4. cardiopathies congénitales
1.4.5. schistosomiase
1'. Hypertension pulmonaire veino-occlusive et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire
1". Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
2. Hypertension pulmonaire due aux maladies cardiaques gauches
2.1. Dysfonction ventriculaire gauche systolique
2.2. Dysfonction ventriculaire gauche diastolique
2.3. Maladie valvulaire
2.4. Cardiopathies congénitales ou acquises et cardiomyopathies congénitales
3. Hypertension pulmonaire due aux maladies respiratoires et/ou à l'hypoxie
3.1. BPCO
3.2. Maladies infiltratives diffuses
3.3. Autres maladies respiratoires avec un trouble ventilatoire mixte et obstructif
3.4. Troubles respiratoires liés au sommeil
3.5. Hypoventilations alvéolaires
3.6. Exposition chronique à l'altitude
3.7. Maladies du développement pulmonaire
4. Hypertension pulmonaire due à l'obstruction chronique artérielle pulmonaire
4.1. Hypertension par maladie thromboembolique chronique
4.2. Autres
5. Hypertensions pulmonaires de mécanismes non définis et/ou multifactoriels
5.1. Désordres hématologiques
5.2. Désordres systémiques
5.3. Désordres métaboliques
5.4. Autres

Le macitentan expose aux effets indésirables connus des antagonistes des récepteurs de l'endothéline et est impli-

qué dans des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques *via* l'isoenzyme CYP3A4. Notons enfin que le

Comment je traite ?

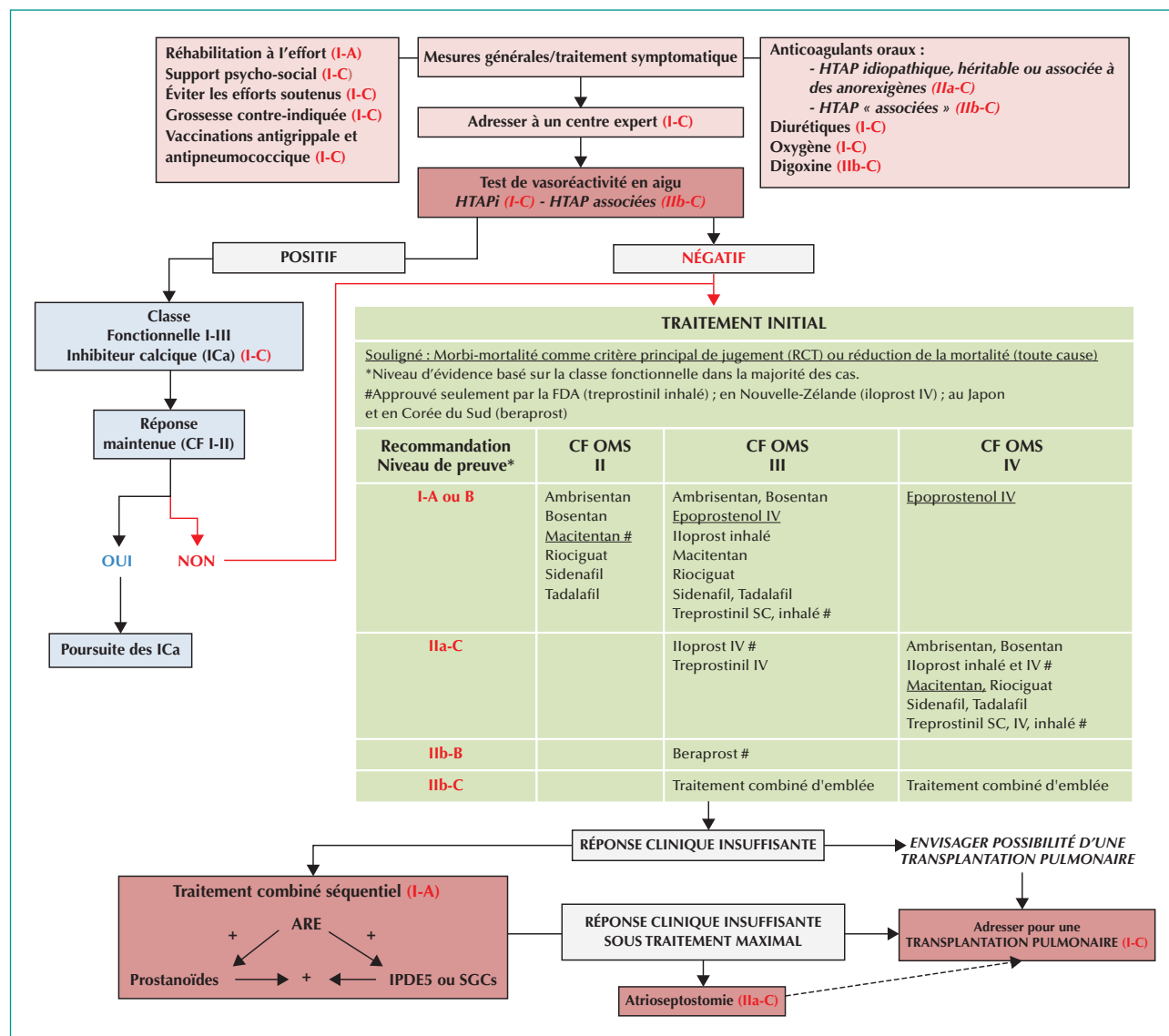


Figure 1. Conduite du traitement de l'HTAP en 2015 basé sur les preuves selon les conclusions du 5^e Congrès mondial sur l'hypertension pulmonaire, Nice, février 2013 (d'après [7]). Niveau de recommandation : I = preuve et/ou consensus sur le bénéfice, l'intérêt et l'efficacité du traitement ou de la procédure ; II = preuves discutées et/ou opinions divergentes sur l'intérêt/l'efficacité du traitement ou de la procédure ; IIa = preuves/opinions en faveur de l'intérêt/l'efficacité ; IIb = intérêt/efficacité moins clairement établis par les preuves/opinions ; III = Preuve et/ou consensus que le traitement ou la procédure ne présente pas de bénéfice ou d'intérêt et peut présenter des risques. Niveau de preuve : A = Résultats dérivés de plusieurs essais cliniques randomisés ou méta-analyses ; B = Résultats dérivés d'un seul essai clinique randomisé ou d'études non randomisées sur de grandes populations ; C = Consensus d'avis d'experts et/ou études de faibles populations, études rétrospectives, registres.

sitaxentan, un autre antagoniste ET_A, a été retiré du marché fin 2010 suite à des effets indésirables hépatiques mortels.

3) Inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 : Le sildenafil (Revatio®) et le tadalafil (Adcirca®) sont les deux inhibiteurs de la PDE5 actuellement indiqués dans la prise en charge de l'HTAP. Outre leur effet vasculaire, les inhibiteurs de la PDE5 augmentent la contractilité myocardique droite par la présence de PDE5 au niveau du ventricule droit. Il en résulte un effet inotrope positif et une

diminution de la post-charge, augmentant ainsi le débit cardiaque droit [9]. Le sildenafil est principalement éliminé par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C9, en un métabolite actif. Le tadalafil est lui aussi métabolisé en grande partie par le CYP3A4, en un conjugué inactif. Ces propriétés pharmacocinétiques expliquent notamment l'augmentation de la clairance du sildenafil et de son métabolite actif, ainsi que celle du tadalafil, en cas de co-administration avec le bosentan.

4) Stimulateur de la guanylate cyclase soluble (sGC) : le riociguat (Adempas®) est un activateur direct de la sGC [10]. Son mode d'action est double en stimulant directement la sGC indépendamment du NO et en sensibilisant la sGC au NO endogène en stabilisant la liaison NO-sGC. Il potentialise donc la voie du NO en augmentant la production de GMP_c ce qui induit une vasodilatation ainsi que des effets antiprolifératifs et antifibrosiques. Outre son indication dans l'HTAP, le riociguat est le seul médicament actuellement autorisé dans le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) des patients qui ne peuvent pas être opérés ou chez lesquels l'HTP-TEC persiste ou réapparaît après traitement chirurgical.

La conduite du traitement de l'HTAP obéit à un algorithme basé sur les preuves mis à jour en 2013 lors du 5^e congrès mondial de l'HTAP (*figure 1*) [7]. En 2015, l'HTAP reste une maladie chronique létale, malgré d'indiscutables progrès. Une attention particulière sera portée à la recherche des signes dépressifs et à la situation socioéconomique de ces patients au moment de l'annonce du diagnostic d'HTAP dont le pronostic reste sombre malgré les traitements commercialisés ces dernières années avec une mortalité à 5 ans de 50 %. L'accompagnement est organisé avec l'aide de psychologues spécialisés dans les maladies chroniques sévères et les patients pourront être orientés vers l'association de patients HTAP France¹.

Traitement des autres HP

Le traitement des hypertensions pulmonaires des groupes 2 et 3, correspondant respectivement aux HP des maladies ventriculaires gauches et des maladies respiratoires compliquées ou non d'hypoxie, relève des traitements spécifiques des maladies cardiaques et/ou respiratoires sous-jacentes. En effet, aucune des 10 substances actives enregistrées dans l'HTAP n'a d'extension d'AMM pour les HP des groupes 2 et 3.

Les patients du groupe 4 devront être orientés vers le centre de référence pour la thrombose pulmonaire chronique (Paris Sud) afin que leur dossier soit discuté par le staff médicochirurgical (CHU de Bicêtre) en vue de leur proposer une technique de désobstruction : chirurgicale au Centre Chirurgical Marie Lannelongue (CCML, Le Plessis Robinson) ou plus récemment interventionnelle percutanée (Paris – CCML ou Grenoble) en cas de contre-indication chirurgicale à la thromboendartériectomie [2].

Liens d'intérêts : PB a reçu des fonds de Actélion France, Bioprojet, GSK et Pfizer pour des projets de recherche et participation à des congrès scientifiques ; HB a reçu des fonds de Actélion France, Bayer France, GSK et Pfizer pour des projets de recherche et participation à des congrès scientifiques ; MR a coordonné des protocoles de recherche financés par Actélion France, Bioprojet, GSK et Pfizer ; CP a reçu des fonds de Bayer France, GSK France, Actélion France pour des symposia et se rendre à des congrès médicaux ; SC a reçu des fonds de Actélion France et GSK France pour des symposia et se rendre à des congrès scientifiques ; SQ a reçu des fonds de Actélion France, GSK et Pfizer pour des symposia et se rendre à des congrès médicaux ; FT déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62(25 Suppl.): D34-41.
2. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62(25 Suppl.): D92-99.
3. Weill D, Benden C, Corris PA, *et al.* A consensus document for the selection of lung transplant candidates : 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015 ; 34 : 1-15.
4. Humbert M, Lau EM, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014 ; 130 : 2189-208.
5. Zhang HD, Zhang R, Jiang X, Sun K, Wu DC, Jing ZC. Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2015 ; 170 : 96-103 e114.
6. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012 ; 142 : 448-56.
7. Galie N, Corris PA, Frost A, *et al.* Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62(25 Suppl.): D60-72.
8. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, *et al.* Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 809-18.
9. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1864-71.
10. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, *et al.* Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 330-40.

¹ <http://www.htapfrance.com/new.asp>

Comment je traite l'hépatite virale C ?

Laurent Alric^{1,2}, Delphine Bonnet¹

¹ CHU de Toulouse, Hôpital Purpan, service de médecine interne - pôle digestif, Pavillon Dieulafoy, TSA 40031, 31059 Toulouse, France

² UMR152-IRD Toulouse 3 Université Toulouse France
<Alric.l@chu-toulouse.fr>

Avec plus de 150 millions de personnes infectées, le virus de l'hépatite C (VHC) est l'une des causes principales de maladie chronique du foie dans le monde et 350 000 décès par an seraient imputables à ce virus hépatotrope. L'infection par le VHC peut également altérer la qualité de vie des patients infectés et être à l'origine d'une fatigue chronique. Cette maladie infectieuse est aussi responsable de nombreuses manifestations extra-hépatiques comme une cryoglobulinémie avec atteinte rénale, cutanée ou articulaire. L'infection par le VHC augmente en outre le risque de lymphome B malin non hodgkinien [1].

On considère qu'en France plus de 200 000 personnes sont infectées par le VHC dont 25 % n'ont pas été dépistées. Grâce aux progrès réalisés en matière de sécurité transfusionnelle, le risque de contamination lors d'une transfusion sanguine est extrêmement faible. Le renforcement des précautions d'asepsie a considérablement diminué la transmission nosocomiale lors d'actes de soins comme la dialyse ou l'endoscopie. Actuellement, le mode majeur de transmission du VHC est l'usage de drogues [2].

On distingue 6 principaux génotypes du virus de l'hépatite C : 1, 2, 3, 4, 5, 6, qui classiquement influençaient la réponse aux premiers traitements antiviraux basés sur l'interféron. On assiste actuellement à un bouleversement considérable et extrêmement rapide de la prise en charge thérapeutique de l'hépatite

virale C. En effet, les premiers traitements par monothérapie d'interféron des années 1990 ne donnaient qu'un taux d'éradication virale de moins de 10 %. L'association de peg-interféron à la ribavirine pendant 24 à 48 semaines a porté ce taux de réponse virologique aux alentours de 40 % pour le génotype 1 et de 75 % pour le génotype 2 du VHC. L'apparition en 2012 des premiers inhibiteurs de protéase de première génération comme le bocéprévir ou le télaprévir en association avec peg-interféron + ribavirine pendant 48 semaines ont permis d'augmenter ce taux d'éradication virale à 70 % pour les patients uniquement infectés par les génotypes 1. Ces combinaisons thérapeutiques à base de peg-interféron + ribavirine associée au bocéprévir ou au télaprévir avaient des effets secondaires importants et n'étaient efficaces que sur le génotype 1 du VHC [1].

Depuis 2 ans, des traitements appelés *nouveaux antiviraux directs* (NAD) ont démontré une efficacité remarquable sur l'ensemble des génotypes viraux avec une tolérance excellente (tableau 1). Ils ne nécessitent pas l'utilisation de peg-interféron. Les traitements par sofosbuvir associés au daclatasvir ou siméprévir donnent d'excellents résultats, en particulier pour le génotype 1 où le taux d'éradication virale est de 95 % avec des traitements de 12 semaines, uniquement par voie orale avec seulement 2 comprimés par jour. Pour le génotype 3, les résultats sont moins bons mais restent tout à fait satisfaisants. D'autres

mt

Tirés à part : L. Alric

Tableau 1. Nouveaux antiviraux directs actuellement disponibles dans le traitement de l'hépatite virales C

Médicaments	Présentation	Posologie
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Comprimés à 400 mg	1 comprimé/jour
Siméprévir (Olysio®)	Comprimés à 150 mg	1 gélule/jour
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés à 30, 60 ou 90 mg	1 comprimé/jour
Sofosbuvir + Lédipasvir (Harvoni®)	Comprimés avec sofosbuvir 400 mg et lédipasvir 90 mg	1 comprimé/jour
Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)	Comprimés avec paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et ombitasvir 12,5 mg	2 comprimés une fois/jour
Dasabuvir (Exviera®)	Comprimés à 250 mg	1 comprimé matin et soir/jour
Ribavirine	Comprimés à 200 ou 400 mg	Poids < 75 kg : 1 000 mg/jour Poids > 75 kg : 1 200 mg/jour

combinaisons thérapeutiques sont venues compléter cet arsenal thérapeutique avec le dasabuvir associé au paritaprevir/ritonavir + ombitasvir [1-6].

Ces NAD ont cependant un inconvénient de taille lié à leur coût. Comme ces molécules doivent en général associer 2 médicaments pendant une durée qui va de 12 à 24 semaines, pour chaque patient, le prix du traitement est de plusieurs dizaines de milliers d'euros.

Compte tenu des contraintes budgétaires actuelles, le projet de loi de financement de la Sécurité Sociale a prévu un mécanisme d'encadrement des dépenses dédiées au traitement de l'hépatite C puisqu'il a été évalué que les NAD prendraient la première place des dépenses en médicaments toutes spécialités confondues. Pour ne pas pénaliser les patients ayant une nécessité urgente d'un traitement antiviral, la France a adopté une stratégie très favorable en Europe en permettant le traitement des patients avec fibrose hépatique sévère ou avec des complications extrahépatiques. Il est cependant nécessaire pour obtenir le remboursement par la Sécurité Sociale de faire valider pour chaque patient, sur une fiche dédiée, l'indication de la prescription des NAD par une réunion de concertation pluridisciplinaire validée par la DGOS et l'ARS régionale [2].

De manière récente, des recommandations issues de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) et de l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF) ont clarifié la prise en charge de l'infection par le VHC [1, 2]. Le consensus actuel en France [2] est de prioriser l'accès au traitement antiviral en fonction de la sévérité de la fibrose et sur la présence de manifestations extrahépatiques sévères liées au VHC. Les méthodes non invasives de diagnostic de la fibrose hépatique recommandées par la Haute Autorité de Santé (HAS) doivent être utilisées : mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® ou test sanguin (FibroTest®, FibroMètre®, Hépascore®).

Dans cette logique d'une priorisation, le traitement doit être proposé aux patients qui ont une *fibrose significative* (F2 en progression rapide ou F3 ou F4 selon le score METAVIR). La réponse virologique soutenue (RVS) est associée à une réduction de la survenue des complications de la maladie du foie, en particulier celle du carcinome hépatocellulaire (CHC), et à une amélioration de la survie. Il a ainsi été montré que l'incidence cumulée à 10 ans de la mortalité secondaire à la maladie du foie était de 1,9 % chez les patients qui avaient une RVS *versus* 27,4 % chez ceux qui n'avaient pas obtenu une éradication virale [1].

Cela fait du traitement de l'hépatite C un modèle de stratégie thérapeutique coût-efficace à moyen et long terme.

La *co-infection VHC-VIH* a initialement été associée à une progression plus rapide de la fibrose chez les patients infectés par le VHC (24), majorant le risque de cirrhose et de CHC.

Les *patients en attente d'une transplantation ou transplantés d'organe* doivent accéder à un traitement antiviral. La réinfection du greffon hépatique par le VHC, chez les patients avec répllication virale C avant la transplantation, est responsable d'hépatopathies sévères. Chez les transplantés rénaux l'infection par le VHC impacte de manière négative la survie du patient et du greffon rénal justifiant le traitement de ces patients.

Il existe de nombreuses manifestations extrahépatiques associées à l'infection virale C. La cryoglobulinémie mixte est la plus fréquente des manifestations extrahépatiques associées au VHC. Dans la majorité des cas, la cryoglobulinémie associée au VHC est asymptomatique alors que dans d'autres cas elle sera responsable de manifestations cliniques associant purpura, arthralgies et asthénie. De nombreuses autres atteintes viscérales peuvent survenir avec polynevrite sensitivomotrice ou une atteinte

Comment je traite ?

Tableau 2. Traitement du génotype 1 du VHC

Génotype 1	Traitement	Durée semaines
Naïfs	Sofosbuvir + Lédipasvir	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12
	Sofosbuvir + Siméprévir (G1b)	12
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)	12
Pré-traités PEG ribavirine ± Télaprevir ou Bocéprévir	Sofosbuvir + Lédipasvir	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12
	Sofosbuvir + Siméprévir (G1b)	12
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)	12
Génotype 1 avec cirrhose compensée		
Naïfs	Sofosbuvir + Lédipasvir + Ribavirine	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24
	Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine	12
	Sofosbuvir + Lédipasvir	24
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirine	12
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirine (G1b échec PEG Ribavirine)	12
Génotype 1 avec cirrhose décompensée Child B		
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + Lédipasvir + Ribavirine	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24
	Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine	12
	Sofosbuvir + Lédipasvir	24

rénales par glomérulonéphrite membrano-proliférative. Le traitement de l'hépatite C permet souvent de guérir les manifestations cliniques en rapport avec la cryoglobulinémie. Les manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C doivent être recherchées et justifient un traitement antiviral.

Traitement du VHC en fonction des génotypes viraux

L'objectif principal du traitement est l'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement. La RVS est généralement associée à une lente régression des lésions hépatiques chez les malades sans cirrhose. Cependant, chez les malades avec cirrhose, même si le risque de survenue d'une complication de la maladie hépatique diminue avec la guérison de l'infection par

le VHC, un risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire demeure et nécessite de continuer le dépistage échographique chaque 6 mois.

Génotype 1

Il existe un sous-type 1a et 1g pour le génotype 1. Le sous-type 1a a une sensibilité aux NAD légèrement moins bonne que le sous-type 1b. Les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1a et 1b peuvent être traités (*tableau 2*) par sofosbuvir + lédipasvir [1, 2] pendant 12 semaines avec un taux de RVS de 95 %. Les patients infectés par le VHC de génotype 1a ou 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ± inhibiteur de protéase de première génération peuvent être traités par sofosbuvir + lédipasvir pendant 12 semaines et une association avec la ribavirine est nécessaire pour les patients cirrhotiques [3].

D'autres alternatives thérapeutiques [1, 2, 4] comme l'association sofosbuvir + siméprévir 12 semaines pour le génotype 1b ou sofosbuvir + daclatasvir 12 à 24 semaines

Tableau 3. Traitement des géotypes 2, 3, 4, 5, 6 du VHC

Génotype 2	Traitement	Durée semaines
Pas de cirrhose		
Naïfs	Sofosbuvir + Ribavirine	12
Pré-traités	Sofosbuvir + Ribavirine	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12
Cirrhose compensée		
Naïfs	Sofosbuvir + Ribavirine	12
Pré-traités	Sofosbuvir + Ribavirine	24
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12
Génotype 3	Traitement	Durée semaines
Pas de cirrhose		
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12
Cirrhose compensée		
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + Interféron pégylé + Ribavirine	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine	24
Cirrhose décompensée		
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine	24
Génotype 4	Traitement	Durée semaines
Pas de cirrhose		
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + Siméprévir	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12
	Sofosbuvir + Lédipasvir	12
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Ribavirine	12
Cirrhose compensée		
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + Siméprevir + Ribavirine	12
	Sofosbuvir + Siméprevir	24
	Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24
	Sofosbuvir + Lédipasvir + Ribavirine	12
Cirrhose décompensée		
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24
	Sofosbuvir + Lédipasvir + Ribavirine	24

Comment je traite ?

Tableau 3. (Suite).

Génotype 5 et 6	Traitement	Durée semaines
Naïfs ou pré-traités	Sofosbuvir + Lédipasvir	12
Naïfs ou pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24
	Sofosbuvir + Lédipasvir + Ribavirine	12

ou par paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines donnent aussi un taux de SVR > 90 % mais ont un coût supérieur ou des schémas plus complexes.

Chez les insuffisants rénaux, une nouvelle combinaison thérapeutique avec l'association grazoprevir + elbasvir devrait être prochainement disponible avec un excellent profil de tolérance et d'efficacité [2].

Génotype 2

Les patients infectés par le VHC de génotype 2 peuvent être traités (tableau 3) par sofosbuvir + ribavirine, pendant 12 semaines pour les patients naïfs de traitement ou 16 semaines en cas d'échec antérieur avec un taux de RVS > 95 %. Un traitement sofosbuvir + daclatasvir avec ou sans ribavirine pendant 24 semaines est une alternative plus coûteuse [1, 2].

Génotype 3

Le génotype 3 est aujourd'hui le plus difficile à éradiquer et la puissance antivirale des NAD est moins importante que pour les autres génotypes. Cela se traduit par RVS inférieure à 90 % en particulier en cas de fibrose sévère ou de cirrhose suggérant de traiter ces patients à un stade de fibrose hépatique plus précoce où les résultats sont meilleurs [1, 2].

Les patients infectés par le VHC de génotype 3 peuvent être traités (tableau 3) par sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines [5]. La RVS est de 97 % chez les patients naïfs non cirrhotiques, 58 % chez les patients naïfs cirrhotiques, 94 % chez les patients prétraités non cirrhotiques, et 69 % chez les patients prétraités cirrhotiques.

L'infection par le génotype 3 est la seule situation où interféron pégylé + ribavirine + sofosbuvir pendant 12 semaines garde une place avec un taux de RVS de 83 %.

Génotype 4

Les patients infectés par le génotype 4 peuvent être traités (tableau 3) par 2 combinaisons thérapeutiques qui donnent des résultats très proches avec une RVS > 95 % :

- sofosbuvir + ledipasvir pendant 12 semaines [1, 2] ;
- paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + ribavirine pendant 12 semaines [6].

Génotype 5 ou 6

Les patients infectés par le VHC de génotype 5 ou 6 peuvent être traités (tableau 3) par sofosbuvir + ledipasvir pendant 12 semaines avec un taux de RVS > 95 % mais avec un niveau de preuve qui reste moins important que pour les autres génotypes viraux par manque d'études pour ces génotypes plus rares en Europe ou États-Unis [1, 2].

Conclusion

L'abandon des traitements utilisant le peg-interféron injectable est lié aux effets indésirables et à une efficacité inconstante. Il existe actuellement des NAD beaucoup mieux tolérés par voie orale et significativement plus efficaces. Cependant, en raison de contraintes budgétaires, l'ensemble des patients atteints d'hépatite chronique C ne peut pas accéder immédiatement à un traitement antiviral, impliquant une priorisation de l'accès au traitement antiviral aux patients ayant une fibrose hépatique sévère ou des manifestations extrahépatiques. Le traitement de tous les patients permettant une éradication dans le monde du virus de l'hépatite C paraît cependant un objectif envisageable à moyen terme. Une stratégie de dépistage des sujets à risque (antécédent de transfusion, de toxicomanie, d'actes médicaux invasifs antérieurs à 90, migrants venant de zones d'endémies, détenus) doit être proposée largement pour ensuite orienter le patient vers une prise en charge thérapeutique.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent les liens d'intérêts suivants : LA : participation à des essais cliniques en tant qu'investigateur principal ou de co-investigateur, interventions ponctuelles et versements substantiels au budget d'une institution dont il est responsable : MSD, Roche, Gilead, BMS, Abbvie. DB : participation à des essais cliniques en tant que co-investigateur : MSD, Roche, Gilead, BMS, Abbvie.

Références

1. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015 ; 63 : 189-236.

2. AFEF. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. <http://www.afef.asso.fr/>.

3. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, *et al.* Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015 ; 15 : 397-404.

4. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and riba-

virin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014 ; 384 : 1756-65.

5. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 211-21.

6. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, *et al.* Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015 ; 385 : 2502-9.

Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie

Khalid Serraj¹, Habiba Alaoui¹, Siham Hamaz¹,
Rachel Mourot-Cottet², Olivier Keller², Emmanuel Andrès²

¹ CHU Mohammed VI, service de médecine interne-hématologie, 60000 Oujda, Maroc
<serrajkhalid@yahoo.fr>

² CHRU de Strasbourg, clinique médicale B, service de médecine interne, diabète et maladies métaboliques, 67000 Strasbourg, France

L'hyperferritinémie est une anomalie très peu spécifique mais très contributive au plan diagnostique si le clinicien respecte certaines règles de bon sens clinique dans la manière de l'interpréter. Physiologiquement, la ferritine est une protéine synthétisée essentiellement par le foie et destinée à mettre en réserve le fer au niveau hépatique, macrophagique et érythrocytaire. Malgré cela, l'augmentation de la ferritinémie ne signifie pas nécessairement une surcharge en fer ou une maladie hépatique. Une approche globale intégrant la valeur de la ferritinémie, les données de l'anamnèse et le contexte clinico-biologique du patient permet dans la grande majorité des cas de trouver la cause de l'hyperferritinémie sans passer par des explorations hépatiques approfondies. Le recours à l'IRM, aux tests génétiques, voire à la biopsie hépatique ne s'avère en effet nécessaire que de rares situations où les causes les plus évidentes n'ont pu être identifiées.

Mots clés : ferritine, hémochromatose, inflammation, cytolysse, syndrome métabolique, alcool

Pourquoi une approche globale ?

À la différence de l'hypo-ferritinémie qui traduit quasiment une carence martiale, l'hyperferritinémie, elle, est une anomalie très peu spécifique et souvent difficile à interpréter en l'absence notamment d'un contexte clinique évident. En médecine interne, l'hyperferritinémie majeure, supérieure à 1 000 µg/L, constitue une situation classique. Moore *et al.* ont publié en 2013 les résultats d'une étude faite sur 2 ans dans un service de médecine interne qui avait retrouvé une hyperferritinémie majeure chez 627 patients avec comme causes les plus fréquentes les cancers [1]. Des résultats similaires ont été retrouvés par Vardi *et al.* avec en plus une valeur pronostique péjorative indépendante de l'hyperferritinémie sévère quelle que soit sa cause sous-jacente [2]. Une autre étude beaucoup plus

ancienne de Lee *et al.* a retrouvé des fréquences de l'hyperferritinémie similaires aux deux travaux précédents, avec une grande fréquence des associations étiologiques chez les mêmes patients [3]. La fréquence élevée des hyperferritinémies, leur large spectre étiologique, la présence concomitante fréquente de plusieurs étiologies et surtout de la dominance sur le plan étiologique des causes dépassant largement le cadre des surcharges en fer rendent compte de la nécessité d'aborder l'hyperferritinémie en se basant non pas sur une conduite restreinte au statut martial mais sur une vision globale priorisant les causes les plus évidentes et les plus graves.

Pièges de la ferritinémie limite

Une hyperferritinémie est définie théoriquement par des valeurs sériques > 400 µg/L chez l'homme



Tirés à part : K. Serraj

et > 300 µg/L chez la femme. D'après le NHANES III, les valeurs généralement rencontrées dans la population générale ne dépassent que rarement 200 µg/L chez l'homme et 150 µg/L chez la femme. Par ailleurs, dans une étude de Murtagh *et al.* sur des patients avec une hémochromatose héréditaire confirmée, les taux de ferritine étaient situés entre 300 et 3 000 µg/L pour les hommes et entre 250 et 3 000 µg/L pour les femmes. L'interprétation des valeurs limites de la ferritinémie doit donc être extrêmement prudente, surtout en l'absence de condition plausible expliquant ces valeurs. Une ferritinémie entre 300 et 400 µg/L chez l'homme et entre 200 et 300 µg/L chez la femme peut être ainsi synonyme d'une vraie surcharge martiale imposant une surveillance biologique étroite voire un bilan approfondi d'emblée. À l'inverse, une ferritinémie < 100 µg/L dans un contexte inflammatoire ou toute autre situation pourvoyeuse d'hyperferritinémie doit être considérée comme une potentielle carence martiale et gérée comme telle [4, 5].

Rappel physiologique

Une petite quantité de fer exogène ne dépassant pas 2 mg/jour est absorbée par le duodénum et mise en réserve en partie dans les entérocytes sous forme de ferritine. La majeure partie du fer de l'organisme provient d'un phénomène de recyclage à travers les macrophages qui assurent l'hémolyse physiologique et la dégradation de l'hémoglobine sénescence. Ce fer est par la suite transporté à des fins d'érythropoïèse vers la moelle osseuse, à raison de 20 mg par jour, mais aussi et surtout vers les hépatocytes qui constituent le principal site de stockage de la ferritine. L'excrétion se fait par les entérocytes en fin de vie et par les menstruations.

La ferritine est une protéine synthétisée par le foie, sous la forme d'un œuf d'environ 12 nm de diamètre capable de stocker jusqu'à 5 000 atomes de fer. Elle est présente essentiellement dans les hépatocytes, les macrophages et les cellules de la lignée rouge mais demeure extrêmement ubiquitaire topographiquement et fonctionnellement, ce qui explique son élévation dans plusieurs étiologies notamment les hépatopathies, l'inflammation et la cytolyse en plus de la surcharge martiale [6].

Causes principales d'hyperferritinémie : de la physiopathologie au diagnostic

Hémochromatose héréditaire

L'absorption du fer alimentaire se fait par l'entérocyte, grâce aux transporteurs « DMT1 » et « ferroportine ». Il se produit par la suite un passage dans la circulation, un trans-

port par liaison à la transferrine, puis une interaction avec le « *Transferrin Receptor* » (TFR) de la cellule cryptique et la protéine HFE hépatique. La ferroportine est présente également à la surface du macrophage. Chez la personne saine, il y a une production suffisante d'hepcidine qui a comme fonction la régulation négative de l'activité de DMT1 et de la ferroportine et donc la limitation du passage de fer dans le sang à partir de l'entérocyte et du macrophage. Chez la personne avec mutation HFE, présentant une hémochromatose héréditaire, on observe 3 anomalies essentielles :

- une altération de l'interaction HFE-TFR avec comme conséquence une moindre entrée du fer dans la cellule cryptique et l'émission d'un faux signal de carence entraînant une réponse absorbative du fer ;
- une libération du fer entérocytaire vers le plasma par hyperactivité DMT1 et ferroportine ;
- une libération du fer macrophagique par hyperactivité de la ferroportine macrophagique.

L'expression phénotypique de ces anomalies, qui est éminemment variable d'un individu à un autre, y compris chez les membres d'une même famille, est une augmentation dans un premier temps du coefficient de saturation de la transferrine (CST), puis de la ferritine, avec une accumulation du fer tissulaire, et la survenue de dommages organiques, notamment hépatiques, articulaires, glandulaires, cardiaques et cutanés expliquant la triade caractéristique « cirrhose-diabète-mélanodermie ». Les premières manifestations de la maladie surviennent à l'âge adulte, avec une apparition plus tardive chez la femme du fait du rôle protecteur joué par les menstruations. En pratique, le diagnostic est basé sur l'élévation du CST, l'élimination des autres causes évidentes de cette élévation comme la cytolyse et l'hépatopathie, et la mise en évidence d'une mutation homozygote HFE C282Y ou composite C282Y/H63D. La recherche d'autres mutations portant sur les gènes de l'HFE ou des récepteurs TFR ne sera envisagée que dans de rares cas où le tableau est typique et très évocateur avec négativité des mutations usuelles décrites ci-dessus. La biopsie hépatique est de moins en moins nécessaire depuis l'arrivée des tests génétiques mais aussi de l'IRM hépatique, très performante dans l'appréciation de la surcharge parenchymateuse hépatique en fer [7].

À noter qu'il existe un certain nombre d'autres hyperferritinémies génétiques, non liées au gène HFE, dont certaines s'accompagnent d'un CST élevé : hémochromatose juvénile (ou de type 2) par mutation des gènes (type 2a, la plus fréquente, par atteinte du gène *HJV*, Chr 1 et type 2b, rare, par mutation du gène *HAMP*, Chr 19) ; hémochromatose par mutation du récepteur de la transferrine de type 2 (hémochromatose de type 3) ou d'un CST normal comme lors des mutations de la ferroportine (gène *SLC40A1*, Chr 2).

Syndrome métabolique

L'obésité abdominale, l'hypertension artérielle, les désordres glycémiques et lipidiques et la micro-albuminurie sont les critères pris en compte par l'OMS pour définir le syndrome métabolique, dont la composante physiopathologique principale est la résistance à l'insuline. La prévalence très importante de l'hyperferritinémie chez les patients présentant un syndrome métabolique est actuellement établie. Dès 2008, l'étude COLAUS, portant sur 3 063 femmes et 2 752 hommes, a très clairement documenté ce fait, avec respectivement : 2,2 % vs. 11,4 % d'hyperferritinémie chez les femmes et 25 % vs. 40,6 % chez les hommes sans et avec syndrome métabolique. Cette association épidémiologique étroite est appuyée par l'étude de Brudevold *et al.* qui a mis en évidence une augmentation proportionnelle du taux de ferritine sérique en fonction du taux de peptide C, et ce, en dehors de toute autre cause de surcharge martiale [8]. Un des désordres associés au syndrome métabolique est représenté par la stéatose et la stéatohépatite non alcoolique (*non alcoholic steatohepatitis* [NASH]). Cette dernière est associée à la présence de plusieurs désordres hépatocytaires liés à l'insulino-résistance, avec une captation cellulaire du fer nettement supérieure à l'extériorisation de celui-ci, aboutissant *in fine* à : une surcharge intracellulaire, une synthèse accrue de la ferritine par l'hépatocyte et sa libération dans la circulation. La survenue d'une inflammation hépatique dans le cadre de la stéatohépatite donne naissance à une cytolysse et peut aggraver par ce biais l'hyperferritinémie. La prédominance tissulaire et cellulaire des anomalies permet d'expliquer pourquoi l'hyperferritinémie du syndrome métabolique ne s'accompagne que rarement d'une augmentation du CST alors que l'IRM hépatique, elle, révèle souvent une surcharge en fer évidente [9].

Lyses cellulaires principalement hépatiques, musculaires, érythrocytaires

L'hyperferritinémie des cytolyses trouve schématiquement son explication dans la présence ubiquitaire de la ferritine principalement au niveau des hépatocytes, des monocytes, des érythrocytes, des cellules musculaires... mais aussi des cellules pancréatiques, testiculaires, bronchiques, placentaires et rénales. Les hyperferritinémies des cytolyses sont souvent multifactorielles et ne doivent pas être mises de principe, sans aucune réflexion, sur le compte de la lyse cellulaire uniquement d'autres phénomènes ou mécanismes pouvant être impliqués. Selon le contexte, il convient aussi d'écarter d'autres causes associées potentielles. Ainsi, dans une étude de Kotoh *et al.* réalisée sur 100 patients avec hépatite aiguë, le taux de ferritine était étroitement corrélé à celui des ALAT, mais avec une élévation particulièrement sévère dans le groupe des hépatites virales, faisant envisager de ce fait une participa-

tion de l'activation macrophagique anti-infectieuse en sus de la lyse hépatique. Une autre étude a montré une ferritinémie élevée chez des patients avec dermatomyosite, suite à la lyse des myocytes, mais avec une augmentation plus marquée dans le sous-groupe souffrant en plus d'une pneumopathie interstitielle (790 vs. 186 ng/mL ; $p < 0,0001$), probablement en rapport avec une lyse supplémentaire au niveau pulmonaire. Enfin, l'hyperferritinémie des anémies hémolytiques est plus marquée dans les thalassémies que dans les autres hémolyses du fait des particularités relatives à l'hyperabsorption du fer, lié à l'hémolyse chronique avec hyperérythropoïétinémie réactionnelle, et aux apports transfusionnels chez les individus thalassémiques. Le CST au cours des cytolyses est classiquement élevée du fait de la libération plasmatique massive du fer intracellulaire en particulier hépatique et érythrocytaire [10-12].

Inflammation

La ferritine est une protéine de l'inflammation par excellence. Son augmentation est liée à la fois à une stimulation directe par les prostaglandines et les lipopolysaccharides et indirecte par le biais de l'augmentation du NO et du stress oxydatif entraîné par les cytokines pro-inflammatoires. Dans une récente étude de Vanarsa *et al.* réalisée chez des patients lupiques, il a été clairement démontré dans les formes actives du lupus que la ferritine est augmentée non seulement dans le sérum du fait de la réaction inflammatoire systémique ($p < 0,001$) mais également au niveau des sites spécifiques en poussée notamment dans les urines chez les patients avec néphropathie ($p < 0,0001$).

La ferritinémie inflammatoire ne dépasse pas classiquement 1 000 ng/mL et ne s'accompagne pas d'une élévation de la CST. Deux situations sont ici importantes à connaître :

- les hyperferritinémies supérieures à 1 000 ng/mL qui orienteraient plus vers la maladie de Still de l'adulte (MSA), les états septiques graves et les syndromes hémophagocytaires ou syndromes d'activation macrophagiques ;
- les inflammations avec ferritine « normale », qui témoigne souvent de la présence d'une carence martiale masquée [13, 14]. Ceci est particulièrement vrai chez le sujet âgé, où il existe souvent une inflammation chronique au moins *a minima*, et où une ferritinémie entre 20 et 100 µg/L doit faire exclure une carence martiale associée à cette dernière.

En pratique toute inflammation subaiguë et chronique s'accompagne d'une élévation de la ferritinémie quelle que soit son étiologie : infections subaiguës, maladies auto-immunes et connectivites, vasculites (dont le Horton chez le sujet âgé), maladies auto-inflammatoires, néoplasies solides, hémopathies malignes, crises subintrantes de goutte...

Ferritine et alcool

Le lien alcool-hyperferritinémie est connu depuis longtemps et bien élucidé physio-pathologiquement. L'alcool entraîne une stimulation directe de la synthèse de la ferritine indépendamment de son effet pathogène sur le foie. Une consommation importante d'alcool est à rechercher systématiquement chez tout patient présentant une hyperferritinémie. Le sevrage alcoolique se solde par une baisse assez rapide des ASAT, des γ GT et de la ferritinémie dans les 15 jours suivant l'arrêt de la consommation alcoolique. Il s'agit ainsi d'un test à la fois diagnostique et thérapeutique. Le phénotype biologique des hyperferritinémies alcooliques est une absence classique d'augmentation de la CST avec une surcharge martiale hépatique inconstante à l'IRM selon qu'il existe ou non une hépatopathie alcoolique déjà installée [15].

Étiologies diverses

Dans la littérature, de nombreuses d'étiologies sont rapportées comme associées ou responsables d'une hyperferritinémie, sans qu'un mécanisme physiopathologique univoque ne soit bien souvent documenté. Cela va du diabète (surtout de type 2), aux hyperthyroïdies... en passant par des maladies plus rares comme exemple par l'acéruléoplasminémie, le syndrome hyperferritinémie-cataracte, la maladie de Gaucher... jusqu'à des situations du quotidien parfois méconnues comme les dysérythropoïèses ou myélodysplasies, les insuffisances rénales du dialysé, les patients multitransfusés (encore faut-il reconstituer l'histoire des patients et les interroger). Pour ces derniers, on admet consensuellement qu'une surcharge viscérale en fer est à suspecter et rechercher dès la transfusion d'une vingtaine de culots globulaires.

Étiologies de « l'interniste »

En dehors des états septiques et des SIRS graves, une hyperferritinémie majeure $> 1\ 000$ ng/mL oriente presque toujours vers des étiologies particulières qu'on pourrait qualifier d'« étiologies de l'interniste » à savoir la maladie Still de l'adulte (MSA), le syndrome d'activation macrophagique (SAM) et le syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides (CAPS). Ces 3 maladies sont toutes extrêmement graves et posent constamment au clinicien un défi diagnostique, thérapeutique et pronostique. Dans l'étude déjà citée de Moore *et al.*, la valeur moyenne de la ferritinémie relevée dans le groupe de patients atteints d'une de ces 3 affections est aux alentours de $15\ 000$ ng/mL [1].

Dans la MSA, le pronostic fonctionnel est lié à l'atteinte articulaire et le pronostic vital à l'atteinte hépatique, la CIVD. Pour le SAM, le pronostic vital est lié à l'atteinte myocardique et l'amylose. L'absence d'une hyperferritinémie majeure dans une MSA doit tout simplement faire repenser le diagnostic. Le CST n'a aucune valeur car la clinique est d'emblée très évocatrice. La ferritine glycosylée $< 20\%$ est par contre un élément pertinent et caractéristique qui fait partie des critères diagnostiques majeurs de la maladie (tableau 1) [16].

Dans le SAM, on assiste à un véritable orage cytokinique lié à : une suractivation initiale des lymphocytes T d'origine génétique, infectieuse, tumorale ou auto-immune ; une activation dans un deuxième temps des macrophages sous l'effet de l'interféron, du $\text{TNF}\alpha$, de l'interleukine-6 et du M-CSF ; et, enfin, à une phagocytose accrue par les macrophages activés des cellules matures notamment les éléments figurés du sang. Cette activation macrophagique se traduit à son tour par un *feedback*

Tableau 1. Critères diagnostiques de la maladie de Still de l'adulte, du syndrome d'activation macrophagique et du syndrome catastrophique des antiphospholipides

Maladie de Still (Fautrel, 2002)	Syndrome catastrophique des antiphospholipides (2010)	Syndrome d'activation macrophagique (Imashuku 1997)
Critères majeurs Fièvre Arthralgies Érythème fugace Pharyngite Polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$ Ferritine glycosylée $\leq 20\%$	Atteinte d'au moins 3 organes Survenue simultanée en moins d'une semaine Occlusion microvasculaire histologique Présence d'anticorps antiphospholipides	Fièvre $> 38,5$ ou > 7 jours Cytopénies ≥ 2 Ferritine $\geq 1\ 000$ LDH $\geq 1\ 000$ Hémophagocytose médullaire, splénique, hépatique ou ganglionnaire
Critères mineurs Rash maculopapuleux Leucocytes $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$		
4 critères majeurs 3 majeurs + 2 mineurs	Diagnostic certain si 4 critères présents	Principales causes à rechercher : CMV, VIH, HSV, EBV Mycobactéries Lymphome Cancer solide

Comment j'explore ?

positif sur les lymphocytes T et un processus de co-stimulation en boucle qui entretient les phénomènes inflammatoires et phagocytaires. De la même manière que dans la MSA, le tableau clinique du SAM est très patent et permet aisément d'intégrer l'hyperferritinémie. En pratique, le tableau clinique est celui d'un syndrome tumoral fébrile avec pancytopenie, hypertriglycémie, élévation des LDH et signes d'hémophagocytose à l'étude médullaire où à la biopsie ganglionnaire (*tableau 1*). Avec une mortalité qui avoisine 60 %, la simple suspicion diagnostique d'un SAM doit déboucher sur un traitement immédiat et le plus large possible visant les causes les plus fréquentes à savoir les infections bactériennes, fongiques, herpétiques et tuberculeuses ainsi que les pathologie tumorales notamment les lymphomes [17].

Enfin, le CAPS réalise un tableau de micro-angiopathie thrombotique qui se traduit cliniquement par une défaillance multiviscérale en rapport avec une activation généralisée de la cascade thrombotique micro- et macrovasculaire [18]. La mortalité est là aussi très importante même avec une intervention thérapeutique rapide et complète.

Synthèse pratique

La *figure 1* et le *tableau 2* résument de manière simplifiée et didactique les principaux mécanismes physiopathologiques des hyperferritinémies en fonction des étiologies ainsi que leurs implications sur le profil paraclinique martial des patients.

En conclusion, il convient de séparer les étiologies des hyperferritinémies en 3 grandes catégories essentielles (*tableau 3* et *figure 2*) :

- des causes rapidement détectables par l'interrogatoire, la clinique et des examens paracliniques simples, dont la prise en charge est souvent facile et permet une réversibilité assez rapide par des mesures simples d'éviction et de traitement étiologique, comme par exemple le syndrome métabolique, l'alcoolisme. . . ;
- des causes dont la présentation clinique est très parlante et oriente rapidement vers un spectre étiologique plutôt restreint et spécifique. Il s'agit de causes le plus souvent graves qui doivent être recherchées de manière prioritaire, comme par exemple la MSA, le SAM ou les CAPS ;

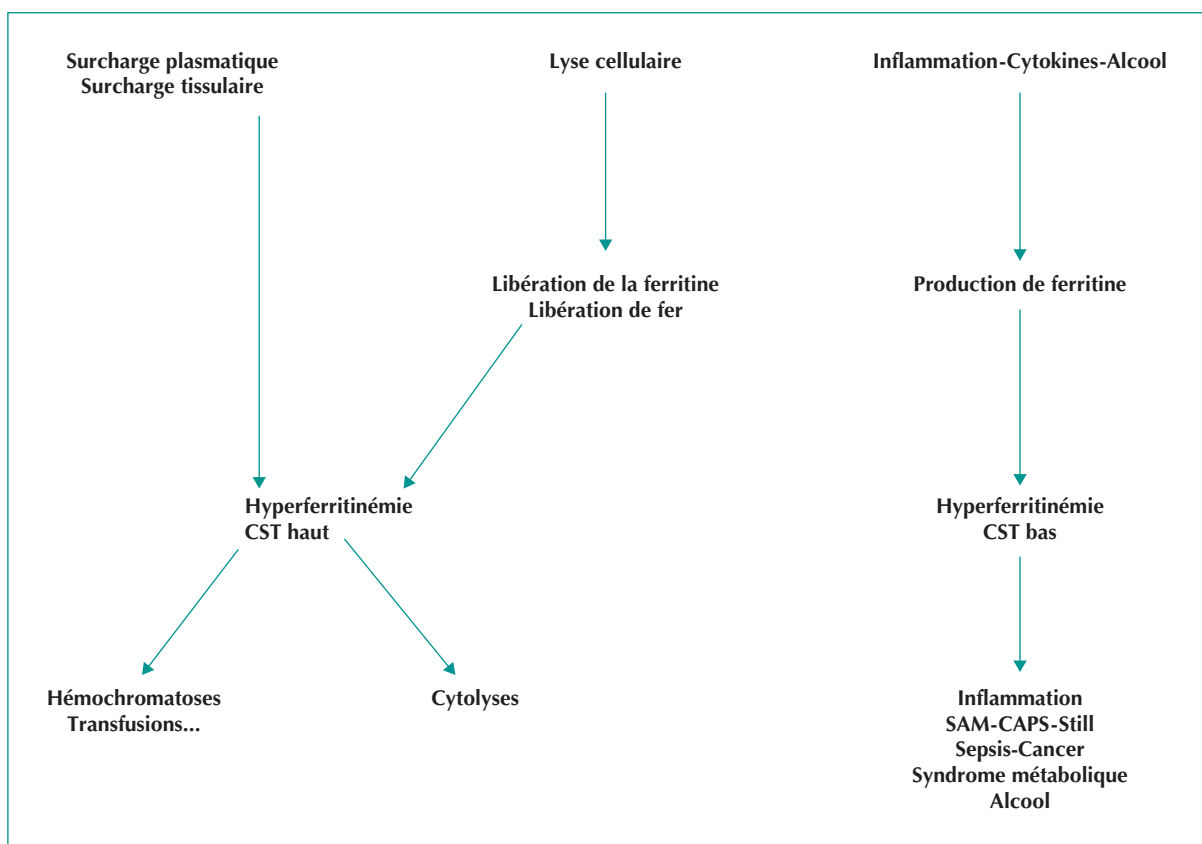


Figure 1. Synthèse physiopathologique des hyperferritinémies. SAM : syndrome d'activation macrophagique. CAPS : syndrome catastrophique des antiphospholipides.

Tableau 2. Profil paraclinique de l'hyperferritinémie selon sa cause. CST : coefficient de saturation de la transferrine.

Ferritine	Fer plasmatique - CST	Fer tissulaire (IRM hépatique)	Causes
+	+	+	Hémochromatoses Hépatite C
+	+	-	Cytolyses Hépatite C
+	-	-	Inflammations Néoplasies
+	-	±	Alcool Syndrome métabolique Mutation ferroportine Acéruléoplasminémie

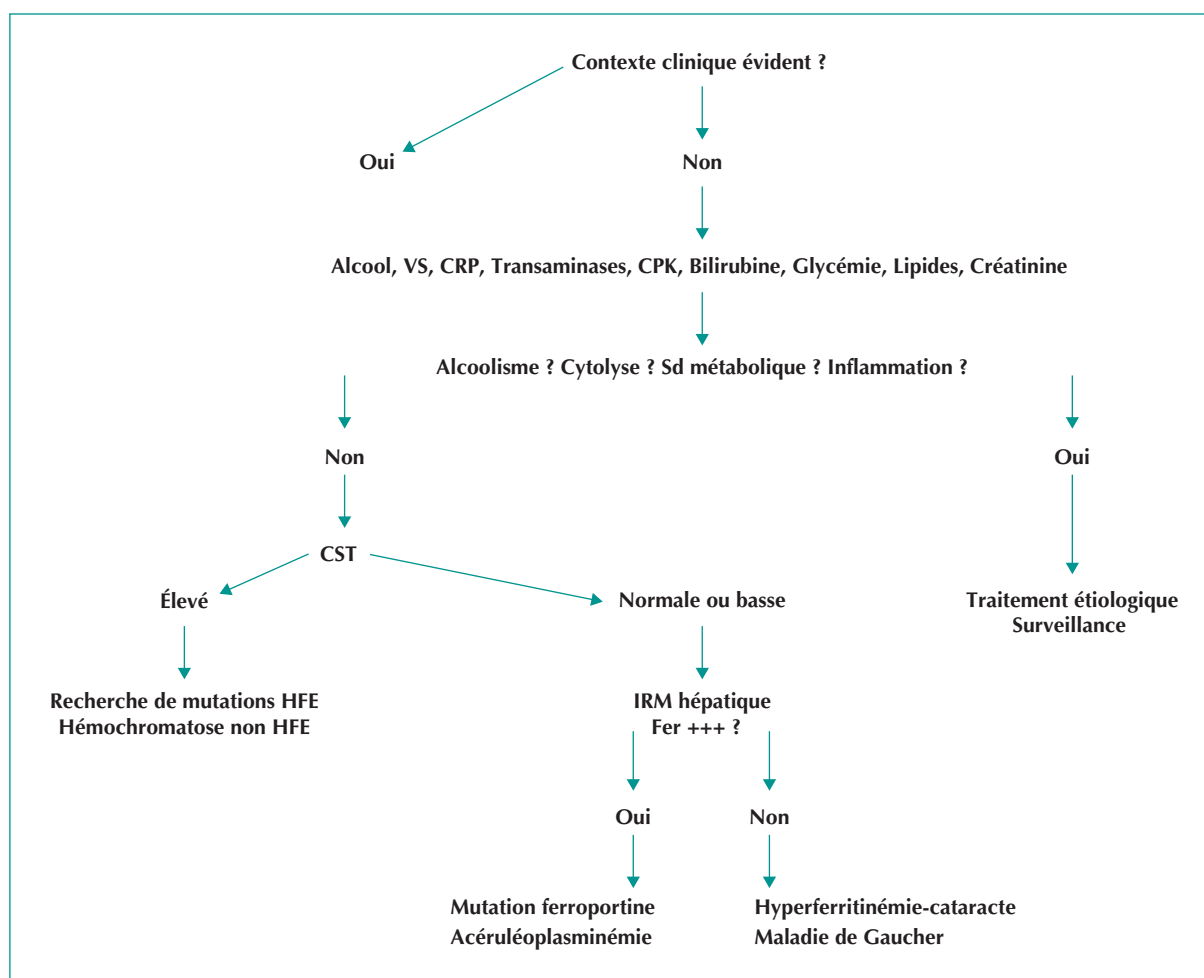


Figure 2. Algorithme diagnostique d'une hyperferritinémie.

Comment j'explore ?

Tableau 3. Grandes catégories étiologiques d'une hyperferritinémie. SAM : syndrome d'activation macrophagique. CAPS : syndrome catastrophique des antiphospholipides.

Interrogatoire – Examen clinique

Examens paracliniques simples – Examens paracliniques simples – IRM hépatique

Le bon sens +++

Causes simples à déceler :

Alcool – Cytolyse – Transfusions – Syndrome inflammatoire

Causes trop bruyantes pour passer inaperçues :

Sepsis – maladie de Still – SAM – CAPS

Causes nécessitant un arbre décisionnel : CST – IRM hépatique

Hémochromatose – Syndrome métabolique...

– des causes chroniques souvent paucisymptomatiques au départ et pouvant évoluer longtemps à bas bruit, rendant alors indispensable le recours à d'autres paramètres comme le CST, l'IRM hépatique et la recherche des mutations de l'hémochromatose héréditaire voire d'autres examens moléculaires et cytogénétiques plus poussés.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Moore C, Ormseth M, Fuchs H. causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center. *J Clin Rheumatol* 2013 ; 19 : 324-8.
2. Moshe Vardi, Hoger T, Cohen S, Cohen S. Significance of extremely elevated ferritin level in medical inpatients. *Cent Eur J Med* 2014 ; 9 : 115-20.
3. Lee MH, Means RT. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1995 ; 98 : 566-71.
4. Edwards CQ, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1616-20.

5. Zacharski LR. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J* 2000 ; 140 : 98-104.

6. Saito H. Metabolism of iron stores. *Nagoya J Med Sci* 2014 ; 76 : 235-54.

7. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – A new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2383-97.

8. Waeber G, Vollenweider P, Marques PM. Hyperferritinémie associée au syndrome métabolique : une nouvelle cible thérapeutique ? *Rev Med Suisse* 2013 ; 9 : 2002-7.

9. Sumida Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Role of hepatic iron in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2009 ; 39 : 213-22.

10. Kotoh K, Ueda A, Tanaka M, Miyazaki M, Kato M, Kohjima M, et al. A high prevalence of extreme hyperferritinemia in acute hepatitis patients. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2009 ; 1 : 1-8.

11. Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Masuda I, Katsumata Y, Shinozaki M. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology* 2010 ; 49 : 1354-6.

12. Chattopadhyay K, Biswas R, Bhattacharjee S, Bandyopadhyay R. An epidemiological study on the clinic-hematological profile of patients with congenital hemolytic anemia in a tertiary care hospital of Kolkata. *Indian J Prev Soc Med* 2012 ; 43 : 372-7.

13. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, Cru ZD, Shoenfeld Y. The Hyperferritinemic Syndrome : macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Medicine* 2013 ; 11 : 185.

14. Vanarsa K, Ye Y, Han J, Xie C, Mohan C, Wu T. Inflammation associated anemia and ferritin as disease markers in SLE. *Arthritis Res Ther* 2012 ; 14 : R182.

15. Meyer TE, Kassianides C, Bothwell TH, Green A. Effects of heavy alcohol consumption on serum ferritin concentrations. *SA Med J* 1984 ; 66 : 573-5.

16. Mehta B, Efthimiou P. Ferritin in adult-onset Still's disease: Just a useful innocent bystander? *Int J Inflam* 2012 ; 2012 : 298405.

17. Szyper-Kravitz M. The Hemophagocytic syndrome/macrophage activation syndrome: A final common pathway of a cytokine storm. *IMAJ* 2009 ; 11 : 633-4.

18. Aguiar CL, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013 ; 5 : 305-14.

Comment j'explore une hypertension pulmonaire ?

Hélène Bouvaist^{1,2}, Carole Saunier^{1,2}, Boubou Camara^{1,3},
Adrien Jankowski^{1,4}, Christophe Pison^{1,3}, et le Centre de
Compétence pour l'hypertension sévère de l'adulte et de l'enfant
Rhône-Alpes^a

¹ Université Grenoble Alpes, France

² CHU de Grenoble, Pôle Thorax et Vaisseaux, Clinique Universitaire de Cardiologie,
CS10217, 38043 Grenoble Cedex 9, France, France
<HBouvaist@chu-grenoble.fr>

³ CHU de Grenoble, Pôle Thorax et vaisseaux, Clinique Universitaire de Pneumologie,
France

⁴ CHU de Grenoble, Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie médicale, France

^a Centre de compétence pour l'hypertension sévère de l'adulte et de l'enfant Rhône-Alpes,
Centre de Grenoble : Pédiatres : S. Douchin, G. Blaysat ; Cardiologues et Médecins de
rééducation, G. Barone-Rochette, H. Bouvaist, S. Marlière, M. Noirclerc, M. Salvat,
C. Saunier, E. Vautrin ; Imagerie : G. Ferretti, A. Jankowski, F. Thony, E. Reymond,
M. Rodière ; Pneumologues et Internistes : A. Briault, B. Camara, S. Quétant, C. Pison,
C. Saint-Raymond, B. Imbert ; Fonctionnalistes : B. Aguilaniu, S. Doutréleau, B. Wuyam ;
Pharmaciens cliniciens, Cadre infirmier, Assistante de recherche clinique : S. Chanoine,
P. Bedouch, M. Roustit, A. Phanatzis, M. Jondot ; Soins à domicile, AGIR à Dom

Alors que l'hypertension pulmonaire complique de nombreuses maladies cardiaques gauche et de maladies respiratoires, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) du groupe 1 et l'hypertension pulmonaire post-embolique sont des maladies rares. L'examen de dépistage est l'échocardiographie. Il est primordial ensuite de phénotyper au mieux ces patients dans un centre de compétence pour l'HTAP. Le vieillissement de la population, la prévalence de l'obésité et des comorbidités rendent le diagnostic étiologique des maladies vasculaires pulmonaires de plus en plus complexe ; un algorithme précis doit donc être suivi. Les patients atteints d'une HTAP précapillaire, idiopathique, héritable, associée à une connectivite, une hypertension portale, au VIH ou à une cardiopathie congénitale pourront bénéficier d'un traitement spécifique de l'HTAP. L'hypertension pulmonaire post-embolique doit systématiquement être recherchée par une scintigraphie pulmonaire, car c'est la seule forme curable d'hypertension pulmonaire.

Mots clés : hypertension artérielle pulmonaire, hypertension pulmonaire, échocardiographie, insuffisance cardiaque, maladies respiratoires chroniques, thrombose chronique des artères pulmonaires, résonance magnétique nucléaire, cathétérisme cardiaque

Les hypertensions pulmonaires sont définies hémodynamiquement par une pression artérielle pulmonaire moyenne ≥ 25 mmHg au repos (*tableau 1*) [1]. On distingue cinq grands cadres nosologiques à visée clinique et thérapeutique, mis à jour lors du cinquième congrès mondial sur l'hypertension pulmonaire à Nice en 2013 (*tableau 2*) [2]. Le groupe 1 correspond aux HTAP, maladies rares dont la prévalence est estimée entre 15 et 50 par million d'habitants [3], de pronostic redoutable mais pour lesquelles dix

molécules sont enregistrées en 2015 [4] ; les autres groupes notamment 2 [5], 3 [6] et 4 [7] concernent un nombre de patients très sensiblement supérieur.

Les patients suspects d'HTAP doivent être explorés et suivis dans un centre de compétence ou au centre de référence national pour l'hypertension pulmonaire sévère et finalement adressés après quelques explorations non invasives (*figure 1*). Le territoire français est organisé de façon unique avec vingt-deux centres de compétence et



Tirés à part : H. Bouvaist

Comment j'explore ?

Tableau 1. Classification des hypertensionns pulmonaires selon les données hémodynamiques

Définition	Hémodynamique	Groupes
Hypertension pulmonaire pré-capillaire	PAPm $\geq$ 25 mmHg Pression capillaire $\leq$ 15 mmHg	1. HTAP 3. HP associées aux maladies chroniques pulmonaires 4. HP post-thromboembolique chronique 5. HP multifactorielle (hémopathie, drépanocytose, etc.)
Hypertension pulmonaire post-capillaire	PAPm $\geq$ 25 mmHg Pression capillaire $>$ 15 mmHg	2. HP associée aux cardiopathies gauche
Hypertension pulmonaire pré- et post-capillaire (mixte)	PAPm $\geq$ 25 mmHg Pression capillaire $>$ 15 mmHg Gradient pulmonaire diastolique = PAPd-Pcap $>$ 7 mmHg RAP $>$ 3 UI Wood	2. HP associée aux cardiopathies gauche 5. HP de causes multiples

un centre national de référence au Kremlin-Bicêtre¹. Les centres de compétences sont multidisciplinaires et sont organisés pour assurer le diagnostic et le suivi des patients enfants et adultes porteurs d'une hypertension pulmonaire sévère. Il convient ensuite d'assurer un suivi où tous les acteurs sont informés et formés à ces pathologies qui souvent engagent à moyen ou à court terme le pronostic vital.

Les symptômes, peu spécifiques, associent dyspnée, fatigue, parfois syncopes, douleurs thoraciques. Les antécédents et l'examen clinique peuvent orienter vers une étiologie particulière : sclérodémie, forme familiale, prise d'anorexigènes (Mediator®, Isoméride®), maladie de Rendu-Osler, une histoire de maladie thrombo-embolique, de cardiopathies congénitales opérées, tabagisme, de maladies respiratoires chroniques type broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO), pathologies interstitielles diffuses d'aggravation rapide, antécédents de cancer, hypertension portale, etc.

L'électrocardiogramme est peu spécifique : il peut révéler un bloc de branche droit plus ou moins complet, des signes d'hypertrophie auriculaire et ventriculaire droite.

La radiographie pulmonaire de face montre souvent une dilatation des artères pulmonaires et une cardiomégalie ; elle peut parfois révéler une maladie pulmonaire associée comme l'emphysème, une pneumopathie infiltrative diffuse ou une maladie cardiaque sous-jacente avec des signes de surcharge. C'est parfois cet examen fait en routine (médecine du travail, contage tuberculeux) qui amènera au diagnostic d'hypertension pulmonaire à un stade précoce, ce qui est malheureusement rare car l'essentiel des cas sont reconnus avec une intolérance à l'effort très marquée NYHA classe III, IV.

¹ <http://www.reseau-htap.fr/reseau-francais-htap/carte-de-france.asp>

L'échographie cardiaque est l'examen non invasif de dépistage largement répandu qui fait suspecter le diagnostic lors d'un bilan de dyspnée (figure 1). L'échographie va permettre d'éliminer une cardiopathie gauche, à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée ou non, ou encore une maladie valvulaire. L'échographie cardiaque permettra également le diagnostic et l'évaluation d'une cardiopathie congénitale associée, notamment les shunts gauche-droit type communication intra-auriculaire (CIA), communication interventriculaire (CIV), canal artériel ou retour veineux pulmonaire anormal. Les éléments les plus évocateurs d'une hypertension pulmonaire sévère sont l'élévation de la $V_{\max}$ du flux d'insuffisance tricuspide $\geq$ 2,8 m/s, un flux d'insuffisance pulmonaire télédiastolique $\geq$ 2,2 m/s, la dilatation des cavités droites (surface de l'oreillette droite $\geq$ 15 cm², ventricule droit/ventricule gauche $>$ 1) un temps d'accélération du flux pulmonaire abaissé $\leq$ 100 ms sans cardiopathie gauche associée. Le débit cardiaque mesuré à l'anneau aortique par le Doppler (normes : chez l'adulte $>$ 4 L/min), l'onde St $<$ 11,5 cm/s, et le TAPSE (pour *tricuspid annular plane systolic excursion*, norme $>$ 18 mm) permettent une évaluation rapide de la sévérité hémodynamique.

Les tests fonctionnels à l'effort peuvent aider au diagnostic d'hypertension pulmonaire. Lors d'une épreuve d'effort avec mesure de la VO_2 (exploration cardio-respiratoire à l'exercice), la mise en évidence d'une hyperventilation associée à une désaturation et une augmentation du gradient alvéolocapillaire sur les gaz du sang oriente vers un diagnostic de vasculopathie pulmonaire. Le pic de $VO_2 <$ 10 mL/kg/min est de mauvais pronostic. L'exploration fonctionnelle respiratoire permet le diagnostic d'une maladie respiratoire causale. En présence d'une HTAP, les gaz du sang révèlent une hypoxie et une hypocapnie corrélée à la sévérité de la maladie. La diffusion libre du CO (DL_{CO}) est constamment abaissée,

Tableau 2. Classification des hypertensions pulmonaires d'après Simonneau *et al.* [2]

1. Hypertension artérielle pulmonaire, HTAP
 - 1.1. HTAP idiopathique
 - 1.2. HTAP héritable
 - 1.3. HTAP médicamenteuse et liée aux toxiques
 - 1.4. HTAP associées :
 - 1.4.1. connectivites
 - 1.4.2. infection VIH
 - 1.4.3. hypertension porto-pulmonaire
 - 1.4.4. cardiopathies congénitales
 - 1.4.5. schistosomiase
 - 1'. Hypertension pulmonaire veino-occlusive et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire
 - 1". Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
-
2. Hypertension pulmonaire due aux maladies cardiaques gauche
 - 2.1. Dysfonction ventriculaire gauche systolique
 - 2.2. Dysfonction ventriculaire gauche diastolique
 - 2.3. Maladie valvulaire
 - 2.4. Cardiomyopathies obstructives
-
3. Hypertension pulmonaire due aux maladies respiratoires et/ou à l'hypoxie
 - 3.1. BPCO
 - 3.2. Maladies infiltratives diffuses
 - 3.3. Autres maladies respiratoires avec un trouble ventilatoire mixte et obstructif
 - 3.4. Troubles respiratoires liés au sommeil
 - 3.5. Hypoventilations alvéolaires
 - 3.6. Exposition chronique à l'altitude
 - 3.7. Maladies du développement pulmonaire
-
4. Hypertension pulmonaire due à l'obstruction chronique artérielle pulmonaire
 - 4.1. Hypertension par maladie thromboembolique chronique
 - 4.2. Autres
-
5. Hypertension pulmonaire de mécanismes non définis et/ou multifactoriels
 - 5.1. Désordres hématologiques
 - 5.2. Désordres systémiques
 - 5.3. Désordres métaboliques
 - 5.4. Autres
-

inférieure à 20 % de la théorique ; elle fait craindre une maladie veino-occlusive.

Le cathétérisme cardiaque est l'examen de référence pour affirmer le diagnostic et pour préciser le pronostic. La stratégie thérapeutique repose sur les données du cathétérisme. Les mesures de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm), de la pression auriculaire droite (POD), de la pression capillaire et du débit cardiaque vont permettre de définir le mécanisme de l'hypertension pulmonaire, pré- et/ou post-capillaire (*tableau 1*).

La scintigraphie pulmonaire ventilation-perfusion est l'examen de référence pour le diagnostic de maladie thromboembolique chronique. Sa sensibilité reste supérieure à celle de l'angioscanner thoracique pour les lésions distales (segmentaires et sous-segmentaires). Certains outils tels que le Dual Energy couplé au scanner permet

d'analyser la perfusion ; cet examen semble prometteur mais encore insuffisamment validé. La scintigraphie doit donc faire partie de l'exploration de tous les patients présentant une hypertension pulmonaire même lorsqu'ils n'ont pas d'antécédent connu d'embolie pulmonaire. Le scanner thoracique doit être fait chez tous les patients suspects d'une hypertension pulmonaire post-embolique afin de préciser l'étiologie de l'obstruction et d'étayer le bilan d'opérabilité pour le traitement de désobstruction chirurgical ou percutané. Le scanner thoracique permet également de préciser le diagnostic de maladie pulmonaire associée le cas échéant (emphysème, pneumopathie infiltrative diffuse), l'existence d'un shunt extracardiaque associé (retour veineux pulmonaire, canal artériel, CIA type sinus venosus, séquestre ou fistules intrapulmonaires) souvent difficile à visualiser par l'échocardiographie chez l'adulte.

Comment j'explore ?

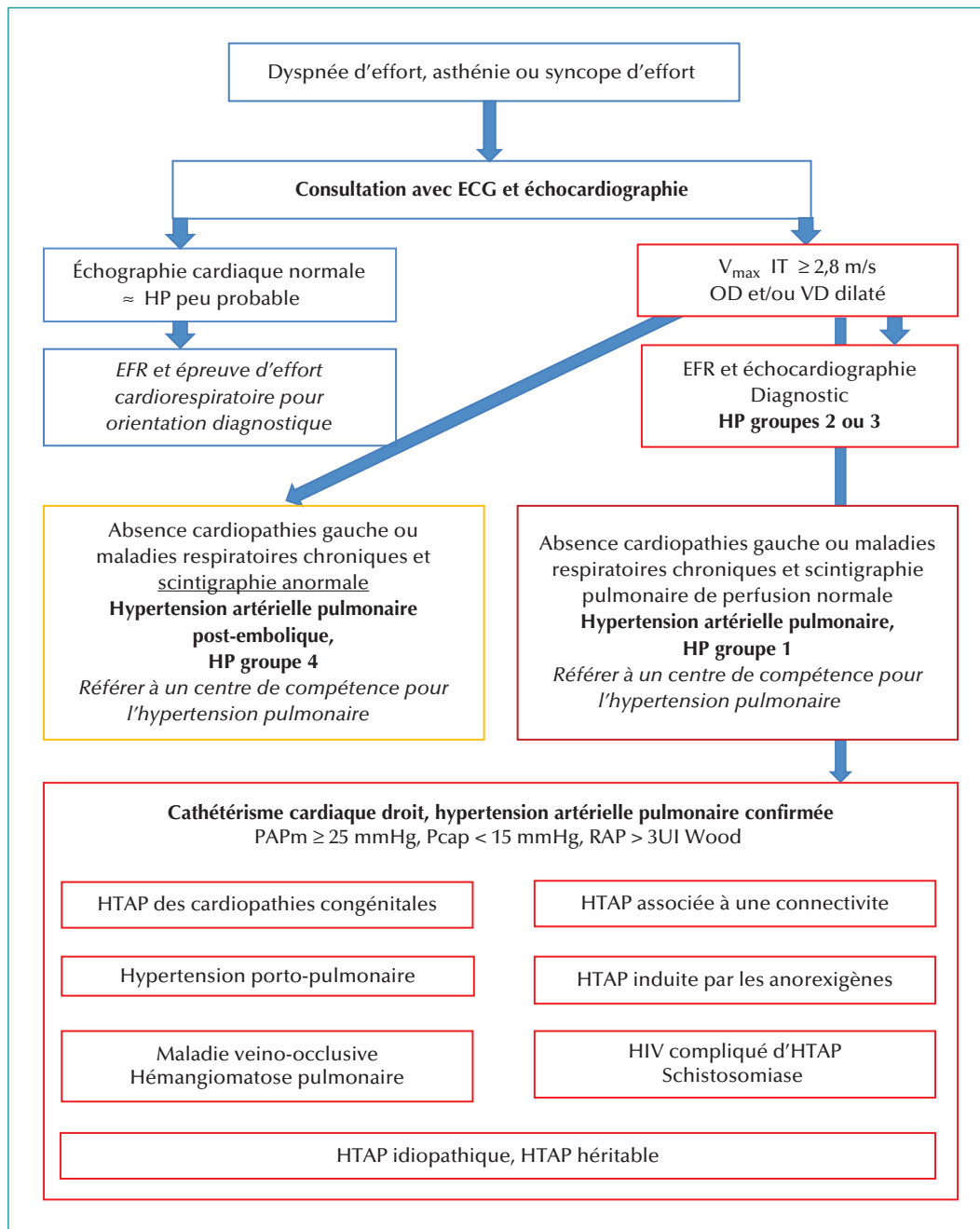


Figure 1. Conduite du diagnostic devant une suspicion d'hypertension pulmonaire.

L'angiographie pulmonaire numérisée avec soustraction garde une place importante pour préciser les lésions post-emboliques distales. De réalisation et d'interprétation délicates, elle est réalisée lors du cathétérisme cardiaque droit dans les centres experts. L'échographie abdominale et la fibroscopie gastrique permettront de mettre en évidence une hypertension portale et de faire le diagnostic d'hypertension porto-pulmonaire.

L'IRM cardiaque est l'examen de référence pour l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire droite, élément majeur du pronostic. Le manque de reproductibilité intercentre et de disponibilité reste une limite pour son usage courant en France.

La biologie oriente le bilan étiologique en complément de la clinique : une pathologie auto-immune type lupus, sclérodermie, Sjögren ou syndrome de Crest, doit être

Tableau 3. Déterminants du pronostic d'une hypertension pulmonaire

Bon pronostic	Déterminants du pronostic	Mauvais pronostic
Non	Signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite	Oui
Lente	Progression	Rapide
Non	Syncope	Oui
I, II	Classe fonctionnelle (OMS)	IV
> 500 m (fonction de l'âge)	Test de marche de 6 minutes	< 300 m
VO ₂ max > 15 mL/min/kg	Épreuve d'effort cardiopulmonaire	VO ₂ max < 12 mL/min/kg
Normal ou quasi normal	BNP/NT-proBNP (taux plasmatiques)	Très élevé et croissant
Pas d'épanchement péricardique TAPSE > 2,0 cm	Échocardiographie	Épanchement péricardique TAPSE < 1,5 cm
PAD < 8 mmHg et IC ≥ 2,5 L/min/m ²	Hémodynamique	PAD > 15 mmHg ou IC ≤ 2,0 L/min/m ²

recherchée. L'hyperthyroïdie doit être recherchée systématiquement car c'est une cause classique d'hypertension pulmonaire précapillaire en générale modérée, qui guérit après correction hormonale. Les marqueurs de cirrhose hépatique orienteront le diagnostic vers une hypertension porto-pulmonaire. Le sida est une cause d'HTAP pré-capillaire, les traitements antirétroviraux ont permis une diminution importante des cas d'HTAP associée au VIH, actuellement seuls les patients non traités ou en rupture de traitement développent une HTAP. La sérologie VIH est proposée systématiquement. Le dosage du NT-proBNP (pour *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) a un intérêt pronostique dans cette maladie comme dans l'insuffisance cardiaque, mais reste peu spécifique. Une élévation majeure du BNP associée à une hypertension pulmonaire serait plutôt évocatrice d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. La carence martiale et l'anémie doivent être recherchées systématiquement, car elles peuvent aggraver considérablement l'état fonctionnel des patients hypoxiques ou en bas débit, notamment lors des cardiopathies congénitales avec shunts droit-gauche. Un test de grossesse sera réalisé le cas échéant, car l'HTAP reste une contre-indication à la grossesse.

Le conseil génétique est proposé aux patients porteurs de la maladie et à leurs apparentés du premier degré. Il est réalisé gratuitement, en France, au centre de référence national pour l'HTAP au CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre. Les gènes connus incriminés dans l'HTAP du groupe 1 sont le *BMPT2*, le *BMPT1D*, le *SMAD9* et l'*EIF2AK4*.

Une attention particulière sera portée à la recherche des signes dépressifs et à la situation socio-économique

de ces patients au moment de l'annonce du diagnostic d'HTAP dont le pronostic reste sombre malgré les traitements commercialisés ces dernières années avec une mortalité à cinq ans de 50 %. L'accompagnement est organisé avec l'aide de psychologues spécialisés dans les maladies chroniques sévères et les patients pourront être orientés vers l'association de patients HTAP France².

À l'issue d'un bilan exhaustif (*figure 1*), les patients pourront être classés dans un groupe d'HTP selon la classification de Nice 2013 (*tableaux 1, 2*) et le pronostic précisé (*tableau 3*). Seuls les patients du groupe 1 sont éligibles pour un traitement spécifique pour l'HTAP (voir, dans ce numéro, « *Comment je traite une hypertension artérielle pulmonaire ?* »). Les patients du groupe 4 devront être orientés vers le centre de référence pour la thrombose pulmonaire chronique (Paris Sud) afin que leur dossier soit discuté par le staff médicochirurgical (CHU de Bicêtre) en vue de leur proposer une technique de désobstruction : chirurgicale au centre chirurgical Marie-Lannelongue (CCML) ou, plus récemment, interventionnelle (Paris-CCML ou Grenoble). Les hypertensions pulmonaires des groupes 2 et 3 doivent être traitées de leurs pathologies causales et ne bénéficient d'aucune extension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des molécules référencées pour les groupes 1 et 4.

Liens d'intérêt : CP a reçu des fonds de Bayer France, GSK France, Actélion France pour des symposia et se rendre à des congrès médicaux ; HB a reçu des fonds de Bayer France, GSK France, Actélion France pour des symposia et se rendre à des congrès médicaux ; CS a reçu des fonds d'Actélion France pour des symposia et se rendre à des congrès médicaux ; BC a reçu des fonds de Bayer France, GSK France,

² <http://www.htapfrance.com/new.asp>

Comment j'explore ?

Actélion France pour des symposia et se rendre à des congrès médicaux. AJ déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cette mise au point.

Références

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, *et al.* Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 : D42-50.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 : D34-41.
3. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, *et al.* Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 : D51-9.
4. Humbert M, Lau EM, Montani D, *et al.* Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014 ; 130 : 2189-208.
5. Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, *et al.* Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 : D100-8.
6. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, *et al.* Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 : D109-16.
7. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 : D92-9.

Une fausse jaunisse noire

Adrian Purcarea¹, Cosmina Ghiura¹, Silvia Sovaila², Olivier Keller¹, Anne Bourgarit^{1,2}, Emmanuel Andrès¹

¹ CHRU de Strasbourg, Hôpital Civil, clinique médicale B, service de médecine interne et diabète et maladies métaboliques, 1 place de L'Hôpital, 67000, Strasbourg, France
<adrianpetru.purcarea@chru-strasbourg.fr>

² CHRU de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, unité saisonnière de médecine interne, 1 Place de L'Hôpital, 67000, Strasbourg, France

Observation

M. X est âgé de 64 ans et d'origine marocaine. Il vit en France depuis 20 ans et est maintenant à la retraite après avoir travaillé dans le bâtiment. Il est ancien fumeur mais n'a pas d'autres antécédents médicaux. Il est revenu d'un voyage de 5 mois dans ses montagnes natales et consulte aux urgences le même jour, poussé par sa famille. Il se plaint d'une « chaleur » qui va et vient, de sueurs nocturnes, d'une toux sèche, d'arthralgies et de douleurs abdominales diffuses. Sa maladie a probablement commencé 2 ou 3 mois avant, alors qu'il était au Maroc. Un diagnostic clinique de « *jaunisse noire* » est évoqué. Il est traité par du paracétamol qui permet d'avoir un contrôle incomplet des principaux symptômes.

À l'arrivée dans le service, il se plaint de « chaleur » plus importante dans la région lombaire et au niveau des membres inférieurs – correspondant à des arthralgies et myalgies – et une gêne abdominale. À l'examen clinique, la température était de 38,2 °C, son état général est altéré avec une perte involontaire de 5 kg. Des adénopathies sensibles, centimétriques, sont palpables sur toutes les aires ganglionnaires. La toux sèche n'a pas de correspondant à l'auscultation. La palpation provoque des douleurs abdominales diffuses et retrouve une hépato-splénomégalie modérée. Le transit est conservé et le

toucher rectal est sensible mais sans signes d'irritation péritonéale, sans méléna. L'examen cardiovasculaire est normal. Les myalgies sont accompagnées d'une diminution discrète de la force musculaire proximale. Il y a une douleur inflammatoire dans la région lombo-sacrée et des grandes articulations, mais pas de l'arthrite clinique. Nous notons l'existence d'une hyperkératose palmo-plantaire avec de multiples fissures sans autre anomalie.

Au niveau biologique

Les globules blancs sont à 3 340/μL avec une lymphopénie modérée (lymphocytes à 1 200/μL) sans aucune autre anomalie de la formule. Le taux d'hémoglobine est à 11,4 g/dL ; les plaquettes à 122 000/μL. La CRP s'élève à 72 mg/L, la procalcitonine à 0,42. La fonction rénale et les électrolytes sont normaux. Il existe une minime cholestase et cytolyse à 1,2 fois la limite supérieure du laboratoire. La bilirubine totale est de 7,6 mmol/L. Il n'existe pas de stigmate de rhabdomyolyse. L'électrophorèse des protéines montre un profil inflammatoire. Trois cultures de sang et une d'urine sont stériles à 48 heures malgré une pyurie et hématurie microscopique à la bandelette et l'examen direct des sédiments. Les expectorations sont négatives à l'examen direct en coloration Gram et BAAR.



Tirés à part : A. Purcarea

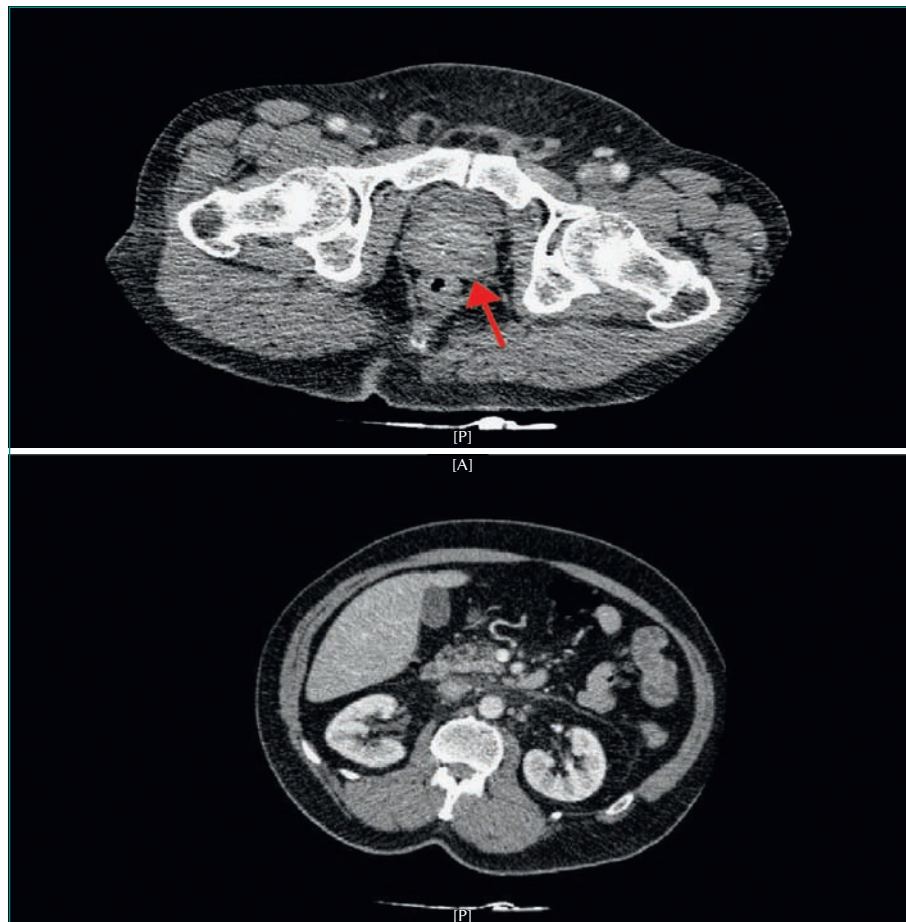


Figure 1. Paniculite mésentérique et adénopathies. Hétérogénéité prostatique.

Il n'y a aucune trace sérologique d'une infection récente ou passée par le VHB, le VHC et le VIH. Les sérologies EBV et CMV sont en faveur d'une infection ancienne. Les sérologies *Schistosoma*, *Leptospira* et *Coxiella* sont négatives. L'examen goutte épaisse est négatif.

La fraction C4 et le complément total sont augmentés, avec une fraction C3 normale. Les AAN sont positifs à un titre de 1/1 280, les anticorps anti-CCP sont positifs à 81 U/L. Les ANCA sont négatifs.

À l'imagerie

Au niveau thoracique, le scanner injecté identifie un syndrome bronchique et des adénopathies médiastinales centimétriques. Au niveau abdominal on retrouve des adénopathies et une panculite mésentérique (figure 1). La prostate est hétérogène (figure 2). L'hépatosplénomégalie est confirmée. Il n'existe aucun argument pour une lésion nodulaire hépatique. L'échocardiographie transthoracique était sans particularité et sans argument pour une endocardite infectieuse. Il n'y a pas d'image d'IRM suggestive pour une spondylodiscite cervico-dorso-lombaire.

Pour résumer

Il s'agit d'un syndrome fébrile récurrent évoluant depuis 3 mois. Il est accompagné d'une perte de poids, de douleurs abdominales, d'une hépato-splénomégalie, de myalgies et d'arthralgies chez un patient ayant récemment voyagé en Afrique du Nord où il a été en contact avec des animaux domestiques. À l'examen physique, il y a des éléments qui peuvent correspondre à la fois à une infection mycobactérienne ou par d'autres bactéries atypiques. Une maladie auto-immune, y compris le syndrome des antisyntétases ou une vascularite, peut être suspectée. Un syndrome paranéoplasique, surtout lié à une pathologie lymphocytaire, doit être considéré en présence d'adénopathies, de lésions de la peau et d'une perte de poids.

La biologie initiale est en faveur d'une inflammation non spécifique avec des marqueurs infectieux et immunitaires. L'imagerie confirme l'existence d'une hépato-splénomégalie, des adénopathies centimétriques diffuses et d'une prostate hétérogène. La panculite mésentérique retrouvée par la tomodensitométrie abdominale est un syndrome radiologique non spécifique et sans vraie

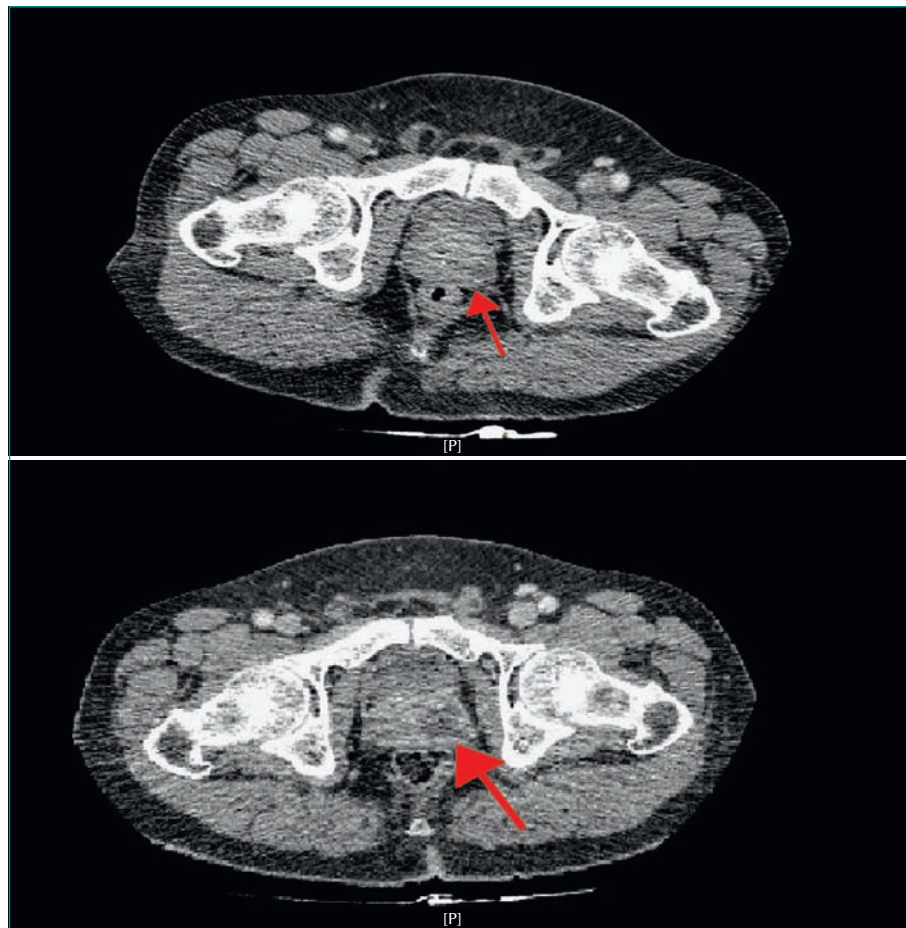


Figure 2. Abscès prostatique refroidi, TDM abdominal de contrôle, après 3 semaines de traitement.

signification pathologique *per se*. Elle pourrait être liée à une atteinte néoplasique solide ou hématologique, infectieuse, notamment par la tuberculose, ou à un processus inflammatoire intra-abdominal.

La notion d'exposition au lait cru de chèvre avait justifié dès son arrivée dans l'unité la réalisation d'une sérologie *Brucella* qui est légèrement positive, à un titre de 1/40. Cela ne permet pas de retenir un diagnostic immédiat, d'autant plus que les anticorps antinucléaires sont positifs à titre élevé mais sans aucune spécificité. Notamment, il n'y a aucune activité anti-Jo1. Pour compliquer encore la situation, les anticorps anti-CCP sont positifs. L'examen direct des crachats est négatif pour les BAAR. Suite au résultat sérologique douteux, une nouvelle série d'hémocultures à la recherche de germes atypiques nous permet de confirmer le diagnostic de bactériémie à *Brucella melitensis*.

En ce qui concerne le point de départ de la bactériémie, il n'existe aucun argument clinique ou échocardiographique d'endocardite infectieuse. L'IRM de la colonne vertébrale nous permet éliminer le diagnostic

de spondylodiscite. La réinterprétation de la première tomodensitométrie abdominale et un deuxième examen similaire, effectué au bout de quelques semaines de traitement, nous permettent d'établir le diagnostic de l'abcès prostatique « refroidi » suite au traitement (figures 1 et 2). L'évolution à 6 semaines sous un traitement antibiotique par la rifampicine et doxycycline est excellente.

Discussion

La brucellose est une infection systémique caractérisée par une réaction granulomateuse qui survient suite à l'infection par un des coccobacilles Gram négatifs du genre *Brucella*, un important pathogène pour l'homme et les animaux domestiques. Il existe une forte aggrégation dans les pays en cours de développement. Parmi les espèces de *Brucella* qui sont pathogènes pour l'homme, seule *melitensis* est liée à la consommation de lait de chèvre non pasteurisé. Si en France il y a 0,5 nouveau cas

par million d'habitants par an, la grande majorité d'entre eux sont des migrants. En effet, la brucellose représente un vrai problème de santé publique dans les pays nord-africains et du Moyen Orient [1].

Le diagnostic d'infection par *Brucella melitensis* doit être suspecté devant une fièvre ondulante couplée à d'autres signes généraux pseudo-grippaux, à des arthralgies et myalgies, à une hépato-splénomégalie, un ictère ou des troubles neuropsychiatriques, le tout dans un contexte de voyage dans des zones endémiques ou d'exposition au lait cru de chèvre [1, 2]. Le mode de présentation de l'infection peut être aigu (60 %), subaigu (20 %), chronique (15 %) ou rémittent (5 %) [3-5].

Le diagnostic positif repose sur les sérologies ou cultures bactériologiques. Le sérodiagnostic, soit par ELISA, soit par agglutination directe couplée à une confirmation semi-quantitative a une spécificité en présence de symptômes suggestifs allant jusqu'à 100 % et une sensibilité de 85 à 96 %. Le titre nécessaire pour une réaction positive significative est d'au moins 1/160. Des cas de faux positifs ont été décrits, en particulier dans les situations de forte réponse immunitaire [1, 4]. La sensibilité des hémocultures est moyenne, elles seront positives dans 70 % des cas [1-3].

Les complications d'organe sont présentes en moyenne dans 25 % des cas. Il s'agit, le plus souvent d'une maladie ostéo-articulaire (10 à 70 %), génito-urinaire (7 % à 10 %) ou du SNC. L'atteinte urinaire classique est l'orchépididymite [2, 5]. L'abcès prostatique n'est pas une des complications habituelles. Seuls deux cas ont été décrits dans la littérature [6]. Le traitement nécessite une combinaison de doxycycline avec rifampicine ou streptomycine pour une durée de 6 semaines, avec de bons résultats. Les récurrences ne nécessitent pas de changement de régime antibiotique, un retraitement est souvent efficace [7-9].

Quant à la « jaunisse noire », elle correspond au syndrome de Weil ou à la leptospirose systémique. Avec l'aide

de la sérologie *leptospira*, nous ne conservons pas ce diagnostic dans notre cas [10].

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2325-36.
2. INVS. Etude sur les brucelloses humaines en France métropolitaine, 2002-2004. Le rapport de l'INVS. http://www.invs.sante.fr/publications/2007/brucelloses_2002_2004/brucelloses_2002_2004.pdf.
3. Asaad AM, Alqahtani JM. Serological and molecular diagnosis of human brucellosis in Najran, Southwestern Saudi Arabia. *J Infect. Public Health* 2012 ; 5 : 189-94.
4. Corbel MJ. Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis* 1997 ; 3 : 213-21.
5. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010 ; 14 : e469-78.
6. Dakdouki GK, Al Awar GN. Brucella prostatic abscess: first case report. *Scand J Infect Dis* 2005 ; 37 : 692-4.
7. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2008 ; 336 : 701-4.
8. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, Sadeghipour P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Oct 17 : 10.
9. James, et al. *Andrews' Diseases of the Skin: clinical Dermatology*. Saunders Elsevier, 2006.
10. Hotez PJ, Savioli L, Fenwick A. Neglected tropical diseases of the Middle East and North Africa: Review of their prevalence, distribution and opportunities for control. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2012 ; 6 : e1475.

De mystérieuses diarrhées compliquées et bien trop fréquentes !

Véronique Veit, Béatrice Waquet

Hôpital Timone, AP-HM, service de médecine interne, 264 rue Saint-Pierre, 13385
Marseille Cedex 05, France
<bwaquet@gmail.com>

Une patiente de 63 ans est hospitalisée suite à une diarrhée aiguë ayant entraîné une insuffisance rénale et des troubles hydroélectrolytiques sévères. À son arrivée, la patiente est apyrétique, présente un choc hypovolémique, avec troubles de la conscience et des crampes aux membres inférieurs. L'abdomen est sensible dans son ensemble, météorisé, sans défense.

Le bilan biologique retrouve une hyponatrémie à 114 mM, une hypokaliémie à 2,40 mM, une insuffisance rénale aiguë sévère fonctionnelle avec une créatinémie à 469 μ M et une urée plasmatique à 39 mM. Le DFG est estimé par le CKD-EPI à 8 mL/min. Le ionogramme urinaire montre une inversion du rapport Na/K.

Un traitement symptomatique par rééquilibration hydroélectrolytique et antisécrétoires permet en deux jours la normalisation du ionogramme sanguin et de la fonction rénale.

C'est le 8^e épisode de ce type en 3 ans. Les explorations rénales et endocrinologiques réalisées lors des précédentes hospitalisations n'avaient retrouvé aucune anomalie.

Une rectosigmoïdoscopie est demandée : une volumineuse tumeur vilieuse sessile très étendue sur les trois quarts de la circonférence, débutant dès le canal anal, sans intervalle de muqueuse saine, est découverte (*figure 1*). Un McKittrick-Wheelock syndrome est diagnostiqué.

Décrit en 1985 par McKittrick et Wheelock [1], ce syndrome est responsable d'une déplétion hydroélectrolytique sévère suite à des diarrhées sécrétoires abondantes liées à la sécrétion par des tumeurs vilieuses colorectales de prostaglandine E2 [2]. Le traitement repose sur la résection chirurgicale de la tumeur. Des études ont montré l'intérêt de l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens, par inhibition de la synthèse de la PGE2 [3], en cas d'inopérabilité ou dans l'attente de l'intervention (après normalisation de la fonction rénale). Le diagnostic est bien souvent fait trop tardivement, exposant les patients à des complications rénales sévères et nécessitant des interventions chirurgicales lourdes sur des tumeurs plus volumineuses et invasives [4].



Tirés à part : B. Waquet

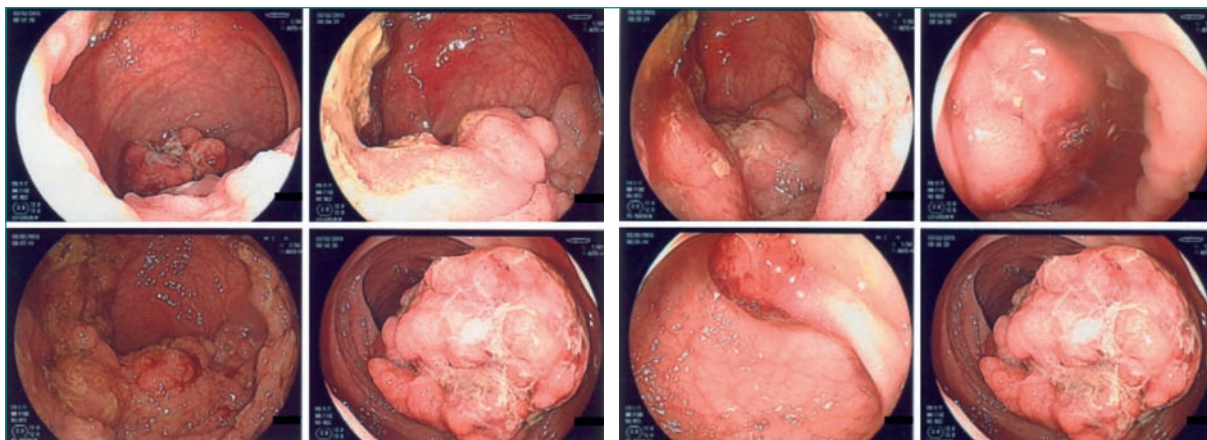
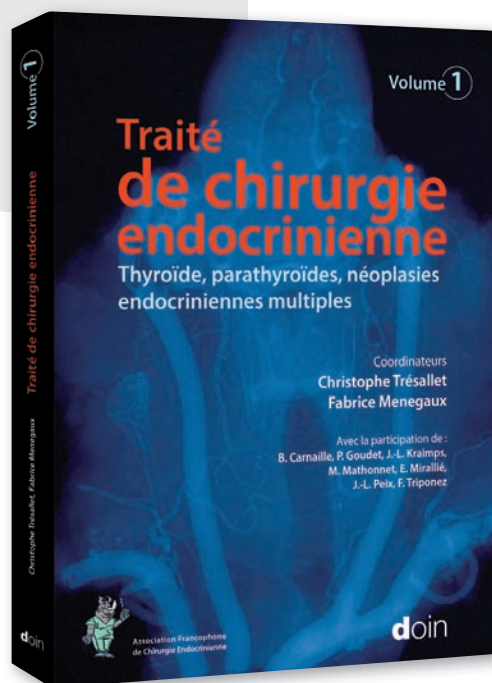


Figure 1. Tumeur vilieuse du bas rectum visualisée à la rectosigmoïdoscopie.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. McKittrick LS, Wheelock FC. *Carcinoma of the colon*. Springfield, Ill 1954 : 61.
2. Pugh S, Thomas GA. Patients with adenomatous polyps and carcinomas have increased colonic mucosal prostaglandin E2. *Gut* 1994 ; 35 : 675-8.
3. Steven K, Lange P, Bukhave K, Rask-Madsen J. E2-mediated secretory diarrhea in villous adenoma of rectum : effect of treatment with indomethacin. *Gastroenterology* 1981 ; 90 : 1562-6.
4. Miles LF, Wakeman CJ, Farmer KC. Giant villous adenoma presenting as McKittrick-Wheelock syndrome and pseudo-obstruction. *The Medical Journal of Australia* 2010 ; 192 : 225-7.



- Septembre 2015
- 17 x 24 cm
- 424 pages
- ISBN : 978-2-7040-1459-0
- 78 €

doin



Ouvrage disponible sur
www.jle.com



L'UNIQUE

TRAITÉ FRANCOPHONE DE LA SPÉCIALITÉ

Sous l'égide de l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne

Le tome 1 du *Traité de chirurgie endocrinienne* constitue une **somme d'informations et de connaissances unique dans le monde francophone** sur les pathologies endocriniennes cervicales thyroïdiennes et parathyroïdiennes et sur les néoplasies endocriniennes multiples.

Actualisé des **recommandations et consensus les plus récents**, cet outil permet de trouver facilement les réponses à un vaste champ de questions : anatomie, physiologie, explorations biologiques et d'imageries, sémiologie, traitements médicaux et bien sûr, techniques chirurgicales.

Grâce à son **réseau mondial d'experts médecins et chirurgiens**, l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE) a permis de réunir les **meilleurs spécialistes dans leurs domaines**.

Cet ouvrage, de l'étudiant au praticien confirmé, constituera un **élément indispensable dans l'apprentissage, l'enseignement et la mise à jour des connaissances des pathologies chirurgicales endocriniennes**.



Coordinateurs

Pr Christophe Trésallet

Université Pierre et Marie Curie (Paris 6)

Service de chirurgie générale, viscérale et endocrinienne,
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Pr Fabrice Menegaux

Service de chirurgie générale, viscérale et endocrinienne,
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Avec la participation de :

B. Carnaille,
P. Goudet,
J.-L. Kraimps,
M. Mathonnet,
E. Mirallié,
J.-L. Peix,
F. Triponez

BON DE COMMANDE à retourner aux Éditions John Libbey Eurotext - 127, avenue de la République - 92120 Montrouge - France

• Sur Internet
www.jle.com
(paiement sécurisé)

• Par e-mail
contact@jle.com

• Par courrier
Éditions John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge - France

• Pour tout renseignement
+33 (0) 1 46 73 06 60

Je souhaite recevoir

☐ **Traité de chirurgie endocrinienne**

----- exemplaires x 78 € : ----- €

Frais de port | France + 1 €
| Étranger + 6 €

Total €

Règlement

Ci-joint mon règlement d'un montant de _____ €

☐ Par chèque à l'ordre de **John Libbey Eurotext**

☐ Par carte bancaire

☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte N°

Saisissez les 3 derniers chiffres inscrits au dos de votre carte

Date d'expiration Signature : _____

☐ N° de TVA (obligatoire pour les institutions) : _____

☐ M. ☐ Mme ☐ Mlle Nom _____ Prénom _____

Adresse _____

CP Ville _____ Pays _____

Tél. _____ E-mail _____

☐ Je désire recevoir une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels

Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant. Pour l'exercer, adressez-vous aux Éditions John Libbey Eurotext - 127, avenue de la République - 92120 Montrouge.



www.jle.com

État de l'art sur les stéthoscopes électroniques en 2015

Emmanuel Andrès^{1,2}, Raymond Gass³, Christian Brandt⁴

¹ CHRU de Strasbourg, clinique médicale B, service de médecine interne, diabète et maladies métaboliques, 1 porte de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex, France

² Université de Strasbourg (UdS), Faculté de Médecine, laboratoire de recherche en pédagogie des sciences de la santé, Strasbourg, France
<emmanuel.andres@chru-strasbourg.fr>

³ Chercheur indépendant, membre distingué de l'Académie Technique Alcatel Lucent, Bolsenheim, France

⁴ CHRU de Strasbourg, CIC, service de cardiologie, Strasbourg, France

Depuis l'invention du stéthoscope et la description de la sémiologie auscultatoire par le Docteur Laennec, ces derniers ont peu évolué. Toutefois, des progrès ont été réalisés ces dernières années tant dans le perfectionnement des outils d'écoute, avec la mise à disposition de stéthoscopes électroniques, que dans l'analyse et la description des signaux auscultatoires, faisant espérer un regain d'intérêt pour la sémiologie auscultatoire. Depuis quelques années, la sémiologie auscultatoire et le stéthoscope sont ainsi entrés dans le XXI^e siècle avec la mise au point de stéthoscopes électroniques communicants et parfois « intelligents ». Dans ce cadre, il nous a donc paru intéressant de réaliser un état de l'art sur cette thématique, avec une analyse des données de la littérature et d'Internet.

Mots clés : stéthoscope, auscultation, stéthoscope électronique, stéthoscope communicant, stéthoscope intelligent

Introduction

Ces dernières années, la médecine a considérablement changé et « l'art médical » a laissé la place à la « médecine factuelle » (ou *evidence-based medicine*), tout comme le diagnostic médical tend à délaisser les données de l'examen clinique au profit de celles issues des examens complémentaires.

Le fait d'examiner un patient, d'utiliser un stéthoscope, apparaît ainsi pour nombre de patients, voire de praticiens, comme dépassé voire obsolète... [1]. Savoir distinguer les sons (bruits) normaux et anormaux (murmure vésiculaire, crépitant, souffle cardiaque...) reste néanmoins capital en pratique du quotidien pour le diagnostic médical !

Depuis l'invention du stéthoscope et la description de la sémiologie auscultatoire par le Docteur

Laennec [2] (*figure 1*), ces derniers ont peu évolué, alors que des pans entiers de la médecine faisaient des avancées incroyables (biologie moléculaire, robotique, biothérapies...) [3].

Toutefois, des progrès ont été réalisés ces dernières années tant dans le perfectionnement des outils d'écoute, avec la mise à disposition de stéthoscopes électroniques, que dans l'analyse et la description des signaux auscultatoires, faisant espérer un regain d'intérêt pour la sémiologie auscultatoire [4]. Depuis quelques années, la sémiologie auscultatoire et le stéthoscope sont ainsi entrés dans le XXI^e siècle.

Dans ce cadre, il nous a donc paru intéressant de réaliser un état de l'art sur les systèmes de capture des sons et sur les stéthoscopes électroniques, communicants et parfois « intelligents », actuellement disponibles.



Tirés à part : E. Andrès

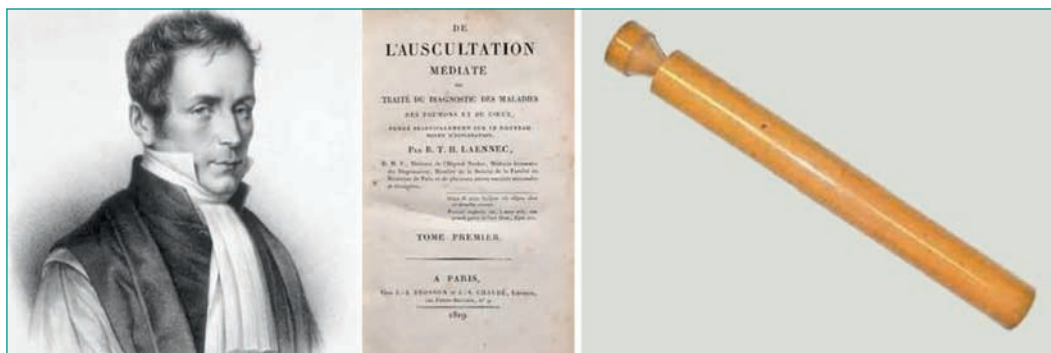


Figure 1. Portrait de René Laennec. *Traité de l'auscultation médiate*, Paris, 1819 [2]. Modèle de stéthoscope analogue à celui proposé par Laennec. C'est un exemplaire de la version originale.

Matériel et méthode

Pour se faire, nous avons réalisé : une recherche bibliographique à travers les bases de données Pubmed et Google Scholar ; une recherche sur Internet à travers le *screening* des sites commerciaux dédiés aux fabricants de stéthoscopes électroniques ; et une recherche sur les brevets déposés ces dernières années (1990-2015) dans le domaine de l'auscultation et des outils auscultatoires (stéthoscopes, logiciels...).

Les mots-clés ou expressions suivants ont été utilisés en langue française : « stéthoscope électronique », « stéthoscope communicant », « stéthoscope intelligent », « logiciel d'aide au diagnostic auscultatoire », « logiciel d'analyse du son », « outil d'aide au diagnostic auscultatoire », et « outil d'analyse du son ». Les mots-clés expressions anglaises équivalents ont été également utilisés.

Nous avons également, dans un souci d'exhaustivité, présenté nos propres données à travers les différents projets de recherche que nous avons menés dans cette thématique (STETAU – DGE 2004 ; ASAP – ANR Technologie 2006 ; ICARE – Europe 2002 ; PRI – CHRU 2009 ; MARS 500 – CNES 2010), autour d'Alcatel-Lucent, le CHRU, la Faculté de Médecine et l'Université de Strasbourg [5].

Une description des caractéristiques de chaque système est réalisée, notamment au regard : de la collecte, de l'enregistrement, de la communication avec des ordinateurs (PC...) et/ou autres dispositifs type PDA, smartphone... ; de la présence d'outils d'analyse et de visualisation des signaux auscultatoires ; et du couplage avec d'autres dispositifs (ECG, échographie...).

Les différents systèmes identifiés sont présentés dans la suite du texte par ordre alphabétique selon le nom du fabricant et du dispositif.

Les stéthoscopes de première génération

Adscope

Le stéthoscope électronique Adscope propose une amplification acoustique sans bruits parasites avec 3 modes de fréquence (Cloche [15-200 Hz] : pour les sons cardiaques ; Diaphragme [100-500 Hz] : pour les sons pulmonaires ; et Large Bande [15-4 000 Hz]) et 8 niveaux de volume (*figure 2*) [6]. Il permet une amélioration des caractéristiques de transmission des sons à hautes et basses fréquences, grâce à l'utilisation d'un film piézo-polymère breveté sur le microphone. Il est disponible au prix de 180 €.

Andromed [ANDI]

En 2002, la société Andromed a mis sur le marché l'Androscope i-stethosMC, un stéthoscope électronique qui permet l'auscultation à distance du cœur et des



Figure 2. Stéthoscope Adscope [6].



Figure 3. Stéthoscope électronique Androscope i-stethosMC et module d'enseignement Androscope [7, 8].

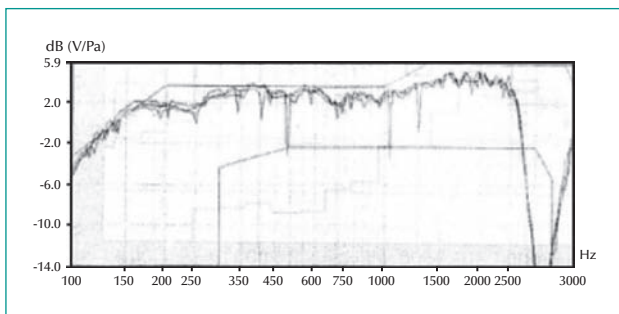


Figure 4. Analyse de la courbe de réponse d'un stéthoscope Androscope i-stethosMC (données de M. R. Gass issues de la nouvelle baie de télé-phonométrie d'Alcatel-Lucent à Illkirch, France).

poumons [7]. Ce dernier peut être raccordé au module d'enseignement Androscope pour l'écoute simultanée de sons biologiques (figure 3). Andromed a également développé un capteur complémentaire : Androsonix.

Compatible avec l'Androscope i-stethosMC, le capteur Androsonix permet : la mesure des fonctions pulmonaires et du rythme respiratoire en continu à travers Androflo ; et une estimation de la pression artérielle pulmonaire de façon non-invasive via Androgram. Le module Androlink permet une surveillance en continu de ces différents paramètres et offre ainsi un premier système multiparamétrique de télésanté à domicile [7, 8].

La figure 4 représente la courbe de réponse de l'Androscope i-stethosMC. Elle a été mesurée à l'aide de la baie de mesure de téléphonométrie du Laboratoire d'Alcatel-Lucent à Illkirch (France) (données personnelles de M. R. Gass). Si l'on souhaite restituer les sons de la manière la plus fidèle possible, et si l'on souhaite faire une analyse automatique de signaux (pour l'aide au diagnostic), il est utile d'avoir une courbe de réponse plate dans la plage de fréquence qui nous concerne, à savoir à partir d'une vingtaine de Hz (en-dessous, les micro-

phones sont très onéreux !) pour la fréquence basse. La fréquence haute de 4 000 Hz est un bon compromis, dans la mesure où les signaux que nous avons pu observer ont très peu d'énergie au-delà de 4 kHz, et le fait que les codeurs-décodeurs utilisés en téléphonie ont une fréquence d'échantillonnage de 8 kHz et fabriquent des signaux .wav à 64 kbits/s.

L'analyse de la courbe de réponse de l'Androscope i-stethosMC montre que cette dernière est acceptable [9]. C'est relativement plat entre 150 et 2 500 Hz. C'est bien meilleur et moins aléatoire que le JABES que l'on verra plus loin, mais ça ne semble pas optimal pour un équipement d'analyse automatique.

Biosignetics [BIO]

Les logiciels Biosignetics sont basés sur le logiciel Bsignal qui est capable de lire les signaux acoustiques : sons et vibrations ou toutes autres données dynamiques telles que celles issues de : l'ECG, l'EEG... mais également d'autres signaux biologiques [10].

Ce logiciel est capable de traiter et d'évaluer les caractéristiques de la signature acoustique temps et fréquence [10]. Un outil de type cardio-phonographe permet de visualiser les sons cardiaques, de les enregistrer en temps réel et de les écouter en utilisant le système acoustique de l'ordinateur et des écouteurs (figure 5). Il permet de présenter des sons cardiaques, le niveau du souffle, l'intensité et la hauteur. Ce système semble destiné aux médecins généralistes et étudiants en médecine.

Le système de visualisation de la signature énergétique cardiaque présente la façon la plus complète d'analyser la mécanique énergétique des sons cardiaques, sous forme de cardio-spectrogramme (figure 6) [9]. Cela permet la détection instantanée des anomalies et le détail de la force et de la hauteur des variations pour chaque composante du son et du souffle.

Le système proposé par Biosignetics est un système non invasif conçu pour : la visualisation, la mémorisation, l'écoute et l'impression des données sonores cardiaques (à travers le logiciel Word) [10]. Les logiciels Biosignetics ne sont pour l'instant disponibles que sur PC.

Les sons cardiaques peuvent être enregistrés en temps réel à travers la carte son de l'ordinateur ou une carte son externe. Ils peuvent être annotés (format .txt). Ils peuvent être stockés via un logiciel Excel. Ils sont sauvegardés au format .wav pour une écoute ultérieure et peuvent également, à travers ce format, être échangés pour des avis extérieurs. Ces sons cardiaques ou des segments de ces derniers peuvent être entendus au travers du système audio de l'ordinateur.

Les logiciels Biosignetics permettent surtout une détection et une visualisation de B1, B2, des souffles cardiaques et des marqueurs B3 et B4 [10]. Ils permettent une suppression des bruits parasites.

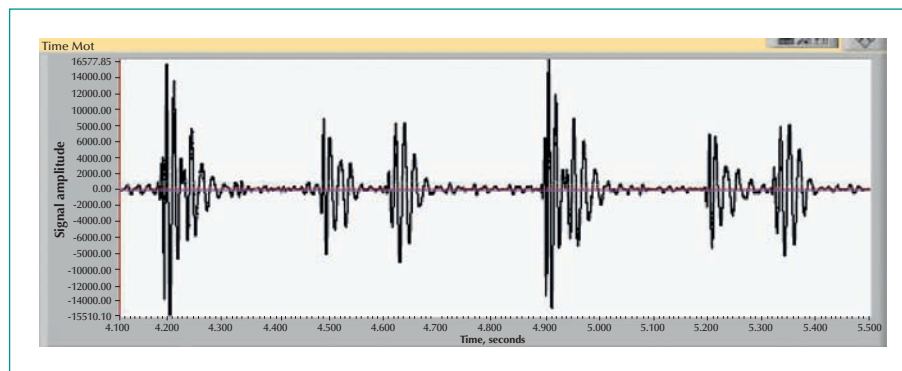


Figure 5. Cardio-phonogramme obtenu à l'aide d'un stéthoscope Welch Allyn et du système Biosignetics. Il permet de visualiser dans le temps les différents sons captés, B1, B2 et souffles cardiaques dans le cadre d'une auscultation cardiaque [10].

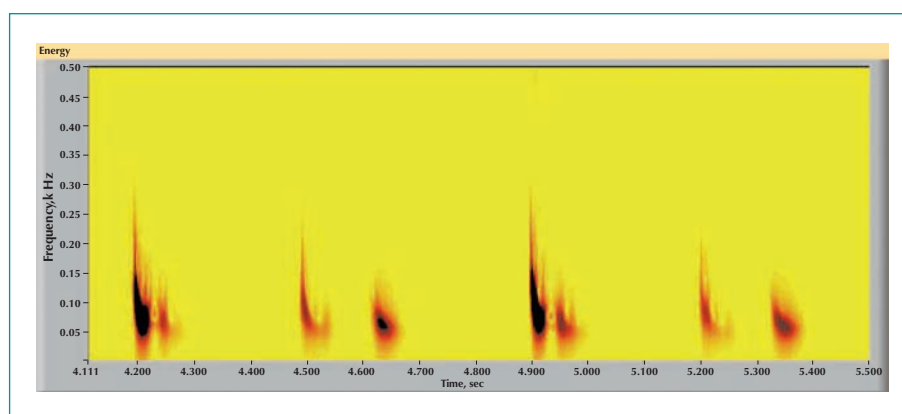


Figure 6. Cardio-spectrogramme obtenu à l'aide d'un stéthoscope Welch Allyn et du système Biosignetics. Il permet de mettre en évidence l'énergie liée aux différents sons captés, ici B1 et B2 dans le cadre d'une auscultation cardiaque [10].

Les sons cardiaques peuvent être collectés en utilisant un stéthoscope électronique ou des sons cardiaques disponibles dans des bases de données. Ce système a ainsi été testé avec les stéthoscopes suivants : Welch-Allyn (Meditron), ThinkLabsmedical ds32a, Andromed (Philips), Littmann 3M E4000, Cardionics E-scope.

Cardionics [CAR1] [CAR2]

La société Cardionics dispose d'un système d'auscultation avec un stéthoscope électronique, utilisable pour de la télémédecine SimulScope [11].

Le système principal est composé d'un stéthoscope électronique dont les informations sont transmises en infrarouge. La personne désirant écouter les sons utilise un casque infrarouge HeartMan. Le système dispose de 8 filtres qui permettent l'atténuation ou l'augmentation de 8 différentes bandes de fréquences (comme par exemple accentuer le murmure) [11].

Par ailleurs, Cardionics dispose également d'un autre système qui met en plus à disposition des praticiens un ECG.

Mise à jour 2013, le site de Cardionics propose : le stéthoscope E-Scope modèle médical à 335 \$ et un modèle EMS avec casque pour 575 \$ (figure 7) [10]. Ce dernier a été développé pour une utilisation en environnement bruyé, tel que les ambulances et autres véhicules d'intervention.

La notice du stéthoscope développé par Cardionics indique une amplification dans la plage entre 100 et 200 Hz. Nous avons pu constater lors de nos études dans le cadre des projets ICARE, STETAU et ASAP que cette plage était insuffisante pour caractériser un son auscultatoire [11]. Toutefois, ces produits qui reproduisent le comportement des stéthoscopes acoustiques sont tout à fait adaptés à une utilisation par un professionnel de santé.

Ils ne conviennent pas au déploiement d'outils de prélèvement à des fins de télémédecine ou de constitution de bases de données pour l'analyse automatique des signaux. La figure 8 illustre le comportement des filtres proposés par ce stéthoscope. Pour sûr, le signal est propre... mais difficile à interpréter. On a supprimé le bruit mais également les bruits et souffles éventuels !



Figure 7. Stéthoscope électronique Cardionics modèle EMS avec casque HeartMan [11].

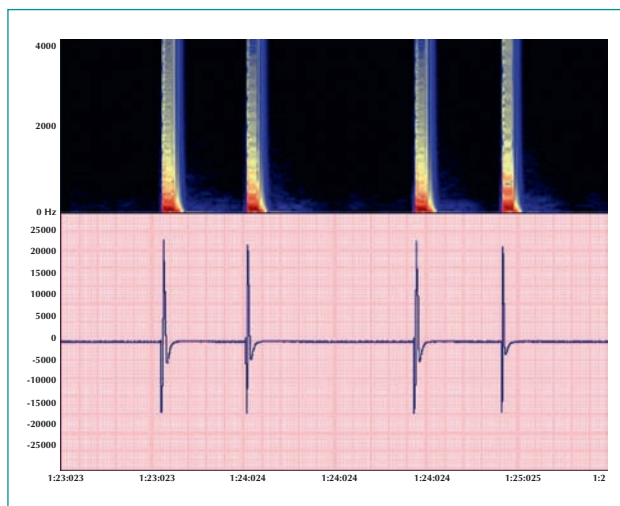


Figure 8. Cardio-phonogramme et spectrogramme issus d'un signal cardiaque prélevé par un stéthoscope Cardiotonics, à l'aide d'un logiciel développé par Alcatel (démontré à Med-e-tel 2007). La courbe du haut est le spectrogramme du signal et la courbe du bas le cardio-phonogramme.

CADIscope

Le stéthoscope électronique CADIscope permet une auscultation selon les modes : cœur, poumons ou entéro. Il est couplé à un ECG dont les 3 bornes sont sur le pavillon du stéthoscope. Il permet la visualisation des bruits du cœur (cardiogramme) et de l'ECG (*figure 9*) [12]. Il est disponible au prix de 510 \$.

CareTone

Le CareTone est commercialisé par American Telecare Inc., dans le Minnesota comme produit homologué dans le domaine de la télésanté [13]. La communication avec



Figure 9. Stéthoscope électronique CADIscope [12].

un équipement de stockage et ou de traitement se fait au moyen d'une liaison série ou RJ-45 pour la transmission sur les réseaux de données (LAN et Internet).

Comme la plupart des équipements classiques, le stéthoscope offre un mode Cloche (20-250 Hz) et un mode Diaphragme (20-500 Hz) (*figure 10*) [13]. Le constructeur insiste sur la compression qui est faite sur les signaux auscultatoires, pour ne consommer que 9 600 bits/s sur le réseau. C'est une solution propriétaire et un peu obsolète !

La solution complète s'appuie sur un émetteur, un récepteur, un adaptateur réseau et un serveur, le tout accessible à 2 695 \$.

JABES Electronic Stethoscope, RDSM

JABES Life Sound System est un système auscultatoire utilisant le stéthoscope électronique JABES Electronic Stethoscope et logiciel JABES Life Sound Analyzer [14, 15].

Il permet d'amplifier les sons corporels jusqu'à 20 fois. Une telle amplification permet d'entendre des signaux, qui



Figure 10. Système de collecte des sons développés par Care-Tone.

sont normalement non perçus pour un stéthoscope acoustique, comme les pulsations cardiaques d'un fœtus de 5 mois. Le JABES Life Sound System est *a priori* suffisamment sensible pour que les patients n'aient pas à enlever leurs vêtements. Les bruits parasites induits par le tremblement des mains et le son ambiant sont supprimés.

Le stéthoscope JABES Electronic Stethoscope offre différents modes d'auscultation : Cloche (Bell), Diaphragme (Diaphragm) ou Large Bande (Wideband) [14, 15]. Il a 7 niveaux de volume. Les réglages se font à l'aide de boutons poussoirs sur le manche du pavillon. Le JABES Electronique Stethoscope a été développé dans le but d'imiter le poids et l'aspect d'un stéthoscope conventionnel comme l'illustre la figure 11.

Le logiciel JABES Life Sound System permet au médecin d'enregistrer les sons corporels des patients directement sur son PC pour la consultation du cardio-pneumo-phonogramme [14, 15]. De plus, les sons du cœur, des poumons et la pulsation cardiaque peuvent être visualisés en temps réel, comme l'illustre la figure 12. Les sons corporels captés en analogique peuvent être enregistrés sur un PC, via la liaison micro et la carte son du PC, en format MP3, directement stockés ou enregistrés sur CD. Une analyse ultérieure est possible. Les sons peuvent être envoyés sur Internet pour une deuxième opinion ou dans le cadre d'une étude clinique. JABES Life Sound System inclut une base de données de sons auscultatoires.

La figure 13 représente les courbes de réponse d'un stéthoscope JABES dans ses 3 modes (données personnelles de M. R. Gass). On constate que les modes diaphragme et large bande ont une courbe de réponse à peu près plate entre 450 et 2 000 Hz, puis les courbes d'effondrent d'environ 20 dB. La courbe de réponse du mode Cloche



Figure 11. Aspect du stéthoscope électronique JABES Electronic Stethoscope [14, 15].

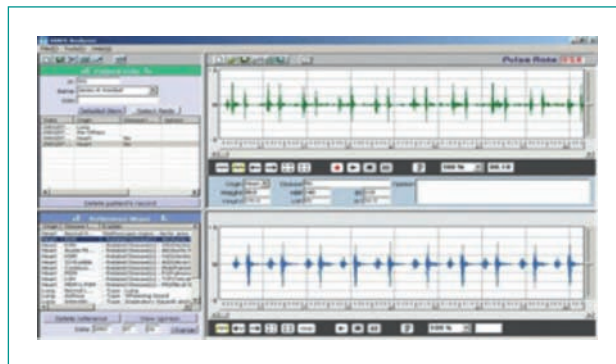


Figure 12. Capture d'écran d'un cardio-phonogramme issu du JABES Life Sound System.

est correcte entre 150 et 300 Hz et en tout cas, elle est très atténuée par rapport aux 2 autres.

Ainsi, ce genre d'équipement peut être satisfaisant pour une utilisation individuelle (médecin dans son cabinet), mais pas pour une opération de collecte, de comparaison et d'analyse des sons (recherche clinique). En effet, il est impossible de connaître l'état du programmeur de mode, et donc la courbe de réponse du stéthoscope au moment de l'enregistrement. Il n'est pas non plus possible de connaître le réglage du volume de l'ampli. En outre, les courbes de réponse ne sont pas identiques entre 2 équipements différents. Il est donc illusoire d'imaginer pouvoir corriger le signal enregistré pour aligner les différents enregistrements sur une même référence.

Par ailleurs, ce stéthoscope fournit des sons analogiques [14, 15]. Il convient donc de connaître également les caractéristiques de l'équipement de numérisation. En

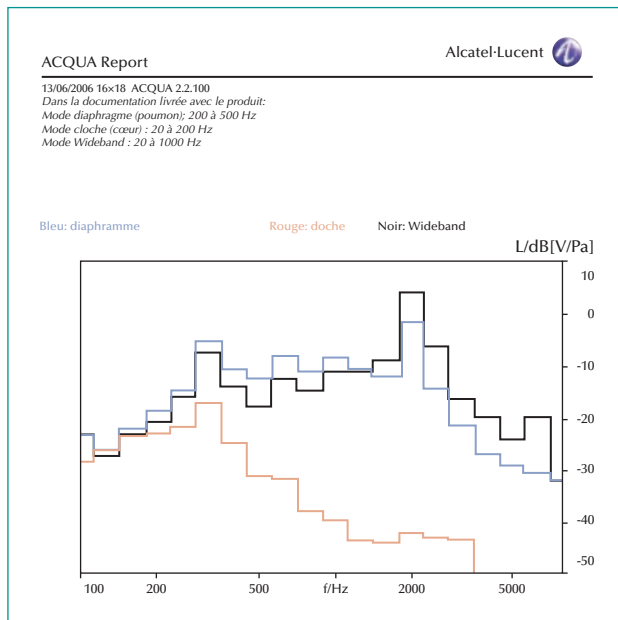


Figure 13. Analyse de la courbe de réponse d'un stéthoscope JABES, suivant ses 3 modes de collecte des sons auscultatoires (données de Mr R. Gass issues de la nouvelle baie de télé-phonométrie d'Alcatel-Lucent à Illkirch, France).

effet, la numérisation par certains équipements de type PC introduit un bruit non négligeable et qui lui est propre.

Enfin, la connexion entre le stéthoscope et l'équipement de type PC est filaire.

Il est à noter que ce système, fabriqué par le Coréen GS Technology Co., Ltd. est accessible au prix de 299 à 389 \$.

3M Littmann

La société 3M Littmann, qui est un acteur leader dans le domaine des stéthoscopes médicaux, propose un stéthoscope électronique le 3M Littmann Electronic Stethoscope Model 4100WS (*figure 14*) qui est commercialisé au prix de 465 à 674 \$ [16].

Ce dernier propose une amplification de 18 fois le signal capté, ainsi qu'une solution brevetée par 3M pour supprimer le bruit du pavillon. On y retrouve les possibilités d'imiter le fonctionnement des stéthoscopes acoustiques, avec des filtres Bell (20-200 Hz), Diaphragm (100-500 Hz), and Extended Range (20-1 000 Hz).

Le 4100 permet bien sûr d'enregistrer et de stocker jusqu'à 6 signaux, puis de les transmettre en infrarouge vers un autre stéthoscope 4100 (éducation, diagnostic partagé) [16]. La visualisation, l'écoute et le partage des sons peuvent se faire par la suite, une fois que les sons auront été transmis vers un équipement de type PC. Cela signifie que l'aide indéniable qu'apporte la « visualisation » des sons ne semble pas être possible pendant l'auscultation.



Figure 14. Stéthoscope électronique 3M Littmann Electronic Stethoscope Model 4100WS, avec visualisation du signal acoustique sous forme de cardio-phonogramme, dans un 2^e temps, après transmission à un PC [16].



Figure 15. Stéthoscope électronique RDSM I-scope 200 [17].

RDSM I-Scope 200

L'I-Scope 200 de RDSM est un stéthoscope électronique classique, dans ce sens qu'il amplifie le signal ($\times 20$), et le filtre dans 3 modes, Cloche (20-500 Hz), ou Diaphragme (100-1 500 Hz) ou Étendu (20-1 500 Hz), pour ausculter le cœur, les poumons, et l'abdomen (*figure 15*) [17].

Le fabricant est le coréen Dongjin Medical Co., Ltd. Le stéthoscope est disponible au prix d'environ 200 \$.

Stethoflux

Stethoflux est un produit couplant stéthoscope acoustique et Doppler intégré à émission continue [18]. Il possède 2 modes d'utilisation. En mode stéthoscopique, il permet une écoute acoustique de qualité. En mode doppler, il offre la possibilité à partir d'un Doppler continu avec sonde intégrée et une écoute du signal audible aux oreillettes.



Figure 16. Système de capture des sons, développé par Stethographics, sous forme de coussin équipé de microphones permettant de capter simultanément les sons pulmonaires ou cardiaques, en différents points sur la face postérieure du thorax [20].

Stethographics [STG]

Les travaux les plus pertinents sur le stéthoscope électronique ainsi que sur les outils de visualisation, d'éducation et d'aide au diagnostic ont été réalisés par le Dr R. Murphy, fondateur de la société Stethographics, basée à Boston [19].

La société Stethographics proposait : un stéthoscope électronique, avec connexion via une prise jack à un équipement de type PDA ou PC ; et un coussin équipé de microphones permettant de capter simultanément les sons pulmonaires ou cardiaques, en différents points sur la face postérieure du thorax (*figure 16*) [20]. Cette technologie permet de réaliser une cartographie 3D des poumons afin de localiser précisément les sources, par exemple, des crépitations [20]. Le produit n'est plus commercialisé par Stethographics, mais on peut encore trouver des équipements chez certains revendeurs.

Le logiciel développé par Stethographics permet de capturer, afficher, réentendre et analyser des sons auscultatoires [20]. Il a été prouvé efficace dans l'évaluation de maladies cardiaques, pneumonies, asthmes, et BPCO [20]. Il fournit un résultat objectif en complément d'une auscultation classique avec : un affichage du signal temporel (cardio-phonogramme) (*figure 17*) et une automatisation du comptage des gros crépitations, des crépitations fins, des ronchi et des sibilants.

Au-delà des outils de visualisation, Stethographics propose sur son site web une large bibliothèque de sons et de représentations sous forme temporelle et sous forme de spectrogramme des signaux pulmonaires ou cardiaques [20]. Stethographics dispose également d'une base pédagogique avec notamment une représentation en 3 dimensions, ce qui permet de localiser les foyers de condensation, par exemple de pneumonie (*figure 18*).

Thinklabs

Le stéthoscope Thinklabs Medical ds32 permettait une amplification de 50 fois du signal ; les possibilités de fil-

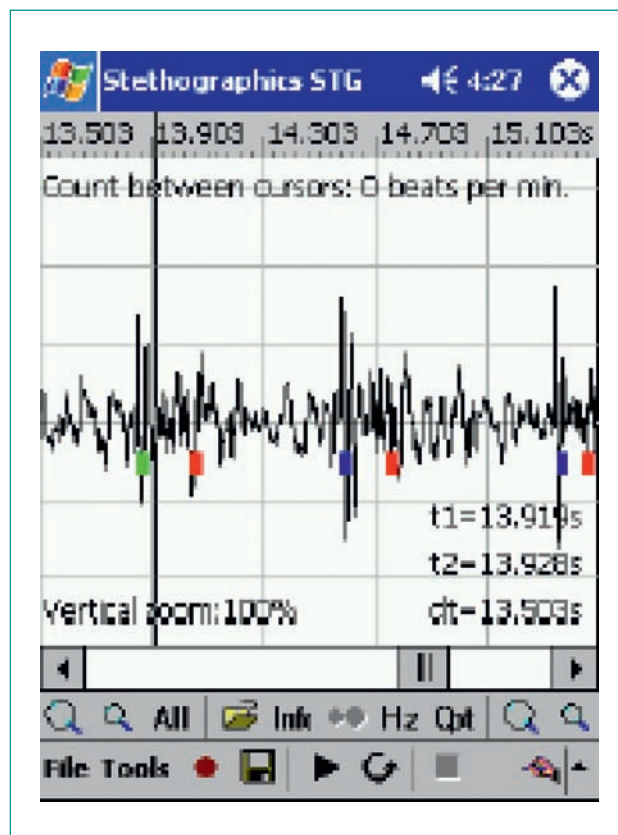


Figure 17. Cardio-phonogramme issu du logiciel Stethographics [20].

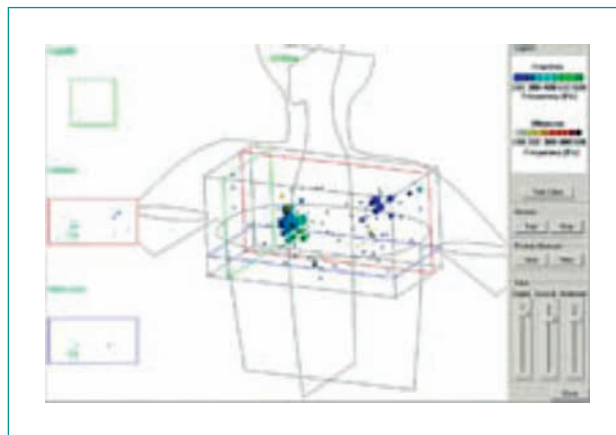


Figure 18. Représentation en 3 dimensions de crépitations par le système Stethographics, ce qui permet de localiser un foyer de condensation, ici de pneumonie [20].

trage sont encore faibles, mais Thinklabs propose depuis 2010 la possibilité de connecter le stéthoscope à un iPhone ou à un iPod (*figure 19*) [21].

Un logiciel permet la visualisation des représentations temporelles et spectrales du signal.



Figure 19. Stéthoscope de chez Thinklabs avec son logiciel de visualisation [21].



Figure 20. Stéthoscope TR-1/EF de RNK products, Inc. [23].

Les applications visées par Thinklabs sont le stockage ou la transmission du signal, à des fins d'enseignement ou de télémedecine ; il n'y a pas pour l'instant d'aide au diagnostic [21]. Le stéthoscope est commercialisé au prix de 400 à 500 \$.

Une version plus aboutie du système complet Thinklabs One a été développée et est disponible depuis peu [22], permettant la connexion avec les iPhone, iPad et autres smartphones Androïde, avec une amplification potentielle du son jusqu'à 100 fois.

TR-1/EF

Le TR-1/EF de RNK products, Inc. est un stéthoscope électronique classique, avec des filtres permettant d'imiter : le mode Cloche (20 Hz-250 Hz) et le mode Diaphragme (20 Hz-1 400 Hz). Il n'y a pas de dispositif de réduction des bruits. La connexion avec un PC se fait par un câble USB (figure 20) [23].

Au-delà du stéthoscope électronique, RNK propose une solution de télésanté qui permet de transporter les



Figure 21. Stéthoscope l'Elite™ Electronic Stethoscope de Welch Allyn avec le logiciel de visualisation des sons sous forme de cardio-phonogramme, ce dernier étant synchronisé avec un signal ECG [24].

signaux auscultatoires sur le réseau téléphonique, des cliniciens qui surveillent la population de patients, des bases de données patients et un serveur de communication [23]. La solution prend également en compte la prise de poids, à l'aide d'un équipement dont une variante communique en Bluetooth.

Welch-Allyn

Welch-Allyn propose une gamme de produits d'auscultation qui se compose : d'un stéthoscope l'Elite Electronic Stethoscope ; d'un stéthoscope équipé d'un adaptateur qui permet de connecter 5 casques ; et d'un outil informatique pour le stockage et la visualisation du cardio-phonogramme synchronisé avec un signal d'ECG (figure 21) [24].

La gamme de fréquences prise en compte par le stéthoscope est de : 20 Hz à 20 kHz, avec les filtres classiques ; 20 à 420 Hz avec le mode Cloche ; et 350 à 1 900 Hz avec le mode Diaphragme [24].

La grande particularité de ce stéthoscope est qu'il dispose, en plus, d'un ECG intégré. Cependant, aucun outil d'analyse, d'archivage ou d'affichage n'est fourni.

Le matériel est accessible dans le commerce au prix de 225 à 340 \$.

Wise

Le Wise Life W10 est fabriqué et distribué (240 \$) par Sunmeditec Co., Ltd. (4FI, Business Incubator Center, 1070, Vision College of Jeonju, Jeonju, 560-760, South Korea) (figure 22) [25]. Il propose 3 modes de fonctionnement : Cloche (20-350 Hz), Diaphragme (350-1 200 Hz), Étendu (20-2 000 Hz).

Il est équipé d'un dispositif d'atténuation du bruit, et d'une possibilité de communication sans fil (non Bluetooth) vers un récepteur, qui est lui raccordé au PC via USB, et d'un logiciel pour le stockage, la visualisation et l'analyse du signal [25]. Des photos d'écran sont dispo-



Figure 22. Stéthoscope WISE LIFE W10 [25].

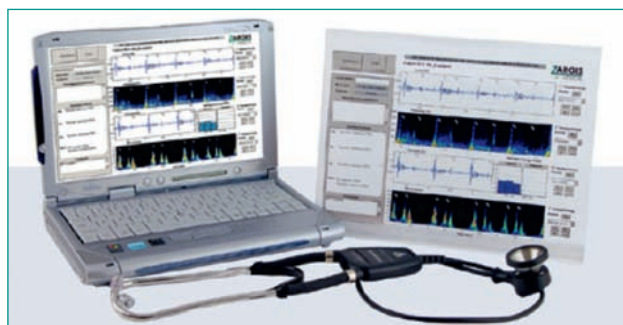


Figure 23. Système Zargis Acoustics Cardioscan avec la visualisation du signal sous forme de cardio-phonogramme et cardio-spectrogramme [26].

nibles sur le site du fabricant. On y retrouve la visualisation simultanée des représentations temporelles et spectrales du signal, avec une coloration particulière pour mettre en évidence les signaux pathologiques.

Zargis Acoustics Cardioscan

Zargis Acoustics Cardioscan est un stéthoscope « intelligent », qui enregistre et analyse les sons cardiaques [26]. Il repose sur un stéthoscope électronique connecté à un PC, avec une possibilité de visualisation des sons cardiaques sous forme notamment de cardio-phonogramme et cardio-spectrogramme (figure 23).

Cardioscan est un outil d'auscultation électronique, fournissant au médecin une évaluation des sons cardiaques de ses patients. L'identification des sons inclue la détection de B1, B2 et des bruits cardiaques ajoutés (souffles...). Les résultats de la validation clinique ont démontré que Cardioscan possède une sensibilité de 91,8 % et une spécificité de 68,0 % dans la détection des souffles cardiaques [26].

Cardioscan tutor est un système d'éducation non invasif qui analyse les enregistrements de sons cardiaques pour détecter la présence d'un murmure suspect. Le système utilise des algorithmes propriétaires pour identifier B1, B2, et les souffles cardiaques. Une interface graphique permet une représentation conviviale des résultats [26].

Les stéthoscopes de seconde génération

Les prototypes Alcatel-Lucent

Au cours du salon Medetel 2007 [27], nous avons présenté un prototype Alcatel-Lucent de stéthoscope électronique communicant et « intelligent ». Le prototype d'Alcatel-Lucent offre 4 avantages essentiels par rapport aux stéthoscopes de 1^{ère} génération et aux autres de seconde génération actuellement disponibles :

- utilisation de la technologie Bluetooth pour la transmission en temps réel des signaux auscultatoires ;
- visualisation pendant l'auscultation du cardio- ou pneumo-phonogramme et du spectrogramme du signal auscultatoire ;
- possibilité de documenter l'enregistrement (informations relatives au patient, au médecin, à l'endroit où le son a été prélevé) ;
- compatibilité des signaux avec les réseaux téléphoniques.

Une partie de ces prototypes a été développée dans le cadre de projets de recherche collaboratifs entre Alcatel-Lucent et diverses institutions à travers les projets que nous avons menés dans cette thématique (STETAU – DGE 2004 ; ASAP – ANR Technologie 2006 ; ICARE – Europe 2002 ; PRI – CHRU 2009 ; MARS 500 – CNES 2010), autour d'Alcatel-Lucent, le CHRU, la Faculté de Médecine et l'Université de Strasbourg [5, 28-30].

Les 1^{ers} prototypes qui ont été développés (figure 24) s'appuyaient sur les combinés Bluetooth développés par la société Alcatel-Lucent.

L'électronique des combinés Bluetooth a été modifiée de façon à permettre une meilleure prise en compte des signaux basse fréquence, ainsi qu'on peut le voir sur la partie gauche de la courbe de réponse issue de la nouvelle baie de télé-phonométrie d'Alcatel-Lucent à Illkirch (figure 25) [5].

Les stéthoscopes électroniques ont une courbe de réponse quasiment plate de quelques dizaines de Hertz à 4 000 Hz. Ils transmettent en temps réel les signaux en Bluetooth vers un équipement de traitement de type PC, tablette, PDA, smartphone, téléphone sur IP.

Pour mémoire, les sons ou bruits respiratoires sont caractérisés par un large spectre sonore, avec une fréquence moyenne dépendant du point d'auscultation [30]. Au niveau de la trachée, le son respiratoire normal est



Figure 24. Prototypes de stéthoscopes électroniques développés par la Société Alcatel-Lucent (données de M. R. Gass) [5].

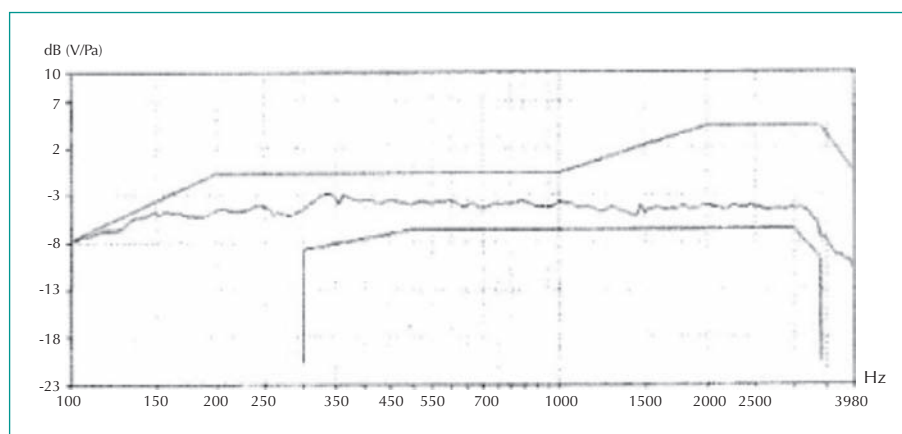


Figure 25. Courbe de réponse des prototypes de stéthoscope électronique développés par Alcatel-Lucent (données de Mr R. Gass issues de la nouvelle baie de télé-phonométrie d'Alcatel-Lucent à Illkirch, France).

caractérisé par un large spectre de bruits (contenant des composantes hautes fréquences), audible à la fois durant la phase d'inspiration et celle d'expiration. Le spectre des sons trachéaux est situé entre 60 et 600 Hz pour l'inspiration et entre 60 et 700 Hz pour l'expiration. Au niveau du thorax, le son respiratoire normal, à savoir le murmure vésiculaire, est caractérisé par un faible bruit, faible pendant l'inspiration et très audible pendant l'expiration. Il est généralement admis que la fréquence des sons pulmonaires se situe dans la plage entre 50 et 2 500 Hz, celle des sons trachéaux pouvant aller jusqu'à 4 000 Hz. La *figure 26* illustre l'apport des outils de visualisation du signal sur un cycle respiratoire.

Le spectre des sons cardiaques est compris entre 20 et 100 Hz pour les signaux de base, et des fréquences plus élevées pour les souffles : 500 Hz et au-delà [29, 30]. L'auscultation cardiaque met en évidence les bruits du cœur ; on constate normalement 2 bruits : B1 (S1*) correspondant à la fermeture des valves mitrales et tricuspides et B2 (S2*) relevant de l'ouverture des sigmoïdes aortiques et pulmonaires. B1 est composite, complexe intégrant des fréquences de l'ordre de 10 à 100 Hz. B2 est de plus haute fréquence en général bien représenté dans la gamme de fréquence entre

150 et 200 Hz. Pendant la phase diastolique, on peut avoir des bruits cardiaques supplémentaires : B3 (S3*) ou galop de sommation proto-méso-diastolique signant une grande détérioration du myocarde et B4 (S4*) ou galop pré-systolique. Il est à noter que l'on peut encore observer des bruits diastoliques supplémentaires d'origine valvulaire : claquement d'ouverture mitrale, roulements de débit ou bruits d'origine péricardiques... Enfin, on décrit également les souffles dits *organiques* qui sont liés à des altérations des valves auriculo-ventriculaires (mitrales ou tricuspides) ou des valves ventriculo-aortiques ou pulmonaires [29, 30]. Ces souffles peuvent survenir dans les 2 temps de la contraction cardiaque. Ceux issus du cœur gauche sont, en général, les plus facilement audibles.

L'ensemble de ces données montrent l'importance du choix du capteur (microphone) et de sa courbe de réponse qui doit être « plate » entre 10 et 4 000 Hz pour capter l'ensemble du spectre des bruits cardiaques et pulmonaires humains, ce que montre la *figure 25*.

L'outil informatique permettant de visualiser en temps réel la représentation temporelle et la représentation spectrale du signal a fait preuve de son intérêt dans une démarche pédagogique [28-31].

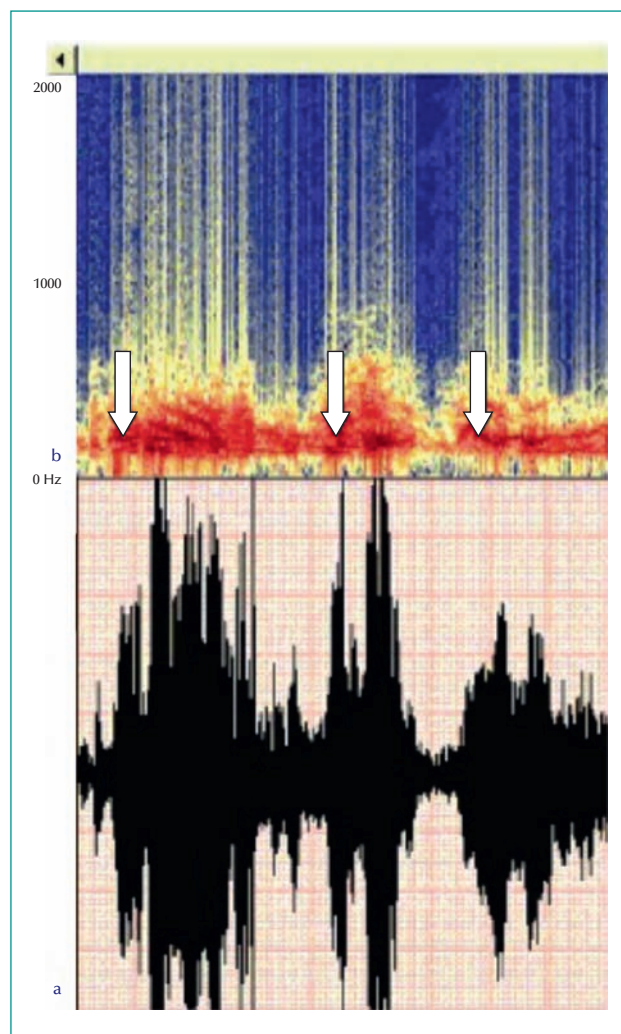


Figure 26. Représentation d'un cycle respiratoire chez un sujet ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive avec des phases d'inspiration, d'expiration et de repos sous forme d'un pneumo-phonogramme (a) et d'un spectrogramme (b). Présence de nombreux gros crépitants surtout visibles sur le spectrogramme (b) (indiqués par les flèches blanches) (figure issue du projet de recherche ASAP [équipes du Professeur E. Andrès pour le CHRU de Strasbourg et de R. Gass pour Alcatel-Lucent], convention ANR n° 2006 TLOG 21 04).

Trente étudiants inscrits en 2^e cycle des études de médecine à la Faculté de Médecine de Strasbourg (Université de Strasbourg) ont été soumis à 10 sons pathologiques respiratoires et cardiaques (issus du projet ASAP [ANR Technologie 2006]), sans et avec l'apport des phono- et spectrogramme. Les étudiants sont évalués pour les bons diagnostics par questionnaire à J0 (uniquement sur les données acoustiques) et J28 (à l'aide des données acoustiques et visuelles) [31]. À J0, on observe 45 % de bons diagnostics pour la totalité des étudiants. Pour les sons respiratoires et cardiaques, on observe respectivement 51 %

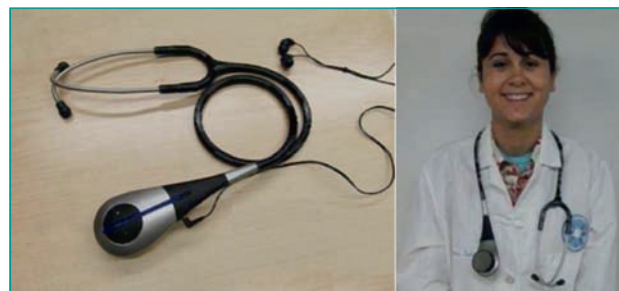


Figure 27. Prototypes de stéthoscope électronique développés dans le cadre de projets collaboratifs incluant Alcatel-Lucent par la Société US Battelle.

et 40 % de diagnostics exacts. À J28, 80 % de bons diagnostics sont rapportés pour la totalité des étudiants ($p < 0,01$ par rapport à J0), avec 70 % de diagnostics exacts pour les sons respiratoires ($p = 0,058$) et 89 % pour les sons cardiaques ($p < 0,009$) [31].

Par la suite, divers travaux académiques ont été menés pour permettre une analyse automatisée des sons respiratoires et cardiaques, permettant par là même une reconnaissance des bruits normaux (bruits du cœur B1, B2...) et de certains sons pathologiques (crépitants, sibilants...) et de rendre le stéthoscope relativement « intelligent » [5, 28-34].

Ce produit couvert par de nombreux brevets a été démontré dans de nombreux salons en Europe, au Canada, en Australie. Il a fait l'objet d'un projet de collaboration avec l'Université de Pittsburg aux USA (UPMC, University of Pittsburgh Medical Center). La société US Battelle également membre de ce projet collaboratif a développé la maquette représentée sur la figure 27 [5].

3M Littmann 3200

Le 3M Littmann 3200 reprend la technologie brevetée 3M de suppression de bruit, qui permet une amplification 24× de signaux débarrassés des bruits parasites [35]. Il est équipé d'une batterie qui permet un fonctionnement continu de 60 heures.

Le Littmann 3200 possède toutes les fonctionnalités du Littman 3100, mais il a toutefois une fonctionnalité supplémentaire qui est sa capacité à enregistrer des sons, les partager et les analyser [35]. L'auscultation peut simplement être enregistrée pour être réécoutée plus tard en toute tranquillité. À l'aide de la connexion Bluetooth, ces sons enregistrés peuvent être envoyés vers un PC. Zargis Medical fournit un logiciel qui permet une première analyse rapide. Ensuite, il est possible de partager les bruits avec des collègues qui peuvent procéder à une analyse plus poussée et donner leur diagnostic. Le logiciel se compose de deux parties. La première partie permet de visualiser le signal audio et peut être très pratique pour un réglage fin.



Figure 28. Stéthoscope électronique 3M Littmann 3200.

La seconde partie aide le médecin à identifier des souffles soupçonnés et à les classer.

Avec le logiciel développé par Zargis Cardioscan, qui est fourni gratuitement avec le stéthoscope, le 3M Littmann 3200 offre donc les mêmes fonctionnalités que celles qui avaient été démontrées par Alcatel-Lucent, à savoir : la connexion Bluetooth, la visualisation des représentations temporelles (phonogramme) et spectrales (spectrogramme) du signal, la possibilité d'enregistrer un signal, l'affichage du rythme cardiaque, l'enregistrement de paramètres supplémentaires relatifs au patient et à l'auscultation, permettant de classer les signaux, le playback et le playback ralenti dans les 3 modes (Bell [20-200 Hz], Diaphragm [100-500 Hz], Extended [20-1 000 Hz]) (figure 28) [35].

Le stéthoscope Littmann offre en plus d'Ambient Noise Reduction (ANR) également Frictional Noise Reduction (FNR), le tout faisant appel à un traitement du signal à l'aide de méthodes d'ondelettes sophistiquées [35]. L'ANR amélioré diminue les bruits dans une ambiance bruyante, une ambulance ou une salle d'opération. Le FNR fait en sorte d'atténuer les bruits qui résultent de l'utilisation du stéthoscope (à la suite de frictions).

Par ailleurs, le logiciel développé par Zargis Cardioscan permet de mettre en évidence certaines pathologies cardiaques. Il fournit un nouveau système de détection de souffle cardiaque et des marqueurs B3/B4 d'intensité, de fréquence et de temps, développé des scientifiques Biosignetics.

Le Littmann 3200 est associé à un outil éducatif, combinant la perception audio et l'affichage et met à disposition une base de données de sons cardiaques normaux et pathologiques.

La représentation graphique peut être imprimée et mémorisée automatiquement au format MS Excel [35]. Le rapport automatique des caractéristiques de travail avec MS Word améliore l'utilisation du stéthoscope électronique.

Ce stéthoscope est disponible au prix de 379 à 500 \$.

Conclusions

Comme nous venons de le voir à travers cette revue de la littérature, des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années tant dans le perfectionnement des outils d'écoute, avec la mise à disposition de stéthoscopes électroniques, que dans l'analyse et la description des signaux auscultatoires. Ces progrès ont abouti à la mise à disposition des praticiens de stéthoscopes communicants et intelligents, faisant entrer, la sémilogie auscultatoire et le stéthoscope dans le XXI^e siècle.

C'est d'autant plus vrai qu'actuellement, ces outils sont couplés avec des outils apportant d'autres informations utiles au praticien, à l'analyse des signaux auscultatoires et de la situation clinique comme l'ECG, de l'échographie doppler.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

- Andrès E, Gass R, Brandt C, Reichert S, Collet C, Nguyen G, Baldassari C. De nouveaux outils au service de l'auscultation. *IRBM* 2008 ; 29 : 337-9.
- Laennec R. *Traité de l'auscultation médiate*. Paris, 1819.
- Berche P. Un siècle d'innovations en médecine « et les vingt prochaines années ». *XIIe Assises Hospitalo-Universitaires*, Lyon 2-3 décembre 2010.
- Reichert S, Gass R, Brandt C, Andrès E. L'auscultation pulmonaire à l'ère de la médecine factuelle. *Rev Mal Respir* 2008 ; 25 : 674-82.
- <http://www.telemedecine-alsace.fr/>, site consulté en mai 2015.
- http://www.robe-materiel-medical.com/images/files/mode_empl-oi_sthroscope_lectronique_adscope.pdf, site consulté en mai 2015.
- http://www.stethographics.com/main/products_stetho_i.html, site consulté en mai 2015.
- http://www.companylisting.ca/Andromed_inc/default.aspx, site consulté en mai 2015.
- Andrès E, Brandt C, Gass R, Reichert S. Nouveaux développements dans le domaine de l'auscultation. *Rev Pneumol Clin* 2010 ; 66 : 209-13.
- <http://bsignetics.com/>, site consulté en mai 2015.
- <http://www.cardionics.com/>, site consulté en mai 2015.
- http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/k990809.pdf, site consulté en mai 2015.
- <http://www.horizonmedical.co.uk/steth.html>, site consulté en mai 2015.
- <http://www.americantelecare.com/>, site consulté en mai 2015.
- <https://www.youtube.com/watch?v=J5PCakA15Yg>, site consulté en mai 2015.

16. <http://multimedia.3m.com/mws/media/369448O/3mtm-littmann-stethoscopes.pdf>, site consulté en mai 2015.
17. http://www.digital-stethoscope.com/eng/sub02/sub02_01.htm, site consulté en mai 2015.
18. <http://urlmetriques.co/www.stethoflux.com>, site consulté en mai 2015.
19. Murphy R, Vyshedskiy A, Power-Charnitsky VA, Bana DS, Marinelli PM, Wong-Tse A, Paciej A. Automated lung sound analysis in patients with pneumonia. *Respiratory Care* 2004; 49 : 89-102.
20. <http://www.stethographics.com/>, site consulté en mai 2015.
21. <http://www.thinklabs.com/#!ds32-digital-stethoscope/cr76>, site consulté en mai 2015.
22. <http://www.thinklabs.com/>, site consulté en mai 2015.
23. <http://www.telehealthtechnology.org/toolkits/electronic-stethoscopes/assessment-process/product-cut-sheets/tr-1ef-telehealth-technologies>, site consulté en mai 2015.
24. <http://intl.welchallyn.com/apps/products/product.jsp?region=uk&id=11-ac-100-0000000001174>, site consulté en mai 2015.
25. <http://telehealthtechnology.org/toolkits/electronic-stethoscopes/assessment-process/product-cut-sheets/wise-life-w10>, site consulté en mai 2015.
26. <http://multimedia.3m.com/mws/media/594654O/zargis-cardioscan-user-manual.pdf>, site consulté en mai 2015.
27. <http://www.medetel.eu>, site consulté en mai 2015.
28. Andrès E, Gass R, Brandt C, Reichert S, Collet C, Nguyen G, Baldassari C. De nouveaux outils au service de l'auscultation. *IRBM* 2008; 29 : 337-9.
29. Reichert S, Gass R, Brandt C, Andrès E. Analysis of respiratory sounds: state of the art. *Clinical Medicine Circulatory Respiratory Pulmonary Medicine* 2008; 2 : 45-58.
30. Reichert S, Gass R, Hajjam A, Brandt C, Nguyen E, Baldassari K, Andrès E. The ASAP project: a first step to an auscultation's school creation. *Respiratory Medicine CME* 2009; 2 : 7-14.
31. Andrès E, Brandt C, Mecili M, Meyer N. Intérêt d'une démarche pédagogique structurée associée à de nouveaux outils de visualisation des signaux auscultatoires dans le cadre de l'apprentissage de la sémilogie auscultatoire: étude prospective auprès de 30 étudiants du deuxième cycle des études médicales. *Pédagogie Médicale* 2012; 13 : 39-50.
32. Reichert S, Gass R, Andrès E. Analyse des sons auscultatoires pulmonaires. *ITBM-RBM* 2007; 28 : 169-80.
33. Moukadem A, Dieterlen A, Brandt C. Automatic heart sound analysis module based on Stockwell Transform. Applied on auto-diagnosis and telemedicine applications. *eTELEMED* 2013, 24-29 February, Nice, France.
34. Moukadem A, Dieterlen A, Hueber N, Brandt C. A robust heart sounds segmentation module based on S-transform, Biomedical Signal Processing and Control (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bspc.2012.11.008>.