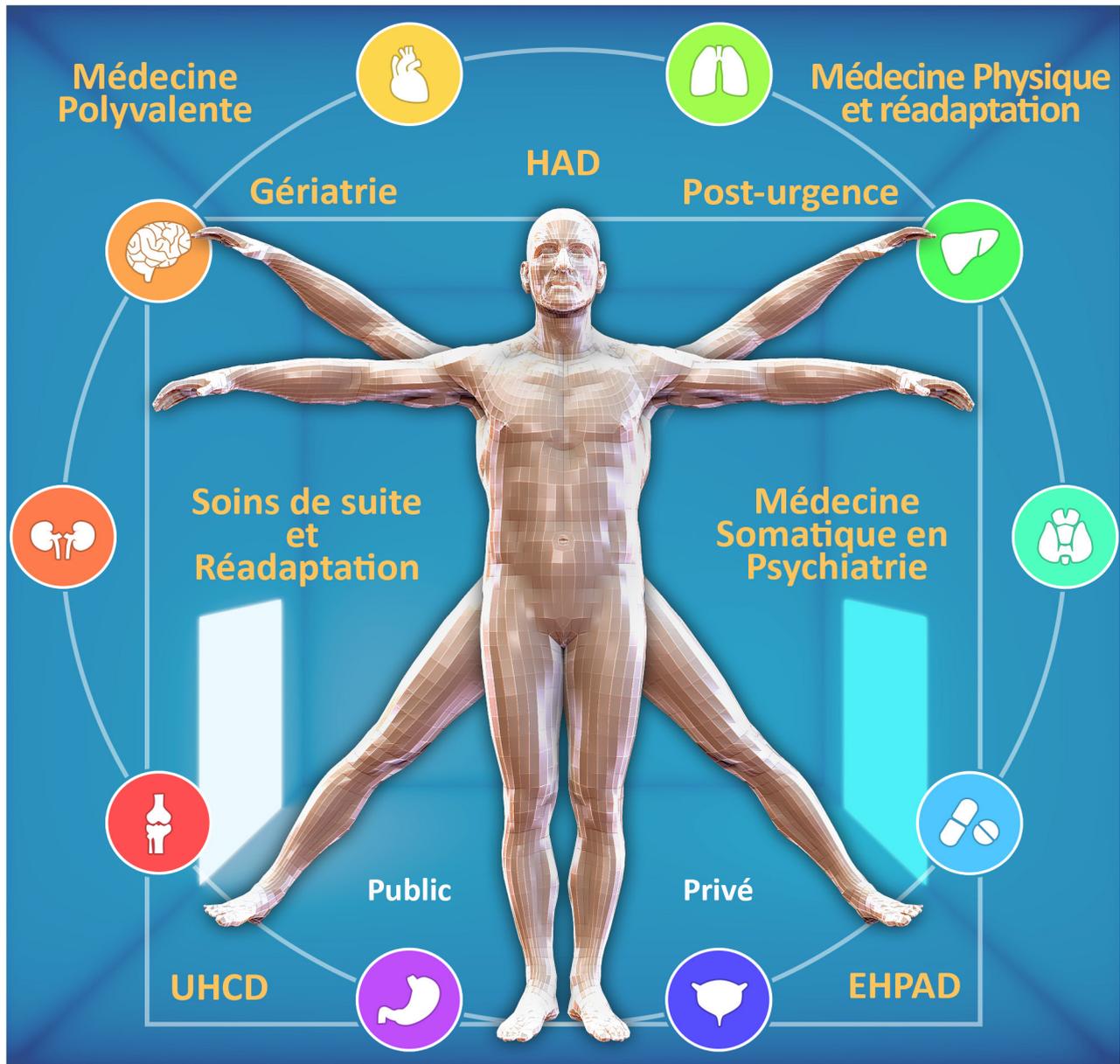


Médecine Hospitalière

Revue francophone de médecine hospitalière polyvalente



Médecine clinique globale

Médecine Hospitalière

La revue francophone de médecine hospitalière polyvalente

Sommaire

Volume 5. Numéro 4

ÉDITORIAL

La physique et la chimie ont investi la médecine mais la médecine clinique reste un art 5
Ph Arlet

ACTUALITÉS

6

POUR LA PRATIQUE

La maladie de Rendu-Osler 9
L Astudillo

CAS CLINIQUE

Douleurs chroniques du cuir chevelu après envenimation par piqûres multiples 17
de frelon asiatique
JP Martin

POUR LA PRATIQUE

Les vascularites à ANCA 21
J Idoate Lacasia, G Pugnet

PROGRESSER EN IMAGERIE

Homme 69 ans 27
F de Maupeou

POUR LA PRATIQUE

Le syndrome de tachycardie posturale ou PoTS 31
L Astudillo, A Laure, V Fabry, G Pugnet, A Pavy-Le traon

POUR LA PRATIQUE

Histoire du syndrome pyramidal 41
L Astudillo, A Laure

IMAGE CLINIQUE

Quand la clinique rend l'invisible visible 53
L Astudillo, K Paricaud, N Brucher

FICHE PRATIQUE

Bilan d'une gynécomastie 54

PROTOCOLE

Midazolam en sédation pour détresse en phase terminale 55

ABONNEZ-VOUS à Médecine Hospitalière

Médecine Hospitalière, publie des articles originaux, des revues générales, des cas cliniques didactiques dans le domaine de la médecine hospitalière globale, polyvalente, non orientée. Elle publie également une rubrique sur les actualités dans les domaines utiles pour la pratique quotidienne, ainsi qu'une rubrique de formation à l'imagerie. La revue a pour objectif de servir d'outil de formation continue des médecins exerçant cette médecine hospitalière:

- médecins exerçant dans un service dit de médecine polyvalente
- médecins exerçant dans un service de gériatrie aiguë
- médecins exerçant dans un service de médecine interne non orientée
- médecins exerçant dans des unités dites de post-urgences
- médecins urgentistes exerçant dans des UHCD (unités d'hospitalisation de courte durée)
- médecins travaillant dans des services de soins de suite et de réadaptation SSR
- médecins exerçant dans des unités d'hospitalisation sécurisées interrégionales (UHSI)
- médecins spécialistes travaillant dans des structures où une activité de médecine hospitalière polyvalente est nécessaire
- médecins anesthésistes exerçant une activité de médecine hospitalière polyvalente dans des services de chirurgie
- médecins généralistes exerçant dans des EHPAD, exerçant en milieu rural, avec une activité d'HAD
- médecins exerçant dans les unités d'addictologie.
- médecins « somaticiens » des services de psychiatrie en clinique ou à l'hôpital

Elle veut favoriser la formation continue et le DPC en médecine hospitalière, par la publication d'articles originaux sélectionnés par un comité de lecture et des revues générales.

Elle se veut francophone, et en lien avec les médecins exerçant cette médecine dans les divers pays de la francophonie. Sa charte éditoriale répond aux critères de qualité des revues médicales

Elle a surtout l'autonomie financière qui lui permet d'être **INDÉPENDANTE**.

Je m'abonne pour l'année : 4 numéros par an :

- o Abonnement individuel : 65 € TTC papier uniquement
- o Abonnement pour les internes en médecine :
40 € TTC version papier et gratuit en pdf (convention avec internat)
- o Abonnement individuel des membres d'une société savante parrainant la revue :
55 € TTC pour le papier ou 40 € TTC en électronique
- o Abonnement institutionnel : 120€ TTC pour 1 an et 200€ TTC pour 2 ans
- o Abonnement individuel hors Europe : veuillez nous contacter à rmhp.redaction@gmail.com

Retournez votre bulletin d'abonnement accompagné de votre règlement par chèque à l'ordre de l'association Convergence à l'adresse suivante :

Association Convergence - 2 rue du Vallon - 31320 Vieille-Toulouse. Email : rmhp.redaction@gmail.com

Nom Prénom :

Email :

Adresse :

CP _____ Ville..... Date et signature :

Médecine Hospitalière

La revue francophone de médecine hospitalière polyvalente

DIRECTEUR SCIENTIFIQUE

Philippe Arlet (Toulouse, France)

RÉDACTEUR EN CHEF

Leonardo Astudillo (Toulouse, France)

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Cédric Bornes (Paris, France)
Léo Caudrelier (Cahors, France)
Elodie Civade (Toulouse, France)
Marine Dutertre (Lyon, France)
Sophie Edouard (Cayenne, Guyane française)
Thomas Faurie (Toulouse, France)
Stéphane Gayet (Marseille, France)
Thierry Généreau (Nantes, France)
Stéphane Guez (Bordeaux, France)
Guillaume Martin-Blondel (Toulouse, France)
Sophie Moulias (Paris, France)
Fanny Nuccio (Saint-Gaudens, France)
Kim Paricaud (Toulouse, France)
Alain Ramassamy (Poitiers, France)
Catherine Sagot (Paris, France)
Aurélie Schindler (Brest, France)
Jérôme Stirnemann (Genève, Suisse)
Aude Valance (Nancy, France)
Thierry Zenone (Valence, France)

CORRESPONDANTS de la FRANCOPHONIE

Diem Quyen Nguyen (Montréal, Québec)
Thierry Pepersack (Bruxelles, Belgique)
M'rad Skander (El Marsa, Tunisie)
Jérôme Stirnemann (Genève, Suisse)

CONSEILLERS SCIENTIFIQUES

Claude Conri (Bordeaux, France)
Pierre Philippe (Clermont-Ferrand, France)
Michel Thomas (Bobigny, France)

COMITÉ DE RELECTURE

Anne Laure (Toulouse, France)
Colleen Beck (Toulouse, France)

Médecine Hospitalière

La revue francophone de médecine hospitalière polyvalente

Médecine Hospitalière publie des articles originaux, des revues générales, des cas cliniques didactiques dans le domaine de la médecine hospitalière globale, polyvalente, non orientée. Elle publie également une rubrique sur les actualités dans les domaines utiles pour la pratique quotidienne, ainsi qu'une rubrique de formation à l'imagerie. La revue a pour objectif de servir d'outil de formation continue des médecins exerçant cette médecine hospitalière:

- médecins exerçant dans un service dit de médecine polyvalente
- médecins exerçant dans un service de gériatrie aiguë
- médecins exerçant dans un service de médecine interne non orientée
- médecins exerçant dans des unités dites de post-urgences
- médecins urgentistes exerçant dans des unités d'hospitalisation de courte durée (UHCD)
- médecins travaillant dans des services de soins de suite et de réadaptation (SSR)
- médecins exerçant dans des unités d'hospitalisation sécurisée interrégionale (UHSI)
- médecins spécialistes travaillant dans des structures où une activité de médecine hospitalière polyvalente est nécessaire
- médecins anesthésistes exerçant une activité de médecine hospitalière polyvalente dans des services de chirurgie
- médecins généralistes exerçant dans des EHPAD
- médecins généralistes ayant une activité d'hospitalisation à domicile (HAD) ou exerçant en milieu rural
- médecins exerçant dans les unités d'addictologie.
- médecins «somaticiens» des services de psychiatrie en clinique ou à l'hôpital.

Elle veut favoriser la formation continue et le développement personnel continu (DPC) en médecine hospitalière, par la publication d'articles originaux et de revues générales sélectionnés par un comité de lecture.

Elle se veut francophone, et en lien avec les médecins exerçant cette médecine dans les divers pays de la francophonie.

Editions

Association CONVERGENCE

2 rue du Vallon
31320 Vieille-Toulouse
France

Directeur de publication

Leonardo ASTUDILLO

Service éditorial

Association CONVERGENCE
Email: rmhp.redaction@gmail.com

Abonnements

Association CONVERGENCE
Email: rmhp.redaction@gmail.com

Impression

Imprimerie Messages
111 Rue Nicolas Louis Vauquelin
31100 Toulouse

Couverture

Hervé NEDELEC

ISSN 2497-4382
CPPAP 0319G93338

Editorial

La physique et la chimie ont investi la médecine mais la médecine clinique reste un art

Il est évident que l'être humain est complexe, surtout si l'on veut bien s'intéresser globalement à cet être unique à la fois dans sa dimension psychique, somatique, mais également ses relations avec son environnement et dans son histoire. Il est évident que la médecine reste un art ; en effet, le médecin dans une durée déterminée, et relativement courte, doit appréhender l'ensemble de ces dimensions pour essayer de faire un diagnostic et en tout cas d'essayer de trouver une solution aux difficultés exposées par son patient.

Grace aux sciences, il y a eu bien sûr d'énormes progrès médicaux, en particulier ces dernières décennies grâce à la chimie et la physique, je veux dire par là, les médicaments et les nouveaux examens d'imagerie.

L'histoire récente de ces progrès, que nous avons vécue, est indéniable. Des confirmations diagnostiques faciles à faire par la biologie et l'imagerie moderne. Des thérapeutiques efficaces à la fois dans le domaine symptomatique et parfois pour la guérison de nos patients. Cependant, nous vivons dans un monde consumériste, sous le règne de la rentabilité financière. On assiste donc à une utilisation de plus en plus irraisonnée et déraisonnable de tous ces nouveaux moyens. Ils sont de plus en plus onéreux et n'ont pas tous l'efficacité que l'on pourrait en attendre. Tout ceci nous amène au mal moderne de la iatrogénie médicamenteuse, et des innombrables découvertes fortuites ou incidentalomes à partir de l'imagerie moderne dont par ailleurs on abuse. Si beaucoup de patients bénéficient des progrès de la médecine, un nombre non négligeable et dont malheureusement on ne fait pas le décompte, en pâtit. Le diagnostic des maladies iatrogènes médica-

menteuses est difficile, il suffit de penser aux diabétiques qui meurent tranquillement dans leur lit d'hypoglycémie médicamenteuse... Il est bien difficile aussi, de mesurer le mal que peut faire à un patient une découverte fortuite amenant à des errances diagnostiques et thérapeutiques. Tout ceci coûte fort cher à la société et bien sûr au patient.

Si le patient va souvent profiter de ces progrès techniques, il peut parfois en être la victime. Quant au médecin qui veut bien prendre en charge le patient dans sa globalité, il doit accumuler encore plus de connaissances et d'expérience clinique.

Si l'on peut penser que les médecins techniciens pourront être progressivement remplacés par l'intelligence artificielle, il est difficile pour le moment d'envisager la disparition des médecins cliniciens qui prennent en charge globalement le patient en essayant de conserver la dimension artisanale de ce métier. Les cliniciens qui pratiquent la médecine centrée sur le patient et sa demande, doivent rester les « hommes de l'art » de la médecine.

Philippe ARLET

Actualités médicales

Leonardo ASTUDILLO, Léo CAUDRELIER

Chaque heure passée sans antibiotique accroît de 4% le risque de survenue d'un choc septique chez les patients admis aux urgences pour une suspicion d'infection.

Chez les patients en état de choc, tout délai à l'instauration d'une antibiothérapie accroît la mortalité d'environ 7,4% par heure de retard.

Chez les patients présentant une infection sans signe de choc, une telle urgence à l'instauration de l'antibiothérapie est moins évidente, d'où l'intérêt de cette étude rétrospective (Roshan Bisarya et al. **Chest 2022**) réalisée entre 2007 et 2020 dans un service d'accueil et d'urgences de Kansas City sur 74114 patients.

Les principales infections étaient bronchopulmonaires (37,9%), urinaires (34%), cutanées (18,6%) et intra-abdominales (9,3%) et 5510 patients (7,4%) ont développé secondairement un choc septique.

À l'admission, ces patients avaient plus souvent un score SIRS > 2 (43,1% vs. 28,1% ; $p < 0,001$) et un score q SOFA > 2 (8,78% vs. 2,59% ; $p < 0,001$).

Le délai (en heures) entre l'admission et la première admi-

nistration d'antibiotiques était indépendamment corrélé avec la survenue d'un choc septique (OR=1,03) et d'un décès hospitalier (OR=1,02), en analyse multivariée.

Après ajustement sur les facteurs de gravité, chaque heure passée sans traitement antibiotique, entre 1 et 24h après l'admission, accroît de 4% le risque de voir survenir un état de choc.

Chez les patients avec un q SOFA > 2, le délai médian de survenue du choc septique a été de 11,2h, alors qu'il a été de 26h chez les patients avec un score SIRS > 2.

Tout retard à l'administration d'antibiotique en cas d'infection accroît le risque de progression vers le choc septique. Le q SOFA semble supérieur au score SIRS pour prédire la survenue d'un choc septique.

LC

Midline versus PICC : comparaison du risque de survenue de complications.

L'objectif de ce travail (Lakshmi Swaminathan et al. **JAMA Intern Med 2022**) a été de comparer la survenue de complications entre les malades équipés de PICC et ceux équipés de midline mis en

place pour l'administration d'antibiotiques pendant des durées ≤ 30 j.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique sur 10863 malades.

Les malades équipés de PICCs avaient plus de comorbidités. Les patients ayant des PICC présentaient un risque plus élevé de développer une complication majeure par rapport à ceux ayant reçu des midlines (odds ratio, 1,99 ; IC 95 %, 1,61-2,47).

La réduction des complications pour les midlines est due à des taux plus faibles d'occlusion du cathéter (2,1 % vs 7,0 % ; $P < 0,001$) et de bactériémie (0,4 % vs 1,6 % ; $P < 0,001$).

Aucune différence significative du risque de TVP entre PICC et midline n'a été observée. Il semble que l'utilisation des midlines pour des indications de courte durée était associée à un risque inférieur de survenue de complications bactériémiques ou occlusives comparée aux PICCs. Pour ce qui concerne le risque de TVP les résultats sont moins certains.

LC

Lien entre EVB et sclérose en plaques

Une étude récente met en lumière un lien suspecté depuis longtemps entre EVB et SEP (Bjornevik K et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. **Science** **2022**;375(6578):296-301). Sur une cohorte de 10 millions de militaires états-uniens et collectés sur une période de plus de 20 ans, 955 ont présenté une sclérose en plaque. Dans cette étude en étudiant les sérums à plusieurs moments, ils montrent que les sujets infectés par l'Epstein-Barr virus (EBV) ont un risque 32 fois plus élevé que les non-infectés de développer une SEP.

Ce lien est confirmé par une autre étude dans Nature montrant l'implication d'un mimétisme moléculaire de haute affinité entre l'EBV transcription factor EBNA1 et la protéine gliale CAM du système nerveux central dans la SEP (Lanz TV. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. **Nature** **2022**;603(7900):321-327.)

LA

Les inhibiteurs de SGLT-2 dans l'insuffisance cardiaque à FE conservée

les inhibiteurs de SGLT-2 réduisent le risque d'hospitalisation chez les patients avec une IC avec fraction d'éjection réduite.

Dans une étude en double aveugle, 5988 patients ayant

une insuffisance cardiaque II à IV et une fraction d'éjection > à 40% vont recevoir empagliflozin 10 mg/j ou un placebo, en plus de leur traitement habituel (Anker SD. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. **N Engl J Med** **2021**;385(16):1451-1461.)

Les résultats sont évalués dans un indice composite de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC. Après 26,2 mois, on observe 13,8 % évènements dans le groupe empagliflozin et 17,1% dans le groupe placebo ($p < 0,001$), principalement sur les hospitalisations.

LA

Les recommandations de l'ESC 2021 de l'insuffisance cardiaque.

Dans l'insuffisance à fonction altérée (FEVG < 40%), les inhibiteurs de néprilysine sont le traitement de première intention. Tout patient IC à FE réduite doit avoir : sacubitril+valsartan, les antagonistes de minéralocorticoïdes (spironolactone ou éplérénone), les bêta bloquants (bisoprolol, carvedilol et metoprolol succinate), et les inhibiteurs de SGLT-2 (McDonagh TA. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **Eur J Heart Fail** **2022**;24(1):4-131.).

LA



Sculpture du **Dr Olivier Mathé**, Chirurgien Orthopédiste (avec son aimable autorisation)
www.mathe-sculptures.com

La maladie de Rendu-Osler

Hereditary hemorrhagic telangiectasia

Leonardo ASTUDILLO

Résumé

La maladie de Rendu-Osler est une maladie génétique autosomique dominante responsable de télangiectasies diffuses. Celles-ci vont être responsables d'épistaxis et de possibles malformations vasculaires pulmonaires, hépatiques, digestifs, cérébrales qui peuvent entraîner des complications. L'objectif de la prise en charge consiste dans un dépistage systématique des malformations et d'un éventuel traitement préventif permettant d'éviter de rentrer dans la maladie par des accidents vasculaires cérébraux ou des abcès cérébraux. Un dépistage des apparentés dès l'enfance est également nécessaire.

Mots-clés: maladie de Rendu-Osler, Malformation artérioveineuses, anémie

Abstract

hereditary hemorrhagic telangiectasia is an autosomal dominant genetic disease responsible for diffuse telangiectasias. It is responsible for epistaxis and possible vascular malformations of the lungs, liver, digestive tract and brain, which may lead to complications.

The objective of the treatment consists in a systematic screening of malformations and a possible preventive treatment allowing to avoid entering the disease by cerebral vascular accidents or cerebral abscesses. Screening of relatives from childhood is also necessary.

Keywords: Hereditary hemorrhagic telangiectasia, vascular malformation, anemia

L Astudillo

Service de Médecine Interne
Clinique Saint Exupéry

Article reçu en octobre 2021, accepté en octobre 2021

La maladie de Rendu-Osler (MRO) (ou télangiectasie hémorragique héréditaire) est une maladie génétique caractérisée par la dilatation des vaisseaux sanguins. Elle fut d'abord décrite par Henri Rendu en 1896 à Paris, puis par William Osler en 1901 à Baltimore et enfin par Frederick Parkes Weber en 1907 à Londres (1-3).

Les anomalies caractéristiques de la paroi vasculaire observés dans la MRO conduisent à un processus auto-entretenu qui aboutit au développement de lésions très vulnérables avec des parois vasculaires extrêmement fines. Le processus commence dans le lit vasculaire postcapillaire, puis s'intensifie jusqu'à aboutir à un shunt artérioveineux. La MRO est d'origine génétique autosomique dominante avec une pénétrance variable.

Les anomalies vasculaires peuvent affecter tous les organes. La majorité des patients présentant principalement des épistaxis comme symptôme principal à l'origine du diagnostic initial, commençant souvent pendant les années préscolaires.

La prévalence

La prévalence de la MRO varie entre 1/5000 et 1/8000 personnes en fonction des pays (4). Il s'agit donc d'une maladie rare. En France, la fréquence varie d'un département à l'autre de 1/3000 à 1/120000 (5).

Génétique

La transmission est autosomique dominante. Actuellement, 5 gènes différents ont été identifiés. 90% de mutations concernent les gènes ENG et ALK1 (6). ACVRL1 code le récepteur BMP (Bone Morphogenetic Protein) ALK1 (activin receptor-like kinase 1) dont l'expression est grossièrement limitée à l'endothélium vasculaire et lymphatique. Le gène ENG code pour l'endogline, homodimère de 633 acides aminés pouvant être phosphorylés par le récepteur 2 du TGF et

par ALK1. Les mutations de ENG (endogline) sur le chromosome 9, codent ainsi pour une endogline défectueuse, entraînent une MRO de type 1 (61 %). Les mutations d'ACVRL1 (gène du récepteur de l'activine A de type II-like 1) sur le chromosome 12, codant pour ALK1, entraînent une MRO de type 2 (37 %). Ces deux gènes sont des protéines membranaires qui jouent un rôle important dans la modulation de la voie de signalisation du facteur TGF-beta. Ils sont exprimés sur les cellules endothéliales.

Une condition plus rare est la forme combinée de polyposis juvénile avec MRO dans laquelle il y a des mutations de MADH4 sur le chromosome 18 (2%). MADH4 code pour le facteur de transcription Smad4. Cette protéine module la voie de signalisation de la superfamille TGF-beta et agit sur les cellules endothéliales vasculaires. Il a été postulé qu'il existe d'autres gènes situés sur les chromosomes 5 et 7. La forme homozygote de MRO conduit à des fœtus non viables (létalité homozygote). Les sous-formes d'hypertension artérielle pulmonaire primaire présentent une relation génétique étroite avec la MRO (7).

Plus récemment, des mutations dans le gène GDF2 (codant pour BMP9) ont été décrites dans un syndrome d'anomalie vasculaire avec chevauchement phénotypique avec la MRO, mais la contribution des mutations GDF2 à la MRO est estimée à bien moins de 1% (8).

Il est intéressant d'observer que les produits des 4 gènes mutés appartiennent tous à la même voie de signalisation BMP9/BMP10. Les homodimères BMP9 et BMP10, ainsi que l'hétérodimère BMP9-BMP10, sont des ligands de haute affinité d'un complexe de récepteurs comprenant ALK1, l'endogline et un récepteur BMP de type II. Lors de l'activation par BMP9/10, ce complexe de récepteurs phosphoryle les facteurs de transcription Smad1, Smad5 ou Smad9. Les dimères de phospho-Smad1, phospho-Smad5 ou phospho-Smad9 s'associent dans un complexe trimérique avec Smad4 et se transloquent dans le noyau des cellules endothéliales où ils se lient aux éléments sensibles aux BMP sur les promoteurs des gènes cibles et renforcent ou répriment leur expression. La MRO est donc désormais considérée comme une maladie de la voie BMP9/10 plutôt que comme une maladie de la voie TGFβ (9-12).

L'implication de l'endogline et d'ALK1 dans la MRO a été démontrée dans des modèles murins. En effet, l'inactivation homozygote du gène ALK1 ou ENG entraîne une létalité

embryonnaire avec shunt artérioveineux alors que l'inactivation hétérozygote produit un phénotype proche de celui des patients atteints de MRO (13, 14).

La sévérité, l'âge de début et la localisation des malformations vasculaires sont extrêmement variables d'un individu à l'autre laissant supposer que des gènes modificateurs sont impliqués dans l'expression de la maladie.

Une fois qu'une mutation a été identifiée dans une famille de patients atteints, un dépistage spécifique des porteurs de ce trait peut être effectué chez tous les enfants de la famille qui sont encore asymptomatiques. Cela peut permettre de dépister des malformations artérioveineuses pulmonaires (MAV) et des MAV cérébrales cliniquement silencieuses mais susceptibles de provoquer des complications et de les traiter.

Actuellement, 1/5 des patients ne présente pas de mutations décelables.

Le diagnostic doit être considéré comme "possible" en cas d'antécédents familiaux positifs.

En raison des différents sites de manifestation, y compris différents organes, une approche multidisciplinaire est nécessaire pour détecter toutes les manifestations potentiellement dangereuses et pour obtenir un diagnostic complet et des interventions thérapeutiques.

Aujourd'hui encore, la MRO est sous-diagnostiquée et l'on n'utilise pas suffisamment les moyens de diagnostic chez les patients à risque pour exclure les MAV pulmonaires, hépatiques et cérébrales (2). La MRO peut se manifester avec des variations importantes, même au sein d'une même famille, avec une évolution clinique sans complication chez certains membres de la famille et des complications viscérales sévères chez d'autres.

Diagnostic

Le diagnostic repose principalement sur les symptômes cliniques. L'épistaxis, les télangiectasies touchant la région péribuccale, la langue, la muqueuse buccale et le bout des doigts (**Figures 1**), l'atteinte viscérale et des antécédents familiaux positifs sont des caractéristiques faciles à identifier chez les adultes (15). Ces résultats permettent de poser un diagnostic même sans test génétique humain. Les critères diagnostiques de MRO ont été décrits d'après la conférence

Les critères diagnostiques de Curaçao de 1999

- épistaxis spontanées répétées ;
- télangiectasies multiples de localisations typiques (lèvres, cavité buccale, doigts, nez) ;
- histoire familiale (parent au premier degré atteint) ;
- lésions viscérales (télangiectasies gastro-intestinales, FAV pulmonaires, hépatiques, cérébrales ou spinales)

Le diagnostic est:

- certain si au moins trois critères sont présents
- possible ou suspecté si deux critères sont présents
- improbable si un seul critère est présent

Tableau 1: Critères de Curaçao

de consensus de Curaçao (**Tableau 1**). Le diagnostic de MRO est définitif si 3 critères ou plus sont satisfaits. Lorsque seulement 2 critères sont satisfaits, il y a lieu de suspecter une MRO, même si le diagnostic ne peut être posé avec certitude. Chez l'enfant, ni l'examen physique ni l'examen de l'état civil n'apportent nécessairement de preuves concluantes. Un diagnostic suspecté ne peut donc pas être écarté sans une étude génétique, car symptômes peuvent apparaître au fil du temps. Le diagnostic doit être considéré comme "possible" en présence d'une histoire familiale positive.

Lésions cutané-muqueuses du nez et épistaxis

Les télangiectasies sont typiques lorsqu'elles sont localisées au niveau des lèvres, de la cavité buccale, du nez et des doigts (**Figure 1**). Les télangiectasies se développent progressivement au cours du temps.

Les épistaxis sont spontanées, répétées, irrégulières, diurnes ou nocturnes. Elle est considérée comme le symptôme cardinal de la maladie et survient typiquement à un âge moyen de 12 ans avec presque 100% ayant une épistaxis à l'âge de 40 ans (mais uniquement environ 50% avant 20 ans).

Les télangiectasies apparaissent sur la bouche, le visage et les mains entre 5 à 30 ans après les saignements de nez généralement durant la trentaine (16). Elles concernent plus de 95 % des patients, et sont parfois anémiantes.

Elles altèrent la qualité de vie avec un retentissement professionnel, social et psychologique important. La fréquence mensuelle des épistaxis est extrêmement variable. La rhinoscopie antérieure et l'endoscopie fournissent des preuves diagnostiques concluantes pour l'examineur expérimenté. Une classification standard des saignements est essentielle

pour les études et un score de gravité a été développé dans ce sens (17). Il est recommandé aux patients de tenir un journal des épistaxis afin de documenter l'évolution de leur état et d'adapter leur traitement en fonction.

Les complications viscérales

Les télangiectasies viscérales vont progressivement augmenter de taille en élargissant la jonction capillaire et créant progressivement un shunt artério-veineux dans le poumon, le foie, l'intestin, le système nerveux central, appelées malformations artério-veineuses viscérales.

Les malformations artérioveineuses pulmonaires

Les MAV pulmonaires résultent de la communication anormale entre artères et veines pulmonaires. Elle se développe chez 15 à 50 % des patients atteints de MRO au cours de leur vie. Elles sont habituellement asymptomatiques.

La dyspnée peut être un symptôme important dans ce contexte, étant notée chez un tiers des patients. La cause est généralement un shunt droit-gauche dû à des MAV dans le poumon.

Dans les MAV pulmonaire, le shunt provoque un contournement local du filtre capillaire, avec pour conséquence que des emboles (embolisation paradoxale) et des particules septiques peuvent déclencher un abcès cérébral (8%-19%) ou un accident vasculaire cérébral (10%-36%). Dans des formes sévères, le shunt peut entraîner une dyspnée d'effort et une cyanose. Dans de très rares cas, la rupture de la partie anévrismale de la pAVM peut également entraîner



Figure 1

une hémorragie massive par hémothorax ou hémoptysie. Par conséquent, les pAVM sont les manifestations de la MRO associées au niveau de risque le plus élevé (18-20).

Le diagnostic et le dépistage des MAPV pulmonaires peut se faire par le TDM thoracique ou par l'échographie cardiaque de contraste. Le TDM hélicoïdal multibarrettes permet de visualiser les vaisseaux afférents et efférents. Sa sensibilité est estimée à 97 %.

Le dépistage doit comporter une échographie cardiaque de contraste en première intention réalisée par un médecin expérimenté. Si cette échographie est négative, le scanner thoracique n'est pas nécessaire. Si l'échographie cardiaque de contraste n'est pas réalisable ou est positive ou si le patient a des signes cliniques évocateurs de MAVP, le dépistage comportera un scanner thoracique spiralé à visée diagnostique sans injection, « faible dose », volumique en coupe fine étudié en MIP (Maximum Intensity Projection) et MPR (multiplanar reformation) (21).

Actuellement, le traitement de choix est l'embolisation transcathéter, généralement avec des coils ou des bouchons vasculaires Amplatzer (22). Les MAV pulmonaires dépassant une certaine taille doivent être traitées de manière prophylactique afin de prévenir les complications intracérébrales. Les MAV pulmonaires peuvent être occluses de manière fiable par des techniques d'embolisation. Les abcès cérébraux peuvent être ainsi évités, même si le risque ne

peut être entièrement éliminé.

L'hypertension pulmonaire est plus fréquente chez les patients atteints de MRO que ne le voudrait le hasard. Un chevauchement a été identifié entre le génotype-phénotype de la MRO et l'hypertension pulmonaire primaire. Étant donné le mauvais pronostic de l'hypertension artérielle pulmonaire, tous les patients atteints de MRO devraient être dépistés par échocardiographie.

Malformations artério-veineuses hépatiques

Les MAV hépatiques sont retrouvées chez 75% des patients mais seuls 8% des patients sont symptomatiques (23). Différents shunts intra-hépatiques peuvent être mis en évidence : entre artère hépatique et veine hépatique, entre artère hépatique et veine portale, entre veine portale et veine hépatique. Le premier signe clinique est généralement une douleur postprandiale du quadrant supérieur droit. Les MAV hépatiques affectent les deux lobes hépatiques et évoluent lentement. Elles deviennent souvent aussi pertinentes sur le plan hémodynamique à partir de 40 à 50 ans.

Les complications comprennent l'ischémie biliaire, l'hypertension portale, ainsi qu'une insuffisance cardiaque à haut débit fatale. Les examens de routine sont effectués à l'aide d'une échographie. L'IRM complète le bilan diagnostique dans les cas où il est important de confirmer la suspicion de shunts cliniquement pertinents et de définir plus précisément le diagnostic. La biopsie hépatique est contre-indiquée en générale.

Lésions du tractus gastro-intestinal

Les télangiectasies gastro-intestinales sont présentes dans environ 80 % des cas, principalement dans l'estomac et dans le duodénum bien que tout le tractus puisse être atteint (24). Ces lésions saignent dans 15 à 30 % des cas, principalement dans la seconde moitié de la vie. Les symptômes gastro-intestinaux atteignent leur maximum dans la sixième décennie de la vie. Il n'est pas rare que des saignements répétés du nez et du tractus gastro-intestinal entraînent une anémie nécessitant des transfusions sanguines. En cas de saignement gastro-intestinal perceptible ou si l'anémie ne peut être expliquée par la gravité de l'épistaxis, une endoscopie haute et basse est recommandée.

La vidéocapsule permet de visualiser l'ensemble du tube digestif en cas de saignement non expliqué. Par contre, il n'y a pas de bénéfice à dépister systématiquement des angiomes digestifs en l'absence de signe d'appel. Si des lésions sont détectées dans l'estomac et le duodénum, on peut supposer que d'autres lésions sont présentes dans les sections plus distales de l'intestin. Les lésions sont coagulées avec le laser ou le faisceau de plasma d'argon, mais le jéjunum n'est pas accessible à la thérapie directe. Lorsque la substitution en fer et les transfusions ne suffisent pas à stabiliser l'état du patient, il peut être nécessaire de recourir à des thérapies comme le bevacizumab (25, 26).

Les patients atteints de polypose juvénile et de MRO (particulièrement liés aux mutations du gène SMAD4) doivent subir une endoscopie régulière (tous les 2 ans à partir de l'âge de 15 ans) en raison du risque de maladie néoplasique maligne.

Les malformations artério-veineuses cérébrales et spinales

Les manifestations endocrâniennes se présentent sous forme de fistules artério-veineuses, de petites MAV, de micro-MVA, de télangiectasies capillaires et de malformations cavernueuses (27). Elles sont observées chez 10 à 23 % des patients atteints de MRO, quel que soit leur sexe. Dans 55,2% des cas, les MAV étaient symptomatiques. Les volumineuses MAV de type fistules artério-veineuses ont tendance à être trouvées exclusivement chez les enfants. Le risque de saignement d'une fistule artério-veineuse est extrêmement élevé.

C'est l'IRM qui permet de dépister les MAV cérébrales. Il faut garder à l'esprit que l'artériographie diagnostique et le traitement interventionnel sont associés à un risque significatif (probabilité d'événement de 6,5 %) et qu'à l'inverse, la

probabilité de saignement d'une MAV cérébrale (0,5 % par an) est faible (28).

L'IRM n'est pas recommandée systématiquement mais elle peut être proposée pour le dépistage de MAV cérébrales ou médullaires. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer de réaliser une angio-IRM spinale avant toute première grossesse pour éliminer une volumineuse malformation artério-veineuse spinale afin de prévenir les complications à la réalisation d'une analgésie péridurale (29).

Traitements (21)

Des épistaxis

Il faut éviter la dessiccation de la muqueuse (humidificateurs de l'air ambiant, humidification par sérum physiologique, pommade ou corps gras)

On peut utiliser aussi si les épistaxis sont importants (30-32):

- L'acide tranexamique (anti-fibrinolytique), à la posologie de 1 g x3 par jour
- Photo-coagulation par laser (APC, KTP, Nd-YAG, diode)
- Injections de colles biologiques
- Injections de produits sclérosants
- Embolisation artérielle sélective isolée ou associée, des ligatures artérielles : artères sphéno-palatines, ethmoïdales, en évaluant le bénéfice/risque.
- Opération de Saunders ou dermoplastie ou septodermoplastie sans ou avec greffe, mais également l'obstruction nasale de Young uni ou bilatérale

Les traitements anti-angiogéniques par voie intraveineuse sont actuellement proposés en cas d'épistaxis responsable d'une anémie sévère justifiant des transfusions de globules rouges répétées.

Les traitements anti-angiogéniques en spray nasal ne sont pas utilisés du fait de l'absence d'efficacité.

Le traitement des épistaxis prolongées dans l'urgence peut comporter des techniques de compression, de méchages avec des matériaux spongieux et résorbables, voire d'embolisation bilatérale sélective ou une ligature chirurgicale des vaisseaux.

L'antibioprophylaxie est recommandée lors de tout geste endo-nasal, même pour des méchages d'une durée < 48h du fait du risque infectieux présenté par ces patients.

Les traitements anticoagulants ou antiagrégants ne sont pas une contre-indication absolue. L'évaluation bénéfice/risque

doit être discutée au cas par cas.

La supplémentation martiale est conseillée pour tous les patients qui ont des épistaxis répétées et/ou des saignements digestifs responsables d'une anémie ferriprive au long cours et/ou d'une carence martiale sans anémie.

Les traitements anti-angiogéniques sont en cours d'étude. En cas d'hémorragies sévères justifiant des transfusions répétées de concentrés érythrocytaires, ces traitements peuvent être discutés avec un centre expert (33).

Prise en charge des fistules artério-veineuses pulmonaires

Le patient doit être prévenu du risque infectieux et de la nécessité de l'antibioprophylaxie identique à celles des patients ayant une valvulopathie à risque élevé, mais également du risque d'embolie paradoxale (contre-indiquant la pratique de la plongée sous-marine avec bouteille)

Le traitement de choix des malformations artério-veineuses pulmonaires dont le vaisseau afférent est accessible techniquement (>3mm), est la vaso-occlusion de l'artère afférente pendant une artériographie.

Prise en charge des MAV hépatiques

Il s'agit surtout de prendre en charge le retentissement qui est habituellement cardiaque. Les mesures chirurgicales (ligature de l'artère hépatique) ou interventionnelles (embolisation de branches de l'artère hépatique) ne sont pas recommandées. Les indications d'une transplantation hépatique doivent être discutées dans un centre expert. L'insuffisance cardiaque à haut débit peut bénéficier de bevacizumab (34)

Prise en charge des MAV neurologiques

Le traitement MAV cérébrales et spinales doit être discuté dans un centre expert avec des spécialistes de neuroradiologie interventionnelle.

Prise en charge des angiomes digestifs

Le traitement endoscopique des télangiectasies gastro-intestinales hémorragiques utilise la coagulation au laser plasma argon ou laser Nd :YAG., mais il ne faut pas traiter l'ensemble des lésions et les endoscopies ne doivent pas être répétées de manière systématique.

La prise en charge des télangiectasies cutanées, peuvent être médicales ou chirurgicales.

Mortalité

La mortalité est plus élevée chez les patients présentant des manifestations viscérales, mais l'espérance de vie n'est pas réduite. La qualité de vie des patients MRO est cependant fréquemment altérée (35, 36).

Dépistage des apparentés

Un examen clinique et une éventuelle recherche génétique doivent être réalisés.

Le dépistage génétique chez les enfants peut commencer à partir de 5 ans.

Conclusion

La maladie de Rendu-Osler est une maladie génétique rare. On peut y entrer par les épistaxis ou parfois par les complications comme les accidents vasculaires cérébraux et les abcès cérébraux, lorsque les complications de cette maladie n'ont pas été évaluées et prévenues.

Références

1. Rendu H. Épistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Gaz Hop* 1896;1322-3.
2. Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901;12:333-7.
3. Weber F. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet* 1907;2(4377):160-2.
4. Kuhnel T, Wirsching K, Wohlgenuth W, Chavan A, Evert K, Vielsmeier V. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Otolaryngol Clin North Am* 2018;51(1):237-54.
5. Brunet G, Lesca, G., Génin, E., Dupuis-Girod, S., Bideau, A., Plauchu, H. Trente ans d'étude de la maladie de Rendu-Osler en France : démographie historique, génétique des populations et biologie moléculaire. *Population* 2009;64(2):305-25.
6. Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, Dupuis-Girod S, Feige JJ. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):4.
7. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345(5):325-34.
8. Hernandez F, Huether R, Carter L, Johnston T, Thompson J, Gossage JR, et al. Mutations in RASA1 and GDF2 identified in patients with clinical features of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Genome Var* 2015;2:15040.
9. David L, Mallet C, Mazerbourg S, Feige JJ, Bailly S. Identification of BMP9 and BMP10 as functional activators of the orphan activin receptor-like kinase 1 (ALK1) in endothelial cells. *Blood* 2007;109(5):1953-61.
10. Scharpfenecker M, van Dinther M, Liu Z, van Bezooijen RL, Zhao Q, Pukac L, et al. BMP-9 signals via ALK1 and inhibits bFGF-induced endothelial cell proliferation and VEGF-stimulated angiogenesis. *J Cell Sci* 2007;120(Pt 6):964-72.
11. Tillet E, Ouarne M, Desroches-Castan A, Mallet C, Subileau M, Didier R, et al. A heterodimer formed by bone morphogenetic protein 9 (BMP9) and BMP10 provides most BMP biological activity in plasma. *J Biol Chem*. 2018;293(28):10963-74.

12. Garcia de Vinuesa A, Abdelilah-Seyfried S, Knaus P, Zwijsen A, Bailly S. BMP signaling in vascular biology and dysfunction. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016;27:65-79.
13. Urness LD, Sorensen LK, Li DY. Arteriovenous malformations in mice lacking activin receptor-like kinase-1. *Nat Genet* 2000;26(3):328-31.
14. Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M. A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest* 1999;104(10):1343-51.
15. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91(1):66-7.
16. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48(2):73-87.
17. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2010;120(4):838-43.
18. Blivet S, Cobarzan D, Beauchet A, El Hajjam M, Lacombe P, Chinet T. Impact of pulmonary arteriovenous malformations on respiratory-related quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *PLoS One* 2014;9(3):e90937.
19. Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL. The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Respiration* 2017;94(4):315-30.
20. van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, Westermann CJ, Plokker HW, Mager JJ. Real prevalence of pulmonary right-to-left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a transthoracic contrast echocardiography study. *Chest* 2010;138(4):833-9.
21. Dupuis-Girod S. Protocole Nationale de Diagnostic et de Soins de la maladie de Rendu-Osler. HAS 2018:0-31.
22. Tau N, Atar E, Mei-Zahav M, Bachar GN, Dagan T, Birk E, et al. Amplatzer Vascular Plugs Versus Coils for Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39(8):1110-4.
23. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI, Jr., Sabba C, Miller F, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 2006;26(9):1040-6.
24. Welle CL, Welch BT, Brinjikji W, Ehman EC, Venkatesh SK, Johnson MP, et al. Abdominal manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 333 patients over 15 years. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(7):2384-91.
25. Iyer VN, Apala DR, Pannu BS, Kotecha A, Brinjikji W, Leise MD, et al. Intravenous Bevacizumab for Refractory Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis and Gastrointestinal Bleeding. *Mayo Clin Proc* 2018;93(2):155-66.
26. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, Albitar HA, Almodallal YA, Vazquez C, et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the INHIBIT-Bleed study. *Haematologica* 2021;106(8):2161-9.
27. Brinjikji W, Iyer VN, Wood CP, Lanzino G. Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2017;127(2):302-10.
28. Willemsse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtom TT, Mauser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2000;92(5):779-84.
29. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG* 2008;115(9):1108-15.
30. Geisthoff UW, Seyfert UT, Kubler M, Bieg B, Plinkert PK, Konig J. Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with tranexamic acid - a double-blind placebo-controlled cross-over phase IIIb study. *Thromb Res* 2014;134(3):565-71.
31. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Riviere S, Moriniere S, Hatron PY, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost* 2014;12(9):1494-502.
32. Elden L, Montanera W, Terbrugge K, Willinsky R, Lasjaunias P, Charles D. Angiographic embolization for the treatment of epistaxis: a review of 108 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111(1):44-50.
33. Ou G, Galorport C, Enns R. Bevacizumab and gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *World J Gastrointest Surg* 2016 Dec 27;8(12):792-795.
34. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012;307(9):948-55.
35. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A population-based study. *Neurology* 2015;84(18):1886-93.
36. de Gussem EM, Edwards CP, Hosman AE, Westermann CJ, Snijder RJ, Faughnan ME, et al. Life expectancy of parents with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:46.

"Croyez-moi, mon cher, vous n'avez rien...."



.....tout ça, c'est dans votre tête!"

Dr Bour, Radiologue
Site: www.santecaricature.fr

Cas Clinique

Douleurs chroniques du cuir chevelu après envenimation par piqûres multiples de frelon asiatique

Chronic scalp pain after envenomation by multiple stings of Asian hornet

Jean-Pierre MARTIN

OBSERVATION CLINIQUE

Madame B., 85 ans, est admise en service de soins de suite et réadaptation gériatrique, pour réautonomisation après des chutes à répétition, dans un contexte d'anémie par maladie de Biermer. Depuis son admission, cette patiente se plaint de céphalées violentes, surtout matinales mais pouvant survenir à tout moment de la journée, et évoluant depuis environ huit ans.

Dans les observations des précédentes hospitalisations dans divers services, on retrouve la trace de ces céphalées, dont l'étiologie demeure inconnue : tomodensitométrie cérébrale sans particularité en dehors de lésions de leucopathie vasculaire, palpation des artères temporales indolore, électroencéphalogramme normal.

A l'interrogatoire, mené pour retracer l'histoire de ces céphalées et en préciser le type, la patiente signale qu'elles sont apparues, en 2012, au décours d'une attaque de frelons asiatiques (*Vespa velutina nigrithorax*) (sans certitude d'identification absolue, même si la patiente, habitant la campagne est probablement capable de différencier l'espèce asiatique, présente en Corrèze depuis 2006, de l'autochtone), dont le nid était tombé d'un arbre situé devant sa maison. S'en étant approchée pour voir de quoi il s'agissait, elle a été immédiatement attaquée par une partie de l'essaim, et s'est réfugiée chez elle, couverte de piqûres. Devant la multiplicité de celles-ci, et leur caractère extrêmement douloureux, elle est conduite aux urgences où l'on ne compte pas moins de 30 piqûres réparties sur les bras, les cuisses et le scalp. En l'absence de manifestations de type allergique, elle est traitée par 40 mg de méthylprednisolone intraveineux (IV) et un antihistaminique H1 per os. L'examen

retrouve un œdème des paupières, une tachycardie à 114, les autres paramètres (tension artérielle 145/92, saturation en air ambiant 98 %, température 37.9) étant globalement dans la normalité. La douleur est évaluée par échelle numérique simple à 5 /10. Dans les suites, elle reste très algique durant 48-72 h au niveau des points de piqûres, et reçoit du paracétamol IV associé à de la méthylprednisolone 80 mg. Elle présente une surinfection de certaines piqûres, traitée localement par chlorhexidine. Son état s'étant amélioré, avec des suites globalement simples, elle est retournée à son domicile.

Devant ces douleurs anciennes, chronicisées, l'interrogatoire de cette patiente âgée, hypoacousique, avec des troubles cognitifs légers, reste peu informatif, en dehors du lien temporel qui semble lier ses douleurs aux piqûres de frelons asiatiques. Il permet de préciser qu'il s'agit plus de « fourmillements intenses » du scalp que de céphalées à proprement parler. L'examen ne trouve pas d'éléments cliniques ou biologiques évocateurs de Horton, le scanner cérébral fait aux urgences suite à ses chutes est sans particularité. La description du phénomène douloureux, réduite aux « fourmillements » oriente vers des douleurs à caractère neuropathique. La passation du questionnaire DN4 (diagnostic de douleur neuropathique) est difficile et peu concluante. Le caractère supposé neuropathique des douleurs fait introduire un traitement par Gabapentine à doses croissantes jusqu'à 900 mg / j en trois prises, avec une diminution en fréquence et en intensité, mais incomplète, des douleurs. La quantification de l'intensité des douleurs par échelle numérique simple est impossible. Malgré tout, la patiente se dit « confortable » et les douleurs résiduelles sont qualifiées de « supportables ». La patiente a été perdue de vue, le dernier contact étant celui de l'ergothérapeute lors d'une visite à domicile à 6 mois de l'hospitalisation, qui a permis de savoir que sous gabapentine, les accès de douleurs du scalp restaient peu nombreux et moins intenses qu'auparavant.

JP Martin

Unité d'évaluation et de traitement de la douleur
Centre hospitalier Dubois, Brive-la-Gaillarde.

Discussion

Les frelons asiatiques en France: invasion et comportement

Les frelons asiatiques présents en Europe, du moins ceux présents dans le Sud-Ouest de la France, seraient issus d'une même reine importée par mégarde dans un pot en céramique pour bonsaïs commandé par un producteur du Lot-et-Garonne qui a le premier signalé la présence de cet insecte, en 2003 (1). Ce fait a été confirmé par une étude de l'ADN mitochondrial (transmis uniquement par la mère) qui a montré que les individus étudiés possédaient la même séquence. Cette reine, d'après la même étude, proviendrait d'une région située entre les provinces chinoises de Zhejiang et Jiangsu, dans l'est du pays.

Si les frelons européens sont responsables en majorité d'attaques en solitaire, ce n'est pas le cas des frelons asiatiques. Les nids les plus dangereux sont ceux situés à hauteur humaine (haie, coffres de compteurs électriques, etc). Si le nid est menacé, les ouvrières émettent des phéromones prévenant la colonie qu'une attaque est en cours. Si l'intrus s'approche trop, ou si le nid est éventré par mégarde (taille de haie, etc..) ou volontairement en vue de sa destruction, la réponse collective des insectes est rapide (comme dans le cas rapporté ici) et à l'origine de piqûres multiples. Seules les femelles, dotées d'un dard de 5 à 6 mm, sont capables d'injecter du venin, et à plusieurs reprises, puisque, contrairement aux abeilles, elles n'abandonnent pas leur aiguillon dans la chair de leur victime.

Caractéristiques du venin de frelon

L'étude du transcriptome des glandes à venin de *Vespa velutina* a permis d'identifier près de 293 séquences codant pour huit groupes de toxines, parmi lesquelles les neurotoxines se rangent quantitativement en seconde position après les toxines ciblant l'hémostase (2).

Les neurotoxines se classent en trois groupes :

- Toxines ciblant les canaux ioniques Ca²⁺ et K⁺. Les canaux Kv sont essentiels pour la régulation de divers processus physiologiques, coagulation, fibrinolyse, et transduction du potentiel d'action.

- Toxines présynaptiques : 85 unigènes du venin de *Vespa velutina* ont une homologie avec la Latrotoxine (toxine identifiée à l'origine dans le venin des araignées Veuve Noire du genre *Latrodectus*) qui altère la perméabilité de la membrane présynaptique, causant une surcharge en Ca²⁺ dans les terminaisons nerveuses, aboutissant à une dégénéres-

cence neuronale. Cet effet est similaire à une autre possible toxine à action présynaptique du venin de *Vespa velutina*, l'Orientotoxine.

- Enfin, 22 unigènes du venin de *Vespa velutina* pourraient coder pour des toxines de la famille des sérines estérases incluant l'acétylcholinestérase qui joue un rôle critique dans la transmission cholinergique, en inactivant rapidement l'acétylcholine, conduisant à la paralysie des proies.

Effets de l'envenimation

Les conséquences immédiates des envenimations par piqûres de *Vespa velutina* sont bien documentées. Elles vont de la simple réaction inflammatoire locale avec douleur aiguë, à des réactions allergiques graves de type anaphylactique. Les symptômes d'envenimation par les frelons de différentes espèces, peuvent comporter également tachycardie, dyspnée, perte de conscience, hémolyse, rhabdomyolyse, insuffisance hépatique, CIVD, infarctus multiples (3, 4), chacune de ces manifestations ayant ses propres complications. Des atteintes rénales tubulo-interstitielles ont été décrites chez l'enfant (5). Récemment, des atteintes oculaires (conjonctivites, kératites, œdème périorbitaire) avec parfois des douleurs neuropathiques persistantes jusqu'à 21 jours ont été rapportées, non pas par piqûre directe, mais par projection du venin dans l'œil (phénomène jusque-là inconnu), obligeant à repenser les moyens de protection utilisés par les professionnels de la lutte contre les nuisibles (6). En dehors des cas d'allergie au venin, il semble que les manifestations cliniques croissent avec la sévérité de l'envenimation, c'est-à-dire de la dose de venin injectée. On parle d'envenimation massive au-delà de 50 piqûres sur un même individu (3).

Les cas mortels répondent à deux mécanismes, l'un allergique (piqûre unique, prédisposition individuelle, comme avec les autres hyménoptères), l'autre par défaillances multi-viscérales (piqûres multiples).

En revanche, les effets à moyen et long terme apparaissent confidentiels dans la littérature. Nous n'avons trouvé qu'une observation similaire à la nôtre en France (4). Dans ce document déjà ancien (2009), il est rapporté le cas d'un homme de 55 ans qui, en voulant détruire un nid de frelons asiatiques, a été piqué à 12 reprises au niveau céphalique, dont 7 en région occipitale. Le patient s'est plaint d'emblée de céphalées invalidantes débutant toujours par des crises algiques occipitales. Un avis neurologique pris devant la persistance des symptômes, retint un diagnostic de névralgies séquellaires suite à une inflammation locale liée aux quantités de venin injectées lors de l'attaque de frelons. Un an

après, en l'absence d'amélioration spontanée, le patient fut mis sous amitriptyline à des fins antalgiques, sans grande conviction sur le mécanisme en cause, puisque le neurologue parlait de « symptomatologie subjective comparable à ce que l'on peut observer après un traumatisme crânien ». Ce traitement eut peu d'effet sur la douleur (7).

Dans les conclusions de ce rapport, il apparaît qu'après 4 années de colonisation de certains départements métropolitains, le frelon asiatique ne semblait pas responsable d'un nombre plus élevé de piqûres qu'à l'accoutumée (comparé à l'espèce autochtone *Vespa crabro*), et que les envenimations possédaient les mêmes caractères de gravité que nos espèces autochtones. En conséquence de ces résultats, la surveillance sanitaire de l'exposition aux frelons asiatiques par les centres anti-poisons n'a pas été poursuivie. Toutefois une seconde étude a été menée de 2009 à 2013 en croisant les données du système de surveillance sanitaire des urgences et des décès (SurSaUD^o/Oscour^o) et le système d'information commun des centres antipoison (Sicap). Durant l'étude, le nombre de piqûres d'hyménoptères est resté stable, avec moins de 25 cas graves par an. Seuls 4 décès avec agent « frelons asiatiques » ont été recensés dans Sicap, mais avec une seule identification formelle de l'espèce asiatique. La meilleure connaissance de l'existence des frelons asiatiques par la médiatisation de l'invasion et son extension en France a pu induire un « biais de notoriété » souligné par les auteurs (8). Comme la précédente, cette étude n'a pas mis en évidence de sur-risque de gravité des piqûres de frelons asiatiques par rapport à celles d'autres espèces d'hyménoptères.

Retard au diagnostic

Notre observation, premier cas gériatrique français de douleurs chroniques du scalp à caractère neuropathique séquellaires d'une envenimation par *Vespa velutina*, montre que les conséquences tardives des piqûres de cet insecte sont mal connues, et peuvent s'inscrire sur le long terme, ici 8 ans.

Le retard au diagnostic appelle quelques commentaires. Il peut s'expliquer par le caractère initial a priori bénin des piqûres subies par la patiente, avec des suites immédiates simples, même si elle a présenté quelques stigmates initiaux d'envenimation (tachycardie, fébricule). Le caractère banal fait que cet épisode n'a pas été colligé dans ses antécédents, et que la relation temporelle entre les piqûres multiples et le début précoce des « céphalées », dont elle s'est plainte lors de plusieurs hospitalisations ultérieures (la première 3 ans après l'attaque), n'a pu être faite. La présence de troubles

cognitifs légers et d'une hypoacousie n'ont pas facilité les interrogatoires successifs de cette patiente âgée. Cette observation illustre bien les limites d'un interrogatoire médical, fût-il bien conduit. La recherche d'une étiologie par des examens cliniques, biologiques et d'imagerie successifs pratiqués dans les années qui ont suivi, est restée vaine, sans toutefois orienter vers une cause « psychogène ». Enfin, le caractère exceptionnel de cette complication à long terme des piqûres de frelons asiatiques, n'a pas aidé au diagnostic.

Douleurs neuropathiques et envenimation

Les douleurs neuropathiques répondent à des mécanismes périphériques (douleur de désafférentation) et centraux (douleurs thalamiques ou cordinales), souvent intriqués, au cours desquels les voies nerveuses sont touchées. La faillite des systèmes inhibiteurs de la douleur est responsable d'activités électriques anormales dans les fibres périphériques lésées et à l'envoi de messages douloureux sans cause vérifiable. Il est classiquement admis que ces douleurs n'apparaissent qu'après un certain délai après la lésion nerveuse, pouvant aller jusqu'à plusieurs années.

Dans les deux cas connus, le nôtre et celui du rapport des centres anti-poisons français, la douleur neuropathique semble être apparue dans un délai très bref après l'envenimation. Faut-il y voir un effet particulier des toxines du venin sur les voies nerveuses ?

Il faut supposer, pour expliquer les douleurs neuropathiques secondaires à des piqûres de frelons, que l'envenimation est à l'origine de lésions sur les voies nerveuses, sans pouvoir préciser si l'atteinte est limitée aux voies périphériques, ou si elle comporte une part centrale par diffusion du venin. L'atteinte neuronale par le venin des différentes espèces de frelons est liée à la présence de diverses enzymes comme la hyaluronidase et les phospholipases, qui, par des mécanismes variés, détruisent les cellules. Les douleurs neuropathiques périphériques pourraient être également liées à l'action des toxines présynaptiques (Latrotoxine et Oriento-toxine) qui aboutissent à la destruction du neurone.

Comme pour les manifestations viscérales lors des envenimations massives, l'aire de diffusion dans l'organisme est liée à la quantité de venin injectée, et facilitée par l'injection directe, toujours possible, dans un capillaire sanguin. Les cas de douleurs neuropathiques oculaires après projection de venin dans les yeux évoquent un autre mode de diffusion du venin, probablement moins grave puisque les douleurs s'amendent en quelques semaines, spontanément.

Conclusion

Ce premier cas gériatrique de douleurs du scalp à caractère neuropathique après piqûres multiples de frelons asiatiques, montre l'importance de tracer dans le dossier des patients des épisodes qui peuvent paraître bénins de prime abord. L'interrogatoire du patient reste un moment clef de la démarche diagnostique, avec toutes les limites que nous lui connaissons, les épisodes pathologiques anciens pouvant être oubliés, déformés, surtout en cas de troubles cognitifs. Il reste que les piqûres de frelons asiatiques restent peu nombreuses en France, que leurs conséquences, hors allergie, sont relativement bénignes, à court terme. Notre observation suggère néanmoins que sur le long terme, une surveillance à minima des patients victimes d'envenimation par piqûres multiples n'est peut-être pas inutile.

Références :

- 1 Barbet-Massin M, Salles J-M, Courchamp F. The economic cost of control of the invasive yellow-legged Asian hornet. *NeoBiota* 2020;55: 11-25.
- 2 Liu, Z. et al. : Deciphering the venom transcriptome of killer-wasp *Vespa velutina*. *Sci Rep.* 5, 9454.
- 3 - Tse-Hao Chen, Wan-Ting Liao, Chien-Sheng Chen et al. : An envenoming syndrome from massive *Vespa* stings induced multiple organ failure. *Insects* 2020, 11, 219.
- 4 - Conséquences sanitaires de l'installation du frelon asiatique *Vespa velutina* en France : expérience des Centres Anti-poisons français. Comité de coordination de toxicovigilance, Mars 2009. Rapporteurs De Haro Luc, Blanc-Brisset Ingrid, centre antipoison et de toxicovigilance de Marseille.
- 5 - Tahura S., Hanif M. Acute Kidney Injury in Children Following Multiple Wasp Stings and its Immediate Outcome. *Adv. Clin. Toxicol* 2018, 3.
- 6 - Laborde-Castérot H. et al. : Ocular lesions other than stings following Yellow-Legged Hornet (*Vespa velutina nigrithorax*) projections, as reported to french poison control centers. *JAMA ophthalmology* 2020,
- 7 - De Haro L. et al. : Medical consequences of the Asian black hornet (*Vespa velutina*) invasion in Southwestern France. *Toxicon* 55 (5010) 650-652.
- 8 - Viriot D., Sinno-Tellier S., de Haro L. : Ce frelon asiatique qui fait si peur : quoi de neuf en urgence ? *Toxicol Anal Clin* 2015, 2(27) : S30.

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec cet article.

Les vascularites à ANCA

ANCA-associated vasculitis

Jon IDOATE LACASIA, Gregory PUGNET

Résumé

Les vascularites à ANCA sont des pathologies autoimmunes rares. Il s'agit de maladies ayant un tropisme systémique avec différents systèmes qui vont être atteints. Le diagnostic repose sur les signes cliniques, l'imagerie, la biologie et la détection d'ANCA. L'analyse histologique des biopsies d'organes atteints confirme le diagnostic en montrant une vascularite. Le traitement est basé sur la corticothérapie et l'utilisation d'immunosuppresseurs. Une prise en charge globale est nécessaire.

Mots-clés: vascularite, Anticorps anticytoplasme des polynucléaires, GPA, EGPA, PAM

Abstract

ANCA associated vasculitis are rare autoimmune disease. They are diseases with a systemic tropism with different systems being affected. Diagnosis is based on clinical signs, imaging, biology and ANCA detection. Histological analysis of affected organ biopsies confirms the diagnosis by showing vasculitis. Treatment is based on corticosteroid therapy and the use of immunosuppressors. A global approach is necessary.

Keywords: vasculitis, Antineutrophil cytoplasmic antibodies, GPA EGPA, MPA

J Idoate, G Pugnet
Service de Médecine Interne
CHU Rangueil, Toulouse

Article reçu en octobre et accepté en octobre 2021

Les vascularites associées à ANCA (VAA) sont un groupe de maladies immuno-médiées caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins de petit calibre à l'origine d'un dommage tissulaire.

Elles sont pour la plupart associées à la présentation d'auto-anticorps contre le cytoplasme des neutrophiles (ANCA)(1). Elles sont traditionnellement classifiées selon des critères clinico-histologiques en trois catégories : granulomatose avec polyangéite (GPA), polyangéite microscopique (PAM) et granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (2).

Il s'agit de maladies rares, dont l'incidence varie entre 0,4-11,9 cas par million d'habitants pour la GPA à 0,5 – 24 cas par million d'habitants pour la GEPA (1). Elles sont à l'origine de tableaux cliniques très divers et potentiellement graves. Malgré l'apparition de traitements immunosuppresseurs efficaces, la morbi-mortalité des VAA reste élevée (3). Une des principales causes de mortalité chez les patients atteints de VAA sont les accidents cardiovasculaires, qui sont surreprésentés par rapport à la population générale (4).

La physiopathologie du risque cardiovasculaire accru dans les VAA reste à ce jour mal comprise, rendant sa prise en charge difficile.

Généralités sur les vascularites associées aux ANCA

Définition et classification

Le terme vascularite désigne un groupe de maladies dont la caractéristique commune est l'inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (2). Nous distinguons deux catégories principales selon son étiologie : infectieuses et non infectieuses. Les vascularites non infectieuses englobent des entités nosologiques très diverses, traditionnellement définies selon les critères de la Chappel Hill Consensus Conference dont la dernière actualisation date de 2012. Parmi les cri-

tères employés pour la distinction des différentes vascularites non infectieuses nous retrouvons la taille des vaisseaux atteints, la présence ou absence de dépôts d'immunoglobulines sur la paroi des vaisseaux à l'analyse anatomo-pathologique et des éléments clinico-biologiques.

Les vascularites associées aux ANCA (VAA) sont des vascularites non infectieuses caractérisées par l'inflammation et la nécrose de la paroi des vaisseaux de petit et moyen calibre, l'absence voire une très faible quantité de dépôts d'immunoglobulines sur la paroi vasculaire à l'analyse anatomo-pathologique et la présence fréquente mais non obligatoire d'anticorps dirigés contre les granulocytes cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles ou ANCA.

La physiopathologie des VAA reste à ce jour mal comprise. Néanmoins, les données cliniques ainsi que les études in vitro et in vivo dont nous disposons dans l'actualité soutiennent l'hypothèse d'un rôle important des ANCA dans la constitution des VAA (9).

Nous retrouvons deux sous-types d'ANCA dont l'intérêt clinique a été jusqu'à présent établi : l'anti-protéinase 3 (anti-PR3) et l'anti-myéloperoxydase (anti-MPO).

Le consensus scientifique actuel distingue trois formes de VAA selon ses caractéristiques clinico-histologiques (2):

- Granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement appelée Granulomatose de Wegener) : caractérisée cliniquement par une atteinte prédominante au niveau ORL, pulmonaire et rénale et, histologiquement, par une inflammation granulomateuse. Il existe une association avec les ANCA de type anti-PR3 (60 % des formes localisées, 85 % des formes systémiques).
- Polyangéite microscopique (PAM): caractérisée cliniquement par une atteinte prédominante au niveau rénal et pulmonaire et, histologiquement, par une inflammation centrée sur les vaisseaux sanguins non granulomateuse. Il existe une association avec les ANCA de type anti-MPO (60 % des PAM).
- Granulomateuse éosinophile avec polyangéite (GPEA : anciennement appelée maladie de Churg et Strauss) : caractérisée par une hyperéosinophilie sanguine, un asthme tardif souvent corticodépendant et souvent une atteinte vasculaire de l'appareil respiratoire et, histologiquement, une inflammation granulomateuse. Les ANCA sont positifs chez

40% des patients avec une prédominance des anti-MPO.

Epidémiologie

Les VAA sont des maladies rares, avec une prévalence estimée à 48-184 cas par million d'habitants. La prévalence présente une tendance à la hausse depuis une vingtaine d'années, avec certains rapports la situant jusqu'à 300-421 cas par million d'habitants, possiblement du fait d'une amélioration de la survie ainsi qu'une meilleure identification des cas (1,10). La distribution des cas n'est pas uniforme : la prévalence de GPA est estimée à 2.3-146 cas par million d'habitants tandis qu'elle est estimée à 9-94 cas par million d'habitants pour la PAM et à 2-22.3 pour la GEPA.

Il existe une plus forte prévalence de GPA chez les populations à ascendance européenne tandis que la PAM est plus prévalente en Asie (Chine et Japon). Un gradient nord-sud avec diminution de l'incidence vers l'équateur a été décrit pour la GPA (1).

Clinique (Tableau 1)

Le tableau clinique des VAA varie de façon très importante d'un patient à l'autre. Les vascularites à ANCA sont des maladies systémiques et peuvent ainsi toucher divers organes. Selon les patients: un ou plusieurs organes peuvent être atteints (1).

Des signes généraux sont fréquents, avec une asthénie fréquente, un amaigrissement dans 2/3 des cas. Une perte d'appétit est fréquente (anorexie). Une fièvre est retrouvée dans 1/3 à 2/3 des cas.

Atteinte Cutanéomuqueuse

L'atteinte est fréquente et représente 40 à 60% des cas, sous la forme d'un purpura, d'urticaire, de nodule de 0,5 à 3 cm indolores, d'ulcérations, de livedo.

Atteinte articulaire/musculaire

Elle est fréquente (1/2 à 2/3). Les patients décrivent des polyarthralgies, principalement les genoux, chevilles poignets et coudes. Elles sont souvent migratrices dans l'EGPA. Des myalgies, spontanées ou provoquées par la palpation, voire intenses et diffuses (PAN) sont observées.

L'atteinte pulmonaire

On peut voir une toux sèche, une dyspnée, douleur thoracique parfois une hémoptysie. Dans l'EGP, c'est un asthme apparaissant 8 ans avant la vascularite, tardif (vers 30 ans), souvent sévère et corticodépendant.

Les signes radiologiques peuvent être des nodules, excavés

Figure 1: Nodule excavé de GPA



1 fois sur 2, avec une coque épaisse, dont la taille varie de 0,5 à 10 cm (exclusivement GPA) (**Figure 1**). Des infiltrats sont observés dans la GPA et la EGPA. Des hémorragies alvéolaires peuvent également être observées (1/3 PAM, GPA). Des épanchements pleuraux sont présents dans 20% des cas.

L'atteinte ORL

Elle est surtout observée dans la GPA, dont elle est la manifestation la plus précoce dans 70% des cas. Il s'agit d'une obstruction chronique, une rhinorrhée avec des croûtes épaisses, parfois des ulcérations nasales.

Une perforation septale est possible avec ensellure acquise.

Les sinus sont principalement atteints 85% des cas, en particulier les maxillaires ou sous forme d'une pansinusite. Le TDM des sinus en permet facilement l'évaluation. Une biopsie nasale ou du sinus peut être réalisée.

Une otite moyenne peut se voir dans 25 à 44% des cas. L'atteinte laryngée est plus rare.

L'atteinte neurologique

Des atteintes du système périphérique sont retrouvées dans la moitié à 2/3 des cas, parfois inaugurales.

Elle s'exprime sous la forme d'une multinévrite : une atteinte du sciatique poplitée externe (65% des EGPA), du nerf radial, du nerf cubital. Un déficit moteur et une hypo ou hyperesthésie sont notées. L'atteinte évolue par poussées. Les troubles de la sensibilité régressent plus difficilement.

L'atteinte du système nerveux central est rare. Une épilepsie, un déficit moteur avec des signes de vascularite à l'IRM sont possibles.

L'atteinte rénale

Elle est fréquente dans la GPA, la PAM mais rarement dans l'EGPA. Il s'agit d'une glomérulonéphrite rapidement progressive 1 fois sur 2. On note une protéinurie, une hématurie, une HTA et une élévation de la créatininémie.

Des infarctus rénaux et des micro-anévrysmes s'observent dans la PAN.

Pour l'exploration de l'atteinte rénale c'est la biopsie rénale qui va permettre de retrouver les lésions glomérulaires et va également guider le pronostic rénal. Elle est contre-indiquée dans la PAN.

L'atteinte cardiaque sous la forme d'une myocardite s'observe dans 15% des cas, plus rarement d'une péricardite. Une insuffisance cardiaque est possible. De même des troubles du rythme ou de la conduction peuvent s'observer.

Les atteintes digestives

Elles sont fréquentes, présentes dans un tiers des cas, rarement symptomatiques dans la GPA. On peut observer des douleurs abdominales, des hémorragies, des ulcérations, conduisant parfois à des perforations de l'intestin grêle. Le TDM et l'endoscopie permettent d'en apprécier la présence.



Figure 2: Pseudotumeur orbitaire de GPA

Les atteintes uro-génitales

Il s'agit principalement d'une orchite. Elle est rarement inaugurale, et habituellement unilatérale. Des sténoses urétérales sont également possibles, principalement dans la GPA.

L'atteinte oculaire

Tous les segments de l'oeil peuvent être touchés. On peut voir des conjonctivites, des épisclérites, des sclérites ; plus rarement des vascularites rétinienne. Des inflammations orbitaires peuvent se présenter par une exophtalmie (**Figure 2**).

Traitement

La prise en charge thérapeutique de GPA et PAM peut être divisée en traitement d'induction de la rémission ou d'attaque et traitement de maintien dès la rémission ou d'entre-

tien (11,12).

Le traitement d'induction utilise des glucocorticoïdes par voie systémique, orale ou intraveineuse, en décroissance rapide (13), associés à un deuxième agent immunosuppresseur. Le choix de l'immunosuppresseur dépend de la sévérité de la maladie initiale et des caractéristiques du patient comme son âge, antécédents et désir reproductif.

L'utilisation du cyclophosphamide, par voie orale ou intraveineuse, associée aux corticoïdes, a démontré son efficacité pour induire la rémission des VAA et améliorer la survie globale (14,15).

Le rituximab a fait preuve de sa non infériorité par rapport au cyclophosphamide (16) et est même recommandé en première intention par certains auteurs du fait d'un profil de toxicité moins sévère que le cyclophosphamide (11). Néan-

	GPA	PAM	EGPA
PR3/C-ANCA	80-90	10-20	10-30
MPO/P-ANCA	10-15	70-80	40-60
ANCA négatifs	5	10-20	10-50
Peau	40	40	50
rein	80	90	40
Poumon	90	50	70
ORL	90	30	50
Neurologique	50	30	70
Gastrointestinal	30-50	30-50	30-50
Musculotendineux	60	60	50
Oculaire	30	20	10

Tableau 1: Profil immunologique et clinique des vascularites à ANCA (%)

moins, son statut vis-à-vis des formes très graves (hémorragie alvéolaire nécessitant ventilation mécanique et insuffisance rénale sévère avec créatininémie > 4 mg/dL) reste discuté, ces patients ayant été exclus de l'étude.

L'administration conjointe de rituximab et cyclophosphamide a été également évaluée montrant des résultats satisfaisants quant à la rémission des atteintes vasculaires rénales, mais son utilisation reste discutée et ne fait pas l'objet d'un consensus (17).

Concernant les échanges plasmatiques, leur utilisation est déconseillée dans la plupart des cas et n'est recommandée qu'en cas de double positivité ANCA et anticorps anti membrane basale glomérulaire, devant un fort risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale (13,18) et, selon certains groupes d'experts, en cas d'hémorragie alvéolaire sévère (12).

Le méthotrexate et le mycophénolate mofétil peuvent être utilisés en association avec des glucocorticoïdes en traitement d'induction pour les formes non sévères sans risque vital ni d'organe (19,12).

Finalement, des données récentes suggèrent l'intérêt de l'Avacopan dans le traitement d'induction des formes rénales permettant une diminution rapide de la posologie de glucocorticoïdes et ses effets indésirables (20).

Le choix du traitement d'entretien dépend également de la présentation clinique initiale et la réponse au traitement d'induction employé (11,12). Globalement, nous retenons l'intérêt du rituximab en perfusions périodiques (tous les 4 à 6 mois) suivi de l'Azathioprine (21), du Methotrexate (22) et du Mycophénolate mofétil (23).

Concernant la GEPA, la rémission est obtenue dans la majorité des cas avec l'utilisation de corticoïdes seuls (24). En cas d'atteinte sévère avec risque de dommage tissulaire ou vital des immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide, l'azathioprine et le méthotrexate peuvent être utilisés (19,25). Le traitement d'entretien utilise des corticoïdes à faible dose et, si nécessaire, l'azathioprine et le méthotrexate. Le Rituximab peut être utilisé dans des cas réfractaires au traitement habituel. Pour finir, des études ont montré l'efficacité du Mépolizumab dans certaines formes de la maladie (26). L'asthme doit être traité de façon indépendante selon les recommandations actuelles de la SFP.

Pronostic

Avant la découverte des traitements immunosuppresseurs actuels, l'évolution naturelle de la maladie était sombre avec une mortalité de 80% à un an. Le pronostic a été nettement amélioré par l'introduction du cyclophosphamide et secondairement des autres traitements mentionnés ci-dessus, avec actuellement environ 90% des patients arrivant à une rémission après un premier épisode de VAA27. Néanmoins, la morbi-mortalité des patients atteints de VAA reste élevée par rapport à la population générale (3,28).

On utilise le score pronostique Five Factor Score (FFS). Les items ayant un impact négatif sur la survie sont :

- Âge >65 ans
- Créatininémie >150 µmol/L
- Cardiomyopathie spécifique
- Atteinte digestive grave
- L'absence d'atteinte ORL (uniquement pour la GPA et la GEPA)

Concernant la mortalité, nous distinguons en terme général la mortalité précoce et la mortalité tardive selon si le décès se produit avant ou après la première année du diagnostic de la maladie. La mortalité précoce est dominée par les infections et l'activité de la vascularite (29), tandis que la mortalité tardive retrouve en premier lieu les accidents cardiovasculaires suivis des néoplasies et des infections (30).

Références

1. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primer* 2020;6(1):71.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11.
3. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):1004-1010.
4. Mourguet M, Chauveau D, Faguer S, et al. Increased ischemic stroke, acute coronary artery disease and mortality in patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Autoimmun* 2019;96:134-141.
5. Mahr A, Katsahian S, Varet H, et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):1003-1010.
6. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3452-3462.
7. Oristrell J, Loureiro-Amigo J, Solans R, et al. Relapse rate and renal prognosis in ANCA-associated vasculitis according to long-term ANCA patterns. *Clin Exp Immunol* 2021;203(2):209-218.
8. Néel A, Espitia-Thibault A, Arrigoni PP, et al. Bronchiectasis is highly prevalent in anti-MPO ANCA-associated vasculitis and is associated with a distinct disease presentation. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(1):70-76.
9. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(8):463-473.

10. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30 Suppl 1:i14-22.
11. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(8):1366-1383.
12. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-1594.
13. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382(7):622-631.
14. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(1):33-39.
15. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(10):670-680.
16. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-232.
17. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211-220.
18. Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A, et al. Efficacy of Rituximab and Plasma Exchange in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Severe Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(11):2688-2704.
19. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2461-2469.
20. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(9):2756-2767.
21. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371(19):1771-1780.
22. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003;114(6):463-469.
23. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(21):2381-2388.
24. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58(2):586-594.
25. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015;26(7):545-553.
26. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376(20):1921-1932.
27. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98(1):76-85.
28. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med* 1996;101(2):129-134.
29. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1036-1043.
30. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):488-494.
31. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367(3):214-223.
32. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1166-1169.

Progresser en Imagerie

Homme 69 ans

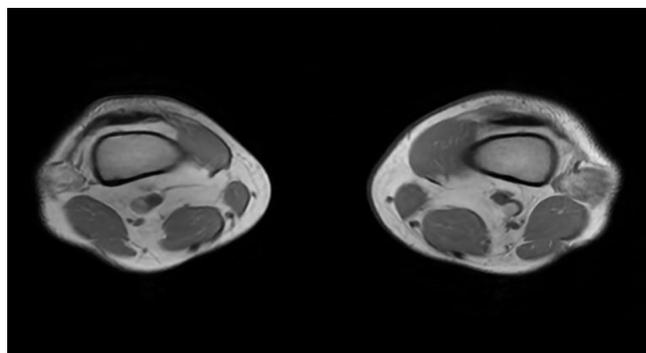
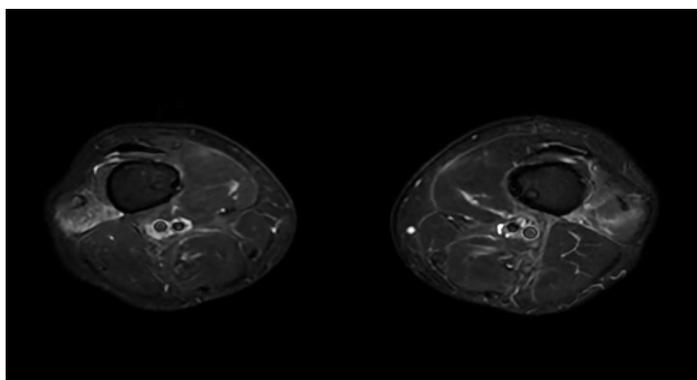
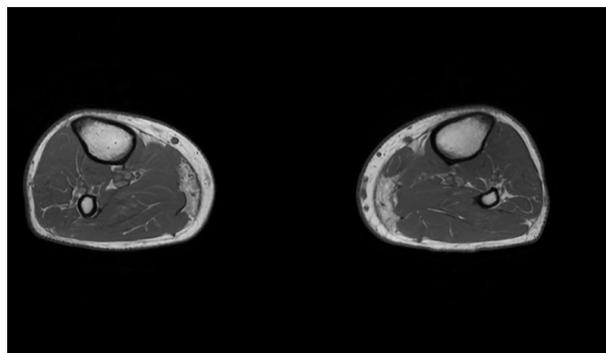
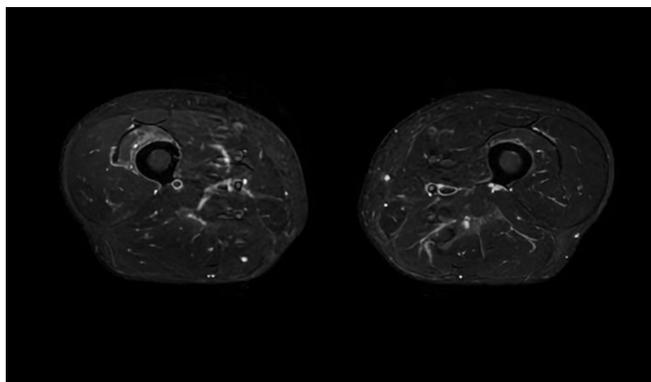
Notion de pseudopolyarthrite rhizomélique ancienne mal étiquetée au début

Consulte pour faiblesse musculaire du membre supérieur droit avec anomalies de signal des fléchisseurs des doigts à l'IRM

Déficit distal du membre supérieur droit

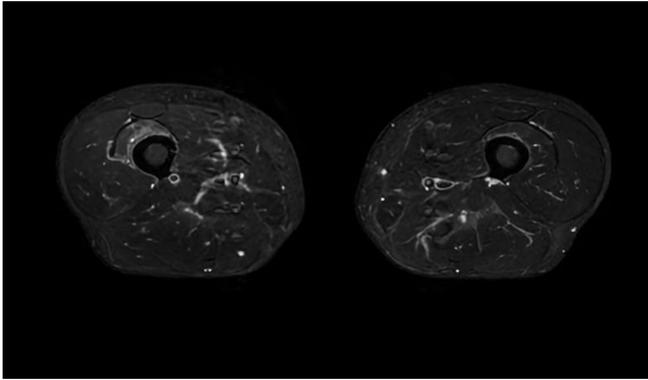
Déficit modéré des membres inférieurs asymétrique

CPK modérément augmentées à 570 UI

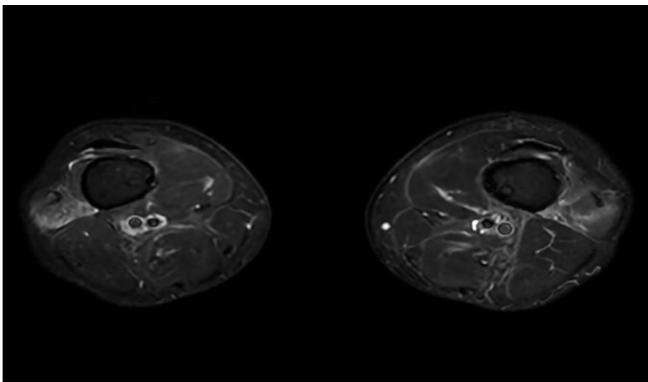


Dr de Maupeou François
Service de Radiologie
Clinique Saint Exupery

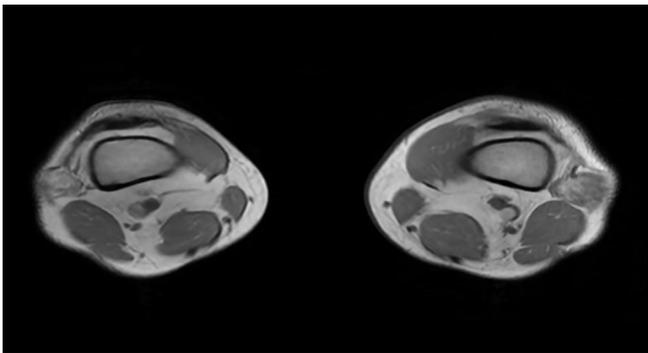
Quel est votre diagnostic ?



Oedème du vaste intermédiaire à droite



Oedème du vaste latéral droit avec involution graisseuse bilatérale (en T1)



Involution graisseuse des 2 gastrocnémiens médiaux

Il s'agit d'une **myosite à inclusions**.

Discussion

La myosite à inclusions (IBM) est une pathologie musculaire rare. Elle est plus fréquente chez la femme (2 à 3 pour 1).

L'IBM apparaît au début de la soixantaine après l'âge de 50 ans en général. Les premiers signes dans la forme périphérique sont une faiblesse, voire une atrophie des quadriceps ou des fléchisseurs des doigts, entraînant des difficultés à se lever d'une chaise ou du sol, à monter des escaliers, à saisir, soulever et utiliser des outils, et provoquant ainsi des chutes.

Par rapport aux autres myopathies inflammatoires idiopathiques, qui prédominent en proximal et sont symétriques, elle se caractérise par une atteinte musculaire distale et asymétrique, une amyotrophie et l'absence de manifestations extramusculaires. Le muscle fléchisseur profond des doigts et le muscle long fléchisseur du pouce sont plus sévèrement touchés que les muscles extenseurs de l'avant-bras, surtout au cours des stades précoces de la maladie. Lorsqu'elle progresse, la maladie atteint les autres groupes musculaires, tels que les fléchisseurs du coude, de la hanche, du genou ou du cou, et les dorsi-fléchisseurs de la cheville, conduisant à un pied tombant. Les patients présentent fréquemment une légère faiblesse des muscles faciaux, à l'exception des muscles extra-oculaires. Chez environ 2/3 des patients, une dysphagie, quelquefois sévère, peut survenir aux stades avancés de la maladie.

Le diagnostic repose sur l'examen physique (notamment la détection d'une faiblesse des fléchisseurs des doigts), l'âge de la présentation et la durée des symptômes supérieure à six mois. La biopsie musculaire permet de visualiser les infiltrats inflammatoires et des signes dégénératifs (vacuoles cerclées (inclusions)). Les CPK ne sont que peu élevées. L'électromyographie permet de confirmer uniquement l'origine myopathique de la faiblesse ou une atrophie. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de mettre en évidence les changements caractéristiques de l'atteinte musculaire.

Il n'existe pas de traitement curatif et les patients ne répondent pas aux thérapies immunosuppressives ou aux immunoglobulines intraveineuses.

Les patients présentent une perte progressive et continue de la force musculaire. Ainsi après cinq ans, la plupart des patients nécessitent une aide pour marcher, et après dix ans, un fauteuil roulant.

À l'IRM musculaire, les IBM ont pour caractéristique princi-

pale une infiltration graisseuse, aussi bien en proximal qu'en distal. L'atrophie musculaire est également un signe important des IBM (92% ont au moins un muscle atrophié). Le fascia entre le vastus lateralis et le vastus intermedialis qui prend un aspect festonné lorsque les deux muscles contigus s'atrophient est appelé le signe du drapeau (noté chez 85 % des patients). Ce signe est plus fréquent dans les IBM que dans les polymyosites.

L'infiltration graisseuse visible sur la séquence T1 est l'élément le plus fréquemment retenu pour les IBM et de façon isolée (sans inflammation) dans certains cas.

Les autres éléments évocateurs d'IBM sont la coexistence fréquente des trois types de lésions : atrophie, infiltration graisseuse, inflammation.

Dans les IBM, les lésions sont localisées préférentiellement dans le groupe quadricipital tant pour l'infiltration graisseuse que pour l'atrophie.

De nombreux auteurs décrivent une atteinte élective de certains muscles et particulièrement du quadriceps, avec cependant un respect relatif du rectus femoris. Les adducteurs sont parfois touchés alors que les muscles de la loge postérieure sont souvent respectés.

Dans la région du mollet, le gastrocnemius medial est le plus souvent affecté et plus rarement le chef latéral du gastrocnemius et le solaire. Aux membres supérieurs, le muscle le plus fréquemment atteint est le flexor digitarum profundus, alors que les autres muscles du membre supérieur sont affectés de façon plus sporadique et tardive.

Dans les IBM, le caractère asymétrique de l'atteinte est souvent souligné. L'atteinte asymétrique entre les deux cuisses, une prédominance distale des lésions, l'atteinte préférentielle du groupe antérieur et des lésions disséminées au sein du muscle constituaient les principales caractéristiques retrouvées dans l'étude de Dion.

Références

Benveniste O. La myosite à inclusions. Rev Med Interne 2014;35(7):472-9.

Dion E, Cherin P, Payan C, Fournet JC, Papo T, Maisonobe T, Auberton E, Chosidow O, Godeau P, Piette JC, Herson S, Grenier P. Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusion body myositis and polymyositis. J Rheumatol 2002;29:1897-906.

Dion E, Chérin P. Apport de l'IRM musculaire dans les myopathies inflammatoires. Use of muscular MRI in inflammatory myopathies]. Rev Med Interne 2004;25(6):435-41.



Camille ASTUDILLO **"Le souvenir transmis"**
Peinture à l'acrylique et huile
Beaux-Arts de Montpellier 3eme Année (2022)

Le syndrome de tachycardie posturale ou PoTS

Postural orthostatic tachycardia syndrome

Leonardo ASTUDILLO, Anne LAURE, Vicent FABRY, Gregory PUGNET, Anne PAVY-LE TRAON

Résumé

Le syndrome de tachycardie posturale (PoTS) est un syndrome multifactoriel défini par une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 30 bpm, dans les 10 premières minutes après la mise en station debout sur un tilt-test et l'absence d'hypotension orthostatique. Il s'associe à des symptômes d'hypoperfusion cérébrale et une hyper-réactivité sympathique s'accroissant à l'orthostatisme et s'améliorant en décubitus. Les patients ont une asthénie intense avec une répercussion importante sur la qualité de vie. Ce syndrome correspond à différents mécanismes physiopathologiques. Il peut s'associer à la maladie d'Ehlers-Danlos et à certaines maladies auto-immunes. Le traitement est basé sur des mesures non-pharmacologiques associé à un traitement par des bêtabloquants, la fludrocortisone ou la midodrine.

Mots clés : PoTS, syndrome de tachycardie posturale, intolérance orthostatisme, dysautonomie.

Abstract

Postural Tachycardia Syndrome (PoTS) is a multifactorial syndrome defined by an increase in heart rate ≥ 30 bpm, within 10 minutes of standing (or during a head up tilt test to at least 60°), in absence of orthostatic hypotension. It is associated with symptoms of cerebral hypoperfusion that are worse when upright and improve in supine position. Patients have a intense fatigue with a high incidence on quality of life. This syndrome can be explained by many pathophysiological mechanisms. It can be associated with Ehlers-Danlos disease and some autoimmune disorders. The treatment is based on non pharmacologic measures and treatment with propranolol, fludrocortisone or midodrine.

Keywords : PoTS, postural tachycardia syndrome, orthostatic intolerance, dysautonomia

L Astudillo (1,2,6), A Laure (5), V Fabry (4), G Pugnet (3), A Pavy-Le Traon (4,6)

1 Service de Médecine Interne, clinique Saint Exupéry

2 INSERM UMR1037

3 Service de Médecine Interne CHU Rangueil

4 Service de Neurologie

5 Société de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse

6 INSERM UMR1048

Article reçu en octobre 2021, accepté en octobre 2021

Le syndrome de tachycardie posturale orthostatique ou PoTS est une entité décrite de manière récente, peu connue des cardiologues, des neurologues et des internistes. Ce sont précisément ces médecins qui sont amenés à voir ces patients, souvent les uns après les autres, et parfois sans en faire le diagnostic.

La première description de ce syndrome a été réalisée par Jacob Mendes Da Costa en 1871 qui appela ce syndrome « irritable heart syndrome » (1). Ce terme a été repris par Sir Thomas Lewis, qui le décrit plus précisément en 1918 (2). Le terme de syndrome de tachycardie posturale a été employé pour la première fois par Rosen et Cryer en 1982, et fut renommé ensuite « Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome » (POTS) en 1993 par Schondorf et Low (3,4). Plus récemment, le terme « orthostatique » est considéré comme superflu et l'acronyme s'écrit PoTS, pour Postural Tachycardia Syndrome (5).

L'objectif de cet article est de décrire les caractéristiques de ce syndrome, sa physiopathologie ainsi que les stratégies thérapeutiques.

Épidémiologie

Le PoTS est plus fréquent chez la femme avec un ratio de 4,5/1. Le plus souvent, il apparaît entre 15 et 25 ans mais peut survenir entre 15 et 50 ans (6). Dans plus de 35% à 50% des cas, on retrouve un épisode viral récent et dans 12,5% des cas, une histoire familiale de plaintes similaires (7,8). Dans 9,5% des cas, les patients rapportent ce syndrome après une chirurgie (7). La prévalence de ce syndrome est inconnue en France, elle est estimée à 170 cas pour 100000 personnes dans une étude canadienne (9). La plupart des patients présentent des symptômes pendant des années avant le diagnostic, en moyenne 4,1 ans (7). Une histoire ancienne d'intolérance à l'orthostatisme ou de syncope avant la persistance des symptômes est fréquente (41,5% des patients) (7).

Le mode de début du syndrome, dans la plus grande série, peut être aigu (<1 mois) chez 12.5% des patients, subaigu (1-3 mois) chez 13.8% des patients, insidieux (>3 mois) chez 5.9% mais dans 67.8% des cas, le mode de début n'est pas connu (7).

Les critères diagnostiques

Le syndrome de tachycardie posturale orthostatique (PoTS) est l'une des manifestations les plus fréquentes de l'intolérance à l'orthostatisme. Il présente 2 composantes clés : des symptômes d'intolérance à l'orthostatisme évoluant depuis au moins 6 mois et une tachycardie posturale excessive. Les critères diagnostiques actuels chez l'adulte sont une augmentation de la fréquence cardiaque de plus de 30 battements par minute, dans les 10 premières minutes après la mise en station debout ou sur un tilt-test et l'absence d'hypotension orthostatique. Même si le diagnostic peut être fait à la consultation uniquement sur la prise de pression artérielle et la fréquence cardiaque couché/debout (le stress ou le fait de parler pendant la prise tensionnelle peut donner des faux-positifs), la confirmation nous semble indispensable, soit au tilt test soit à un nouveau stand test mais dans des conditions contrôlées (10 mn couché puis 5 à 10 mn debout immobile et sans sollicitations extérieures). La fréquence cardiaque est le plus souvent supérieure ou égale à 120/min (10). Chez le sujet jeune, âgé de 12 à 19 ans, une augmentation d'au moins 40 battements par minute est nécessaire pour le diagnostic de PoTS (11). Cependant, ces critères peuvent parfois ne pas être applicables chez les patients avec des fréquences cardiaques basses. La tachycardie orthostatique doit également apparaître en absence d'alitement prolongé ou de traitements modifiant la régulation autonome comme les vasodilatateurs, les diurétiques, les antidépresseurs, les anxiolytiques, ou de maladies pouvant produire une tachycardie comme la déshydratation, l'anémie ou l'hyperthyroïdie.

Le PoTS peut s'accompagner de divers symptômes et signes d'hypoperfusion cérébrale et d'hyperréactivité sympathique liés à l'orthostatisme et soulagés par le décubitus. Les symptômes d'hypoperfusion cérébrale incluent les vertiges, la vision trouble, des difficultés cognitives et une faiblesse générale, tandis que les symptômes d'hyperréactivité sympathique incluent palpitations, douleurs thoraciques et tremblements.

Le terme d'intolérance à l'orthostatisme est utilisé pour décrire les patients ayant des symptômes à l'orthostatisme mais ne répondant pas aux critères de PoTS (12).

Comme dans tous les types d'intolérance à l'orthostatisme, les facteurs d'exacerbation typiques sont l'exposition à la chaleur, l'activité physique, des repas lourds, le décubitus prolongé, les menstruations, et des médicaments comme les diurétiques ou les vasodilatateurs.

Physiopathologie

Dans des conditions physiologiques, l'orthostatisme mobilise environ 300 à 800 ml de sang du thorax vers l'abdomen, le pelvis et les membres inférieurs. Un deuxième mouvement apparaît du volume plasmatique (10% à 25%) des vaisseaux vers les tissus interstitiels, qui diminue le retour vers le cœur, résultant dans une diminution transitoire de la pression artérielle et une diminution du débit cardiaque. Les barorecepteurs artériels (sinus carotidiens et arc aortique) et les mécanorecepteurs cardiopulmonaires détectent une réduction de la pression pulsée et du volume d'éjection systolique. En cas de diminution de la PSA la stimulation des barorecepteurs va conduire à une décroissance du tonus parasympathique (réduction du tonus vagal allant au cœur avec accélération de la fréquence cardiaque) et à une augmentation de l'activation sympathique résultant dans une augmentation de la fréquence cardiaque et une vasoconstriction systémique (vasoconstriction artériolaire et veineuse périphérique) contrecarrant l'initiale diminution de la pression artérielle. L'effet hémodynamique est une augmentation de la fréquence cardiaque de 10 à 20 bpm et une augmentation négligeable de la pression artérielle systolique et d'environ 5 mm de Hg de la pression diastolique. La dysrégulation orthostatique apparaît quand ces mécanismes de régulation n'opèrent plus de façon normale, et est alors responsable soit d'une hypotension orthostatique, soit d'un PoTS (13).

Il existe différents sous-types de PoTS basés sur des mécanismes physiopathologiques différents. Sur la base de tests du système nerveux autonome (SNA) et du niveau de noradrénaline, on peut distinguer les PoTS neuropathique et hyperadrénergique.

Dans le PoTS neuropathique, les petites fibres nerveuses peuvent être impliquées (14). En effet, une étude récente suggère une dénervation sympathique et montre chez 84 patients, une diminution des petites fibres intraépidermiques dans des biopsies cutanées chez 45% des patients. Dans le PoTS hyperadrénergique, 30 à 60% des patients atteints de PoTS présentent une augmentation de la charge sympathique centrale reflétée par une augmentation du niveau de NA plasmatique à plus de 600 pg/ml ; une fluctua-

tion de la pression sanguine ou une réponse hypertensive pendant le tilt-test et des épisodes de tachycardie, hypertension et hyperhidrose. Les épisodes peuvent être produits par le stress à l'orthostatisme mais également les stimuli émotionnels et l'activité physique (18).

Une origine auto-immune a été suggérée du fait de la fréquence des infections virales précédant le PoTS et également du fait de la présence d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine ganglionnaire présents chez 14% des PoTS (19).

Concernant la dérégulation de la volémie, de nombreux patients ayant un PoTS ont un faible volume plasmatique, volume des globules rouges et volume sanguin total, en utilisant différentes techniques. Une étude montre chez 28.9% des patients, un état d'hypovolémique (7).

Le déconditionnement physique serait un facteur important dans le développement des symptômes à l'orthostatisme (24). L'alitement et le déconditionnement décroissent aussi le gain du réflexe barorécepteur vasoconstricteur, et

le réflexe vestibulo-sympathique pourrait également prédisposer à l'intolérance à l'orthostatisme sans que cela soit la cause primitive (25).

Divers autres mécanismes pourraient être impliqués comme un déficit en Norépinéphrine transporteur, une activation des cellules mastocytaires, un déficit en granules de stockage denses plaquettaires.

Les signes cliniques

Les symptômes associés au POTS ont été évalués dans une grande série de 152 patients (7). Les symptômes à l'orthostatisme sont polymorphes comme l'incapacité à rester debout de manière prolongée, des étourdissements, des vertiges, des lipothymies, une sensation de faiblesse, des palpitations, des tremblements, un souffle court, des douleurs thoraciques, une perte de sudation ou au contraire une hyperhidrose (**Tableau 1**)

Les symptômes non liés à l'orthostatisme sont principalement des signes digestifs : ballonnements, nausées, vomis-

Tableau 1

Les symptômes associés au POTS (152 patients) d'après Thieben et al.

Signes orthostatiques (en %)	
- Vertiges	77.6
- Lipothymie	60.5
- Faiblesse	50
- Palpitations	75
- Tremulations, tremblements	37.5
- Souffle court, dyspnée	27.6
- Douleur thoracique	24.3
- Perte de sudation	5.3
- Hyperhidrose	9.2
Signes non orthostatiques	
- Ballonnement	23.7
- Nausée	38.8
- Vomissement	8.6
- Douleur abdominale	15.1
- Constipation	15.1
- Diarrhée	17.8
- Troubles vésicaux	9.2
- Dysfonction pupillaire	3.3
Signes Généraux	
- Fatigue	48
- trouble du sommeil	31.6
- Migraine	27.6
- douleurs myofasciales	15.8
- douleur neuropathique	2

sements, douleur abdominale, constipation, diarrhée et également des troubles vésicaux et une dysfonction pupillaire. D'autres signes sont très fréquents : asthénie, troubles du sommeil, migraine, d'autres moins fréquents, comme des douleurs myofasciales ou des douleurs neuropathiques (7).

Dans environ 50% des cas, les patients présentent une acrocyanose rouge-bleu foncé des membres inférieurs du pied jusqu'aux genoux, froid au toucher apparaissant à l'orthostatisme.

Certains facteurs peuvent déclencher ou aggraver les symptômes de PoTS comme l'horaire : le matin, et plus spécifiquement lors du lever ; la rapidité du changement de position, une température élevée (temps chaud, bain chaud), la prise de repas, la consommation d'alcool, l'exercice physique, les menstruations, la déshydratation, le déconditionnement à l'effort ou le repos prolongé ou encore des médicaments induisant une vasodilatation (5,29).

Les patients les plus atteints sont incapables d'aller travailler, d'aller à l'école, de participer à des activités récréatives, avec par conséquent une dégradation importante de la qualité de vie pouvant être responsable de signes d'anxiété et de dépression.

Douleur abdominale et dysmotilité

Un certain nombre de patients atteints de PoTS décrivent des symptômes viscéraux attribués au tractus digestif haut ou bas, à la vessie et aux autres organes. Dans une large série de patients atteints de PoTS, les nausées étaient présentes pour 39%, les ballonnements dans 24%, la diarrhée dans 18%, la constipation dans 15%, une douleur abdominale dans 15% et des symptômes urinaires dans 9% des cas (7). Ces symptômes sont similaires à ceux reportés par des patients avec des troubles fonctionnels intestinaux comme la dyspepsie, les troubles de la vidange gastrique, le syndrome du côlon irritable, et la cystite interstitielle par exemple (30,31). La physiopathologie sous-jacente de ces symptômes comprend l'inflammation des muqueuses, l'hypersensibilité viscérale, la dysfonction secondaire viscéro-motrice et dans la plupart des cas, une amplification comportementale.

Bien que ces symptômes soient plus fréquemment reportés chez des patients présentant un PoTS neuropathique, ils ne doivent pas être considérés comme la manifestation d'un système nerveux autonome sous-jacent défectueux (dysautonomie) parce que ce sont des symptômes de sensibilité

viscérale médiés par des afférences viscérales et non dues à l'implication primaire du système nerveux digestif ou aux afférences parasympathiques ou sympathiques via les nerfs vague, pelvien ou splanchnique (18).

Pathologies associées (Tableau 2)

De nombreux patients présentant un PoTS présentent des symptômes chroniques qui ne peuvent mécaniquement pas être expliqués par l'intolérance à l'orthostatisme ou la tachycardie. Certains de ces symptômes sont présents aussi chez des patients ne présentant pas d'intolérance à l'orthostatisme ; dans ces cas-là, la tachycardie posturale excessive est secondaire à l'hypovolémie, un alitement prolongé, un déconditionnement à l'effort et l'anxiété, dans des proportions variées.

• Syndrome d'Ehlers-Danlos

Une des pathologies les plus fréquemment associées au PoTS est la maladie d'Ehlers Danlos de type III (hyperlaxité articulaire, cutanée et des tissus sous-cutanés, cicatrices papyracées et prolapsus de la valve mitrale) (32).

L'hypermobilité articulaire, caractéristique du syndrome d'Ehlers-Danlos de type III, est associée à des variations de séquence de la tenascine X, a été fréquemment associée au PoTS (33).

• Maladies autoimmunes

De nombreuses maladies autoimmunes sont rapportées en association au PoTS. En effet, dans des grandes séries de patients, on note la présence d'anticorps antinucléaires, une thyroïdite d'Hashimoto, un lupus systémique, une polyarthrite rhumatoïde, Gougerot-Sjögren, une maladie coeliaque, une syndrome des antiphospholipides, un déficit immunitaire commun variable, une myasthenie et une sclérose en plaques (34).

• Syndrome de fatigue chronique

Les patients ayant un POTS se plaignent de fatigue, de sommeil non réparateur et de tendance à l'endormissement dans la journée et ont des indices augmentés de troubles du sommeil, de fatigue et des indices diminués de qualité de vie en comparaison avec des sujets sains, proche de ceux observés dans l'insuffisance cardiaque (35,36). Dans une cohorte australienne de 306 patients, l'association syndrome de fatigue chronique et PoTS a été observée pour 11% des patients. Ces patients étaient significativement plus jeunes, présentaient une durée d'évolution de la maladie plus courte, une plus grande difficulté à accomplir des tâches, et avaient une asthénie plus importante et étaient capables

Les maladies rapportées en association à un POTS

- Amylose
- Ganglionopathie autonome auto-immune, lupus, sarcoïdose, syndrome des antiphospholipides, maladie coeliaque, une thyroïdite d'Hashimoto, une polyarthrite rhumatoïde, Gougerot-Sjögren, une maladie coeliaque, un déficit immunitaire commun variable
- Malformation d'Arnold Chiari
- Diabète
- Syndrome d'Ehlers Danlos
- Infections : MNI, lyme, Mycoplasma pneumonia, hépatite C
- Sclérose en plaques, myasthénie
- Cytopathie mitochondriale
- Syndrome d'activation mastocytaire
- Syndrome paranéoplasique
- Alcoolisme, chimiothérapie et métaux lourds
- Traumatisme, grossesse ou chirurgie
- Vaccinations

Tableau 2: Les maladies rapportées en association à un POTS

de rester debout pendant de plus courtes périodes que les patients présentant seulement un syndrome de fatigue chronique (37,38). Les patients atteints de PoTS ayant un syndrome de fatigue chronique ont des marqueurs plus élevés d'activation sympathique que les patients sans fatigue chronique (39,40).

• Fibromyalgie

Des douleurs myofasciales et des perturbations du sommeil sont fréquemment associées au PoTS. Dans une large série de patients adultes atteints de PoTS, des douleurs myofasciales sont présentes chez 16% des patients et des perturbations du sommeil chez 32% des patients (7).

• Céphalées et autres maladies neurologiques

Les céphalées chroniques incluant les migraines sont fréquentes comme comorbidités associées chez les patients présentant un PoTS, de même que les céphalées à l'orthostatisme, même en l'absence d'hypovolémie intracrânienne ou de fuite cérébrospinale (7,41). Des céphalées à l'orthostatisme sont retrouvées chez 58.3% des patients, surtout chez les patients de moins de 30 ans (42). Les patients présentent également très fréquemment des céphalées non liées à l'orthostatisme répondant aux critères de migraine, chez environ un tiers des patients (7,42). La tachycardie à l'orthostatisme est aussi rapportée chez des patients ayant une malformation d'Arnold Chiari de type I, parfois associée à une syringomyélie (43).

• Troubles anxieux

Le PoTS et les troubles paniques partagent de nombreux symptômes physiques (palpitations, tachycardie, hyperventilation, hyperhidrose et douleur thoracique) ainsi que des caractéristiques psychologiques (tremblements, anxiété au sujet de la santé et troubles de la concentration). L'anxiété ou les troubles paniques peuvent être la cause ou indépendants des pathologies somatiques. Les patients ayant un POTS présentent des symptômes de dépression, une anxiété augmentée, avec un impact important sur l'attention et la mémoire à court terme (44,45). Néanmoins, d'autres études montrent qu'il n'y a pas plus de dépression majeure ou de trouble panique que dans la population générale. Les patients ont des niveaux d'anxiété modérés mais ont des scores plus élevés d'inattention que les sujets contrôles (46).

Examens complémentaires

Le patient doit bénéficier d'une évaluation cardiaque complète : électrocardiogramme, échocardiographie, holter ECG. Un maintien en position debout prolongée ou un tilt-test (à 60 à 80°) pendant 10 min permettra le diagnostic. L'exploration pourra être complétée par une étude des fonctions sudoromotrice, vasomotrice et cardiovasculaire, un dosage des catécholamines plasmatiques couché et debout peut être réalisé dans certains centres (norépinephrine >

600 pg/ml), une évaluation de la sensibilité du baroréflexe, un holter tensionnel des 24h et une épreuve d'effort avec mesure de la VO₂max.

La fonction vasomotrice sous dépendance sympathique pourra être évaluée lors des tests orthostatiques et la manœuvre de Valsalva et complétés éventuellement par d'autres tests générant une augmentation de pression artérielle comme le test de contraction isométrique de l'avant-bras, le cold pressor test ou le stress mental. La fonction parasympathique à visée cardiaque sera évaluée par les modifications de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde, le lever et la manœuvre de Valsalva. Cette évaluation, est indispensable pour écarter une dysautonomie (5).

En fonction des symptômes associés et au cas par cas, pourront être réalisés : test au synacthène, TSH, métanéphrines urinaires et plasmatiques, tryptase, auto-anticorps (anti-canaux potassiques (VGKC), récepteur de l'acétylcholine ganglionnaire), IRM cérébrale avec gadolinium, notamment du tronc cérébral à la recherche d'une malformation d'Arnold Chiari, échographie cardiaque à la recherche d'un prolapsus mitral, étude de la sensibilité thermique, étude de la réponse sudoro-motrice et biopsie cutanée à la recherche d'une neuropathie des petites fibres. Les évaluations gastro-intestinales et urologiques pourront également être réalisées en cas de signes associés.

On peut ainsi proposer le bilan minimum suivant:

- Nfsplaquettes
- TSH
- Glycémie
- Anticorps antinucléaires, antiENA, anti ADN
- IgA anti-tranglutaminase,
- Sérologie EBV, CMV, hépatite C, Lyme
- IRM cérébrale avec recherche d'Arnold chiari
- Electrocardiogramme, échocardiographie

Diagnostics différentiels

La tachycardie peut être causée par de nombreuses maladies, dont les pathologies cardiaques et endocriniennes, ou encore l'intolérance à l'orthostatisme (sans les critères de PoTS). Un ECG doit être pratiqué chez tous les patients, et des tests hormonaux doivent être réalisés, pour exclure des pathologies fréquentes telles que l'hyperthyroïdie, ou plus rares comme la maladie d'Addison ou le phéochromocytome.

Traitements

De nombreux patients présentent plusieurs symptômes qui ne sont pas directement en rapport avec le stress orthostatique et seulement un sous-groupe de patients présente une maladie dysautonomique. Le déconditionnement physique et les facteurs psychologiques ont un rôle important chez ces patients. L'évaluation et la prise en charge doit être multidisciplinaire. Le traitement du PoTS comprend une approche pharmacologique et non pharmacologique.

Avec un traitement approprié, le pronostic du PoTS est globalement favorable, avec une amélioration pour de nombreux patients dans les 5 ans qui suivent le diagnostic. En effet, 80% des patients sont améliorés, et 60% d'entre eux retrouvent leurs capacités présentes avant l'apparition des symptômes. Les patients peuvent reprendre leur travail dans 90% des cas (47). Une étude ayant suivi 58 patients diagnostiqués comme PoTS montre que 37% ne répondent plus aux critères de PoTS un an après le début du suivi, bien que l'augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de la cohorte complète se modifie peu, passant de 37.8 (± 14.6 battements/mn) à 33.8 (± 15.1 battements/mn). Les symptômes à l'orthostatisme s'améliorent cependant chez la majorité des patients avec des scores d'évaluation améliorés chez 70% des patients (8). Dans une étude ayant un suivi plus prolongé (92 ± 41 mois), une amélioration est notée chez 87% des patients, dont 31% redeviennent asymptomatiques et 56% ayant des symptômes améliorés. 13% des patients restent symptomatiques (48).

La prise en charge thérapeutique est d'abord non pharmacologique (« petits moyens » et reconditionnement à l'effort). Elle doit être adaptée si possible en fonction de la physiopathologie. Ensuite, les principaux médicaments sont la fludrocortisone, la midodrine, les bêtabloquants (+ Iva-bradine).

Approche non pharmacologique

Education du patient

L'éducation du patient est un aspect fondamental du traitement du PoTS. Les patients doivent être informés des différences qui existent entre les symptômes liés à l'intolérance à l'orthostatisme et ceux qui ne le sont pas. Ils doivent également connaître les facteurs potentiellement aggravants ou précipitants qui peuvent exacerber leur intolérance posturale ou à l'exercice.

Apports en sodium et en eau

Indépendamment du mécanisme physiopathologique basique impliqué, la plupart des patients nécessite une aug-

mentation de la volémie avec un apport hydrique de 1.5 à 2 litres, ainsi qu'un apport en sodium, pour les patients n'ayant pas d'hypertension artérielle. Ceci est particulièrement important au réveil et avant un stress orthostatique prévisible.

Une étude portant sur 9 patients atteints de PoTS, une ingestion d'eau diminue significativement la tachycardie à l'orthostatisme, qui passe de 123 (+/- 23) bpm à 108 (+/- 21) bpm. Cependant, dans cette étude, les symptômes ressentis ne sont pas mentionnés (49).

Une autre étude montre que l'ingestion rapide de 450 ml d'eau ou de soupe améliore subjectivement les symptômes d'intolérance à l'orthostatisme du PoTS sans cependant modifier significativement l'augmentation de la fréquence cardiaque à l'orthostatisme (50). Une injection de solution saline permet de réduire significativement la fréquence cardiaque en position couchée et debout de patients présentant un PoTS (51). Un apport en caféine excessif doit être évité, car il peut augmenter la diurèse et ainsi entraîner une hypovolémie (5).

En pratique, on peut proposer une augmentation de l'hydratation jusqu'à 3l par jour et des apports sodés de 8 à 10 g par jour.

Contention veineuse

La contention veineuse fournissant une compression de 30 à 40 mm Hg améliore les symptômes en diminuant le remplissage veineux dans les membres inférieurs, les pelvis et l'abdomen.

Reconditionnement à l'effort

Comme pour toutes les causes de déconditionnement physique, la diminution de la fraction d'éjection est le composant clé de la pathogénèse du PoTS (22). Comme le décrivent Shibata et al., l'exercice physique à court terme augmente la forme physique et les réponses cardiovasculaires pendant l'exercice chez les patients atteints de PoTS (52). Étant donné que les patients présentant un PoTS peuvent être rapidement symptomatiques pendant l'exercice, ils doivent commencer avec un petit nombre d'exercices, en utilisant le vélo couché ou le tapis roulant et en augmentant progressivement le degré d'intensité du réentraînement sur 6 à 8 semaines. En effet, un essai contrôlé et randomisé sur 31 patients présentant une intolérance à l'orthostatisme a montré une amélioration de leurs symptômes, suite à un entraînement physique d'endurance : programme de jogging sur 3 mois, avec une augmentation du temps des séances de 10 minutes chaque mois, de 30 à 50 minutes, 3 fois par semaine (53). Plus récemment, une étude montre l'intérêt

d'un réentraînement dans le POTS chez 78 patients d'une cohorte de 251 patients, en améliorant l'augmentation de la fréquence cardiaque et en améliorant également de façon importante la qualité de vie (54).

Approche pharmacologique

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants dont le propranolol et les agents cardiosélectifs comme le bisoprolol sont utilisés pour contrôler la tachycardie sinusale. Dans une étude randomisée en crossover, le propranolol à faible dose 20 mg contre placebo permet une diminution significative de la tachycardie et des symptômes ressentis, les symptômes étant moins importants avec 20 mg qu'avec de plus fortes doses (80 mg) (55). Le propranolol et les autres bêta-bloquants peuvent exacerber la fatigue et l'intolérance à l'activité physique, et peuvent entraîner une hypotension pour les patients ayant un faible volume intravasculaire. Ils sont contre-indiqués chez les patients asthmatiques (56). Il est souvent proposé des doses de 10 à 20 mg x 4 par jour.

Fludrocortisone

La fludrocortisone, puissant minéralocorticoïde, permet d'augmenter le volume intravasculaire. Un essai contrôlé réalisé sur 11 patients démontre une efficacité de la fludrocortisone sur les symptômes de PoTS, à la dose de 0.1 mg, deux fois par jour, associée ou non à un bêta-bloquant (56). Cependant, elle peut majorer les céphalées et les vertiges, surtout chez les patients présentant déjà des migraines. Sa posologie ne doit pas excéder 300 µg par jour, pour éviter les potentiels effets secondaires (5). On débute souvent à 50 µg par jour en augmentant progressivement jusqu'à 200 µg par jour.

Midodrine

La midodrine, agoniste alpha 1 adrénergique, permet d'obtenir une vasoconstriction artérielle et veineuse périphérique. Une étude réalisée sur 9 patients PoTS, la midodrine dosée à 10 mg permet de supprimer l'augmentation de la fréquence cardiaque en position debout, et ne modifie pas la capacité à rester en station debout (57). Dans une autre étude randomisée contre placebo chez 20 patients, la midodrine entre 2.5 à 10 mg trois fois par jour montre une amélioration de la tachycardie posturale dans les PoTS neuropathiques en augmentant la résistance vasculaire des membres inférieurs tandis que ces effets ne sont pas notés dans les PoTS hyperadrénergiques (58). Une étude pédiatrique randomisée japonaise réalisée chez 53 enfants ayant un PoTS retrouve une efficacité de la midodrine (59).

La midodrine peut augmenter le risque de rétention urinaire chez les patients avec des dysfonctionnements vésicaux, en majorant la contraction du muscle lisse du col vésical. Elle ne devra pas être associée avec d'autres médicaments vasoconstricteurs. Ses effets indésirables tels que le prurit du cuir chevelu ou la chair de poule, sont souvent transitoires. La posologie proposée dans les POTS est de 5 à 10 mg toutes les 4 heures ou trois fois par jour, en évitant de le prendre 4h avant le coucher pour éviter l'hypertension de décubitus.

L'ivabradine est un bloqueur sélectif du nœud sinusal n'affectant pas la pression artérielle. Dans une série de 20 patients, l'ivabradine permet de réduire les symptômes et la perception de la tachycardie chez 55% des patients, en commençant à 2.5 mg le matin et en augmentant en fonction des symptômes avec un dosage moyen à 5 mg (2,5 à 15 mg/j) (63). L'ivabradine peut être associée aux bêtabloquants, à la midodrine ou la fludrocortisone mais l'association doit être évitée avec les inhibiteurs calciques, qui augmentent les concentrations plasmatiques de l'ivabradine.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont utilisés dans les grands centres qui suivent de nombreux patients car à la Mayo Clinic où 76 patients sur 147, soit 51. (7) D'autres auteurs proposent même chez les enfants atteints de POTS l'utilisation en 3ème intention des ISRS, comme l'escitalopram, la fluoxétine ou encore venlafaxine (68).

Divers autres traitements ont été utilisés comme la pyridostigmine, les agents sympatholytiques centraux, le Méthyl-dopa, l'octréotide, l'érythropoïétine, la desmopressine, l'IRS, le Méthylphénidate, le modafinil.

En pratique, on peut proposer l'attitude de l'équipe de Raj (73):

Augmentation des apports en sel et eau et bas de contention associée à un reconditionnement physique spécifique
Adjonction souvent de faibles doses de propranolol,
Au besoin adjonction de midodrine et/ou de fludrocortisone.

Conclusion

Le POTS se présente chez de nombreux patients comme une maladie systémique, où l'intolérance à l'orthostatisme et les syncopes sont les symptômes clés, avec une tachycardie posturale qui doit faire réaliser des investigations à la recherche d'une étiologie sous-jacente.

L'interniste comme spécialiste de l'asthénie peut être amené à être consulté, souvent après d'autres spécialistes comme le cardiologue ou le neurologue ou encore l'ORL. Un bilan étiologique est nécessaire et la connaissance de l'interniste sur les diagnostics associés et les diagnostics différentiels est primordiale. En plus du traitement spécifique, une vision globale est nécessaire pour une prise en charge efficace, du fait des difficultés thérapeutiques de cette pathologie, de l'association de plusieurs thérapies, de traitements non pharmacologiques, des maladies associées éventuelles et des répercussions physiques, psychiques et sociales.

Références

1. Da Costa JM. On irritable heart; a clinical study of a form of functional cardiac disorder and its consequences. *Am J Med Sci* 1871;121(1):2-52.
2. Lewis T. The tolerance of physical exertion, as shown by soldiers suffering from so-called 'irritable heart.' *Br Med J* 1918;1(2987):363-5.
3. Rosen SG, Cryer PE. Postural tachycardia syndrome. Reversal of sympathetic hyperresponsiveness and clinical improvement during sodium loading. *Am J Med* 1982;72(5):847-50.
4. Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology* 1993;43(1):132-7.
5. Mathias CJ, Low DA, Iodice V, Owens AP, Kirbis M, Grahame R. Postural tachycardia syndrome--current experience and concepts. *Nat Rev Neurol* 2012;8(1):22-34.
6. Carew S, Connor MO, Cooke J, Conway R, Sheehy C, Costelloe A, et al. A review of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace* 2009;11(1):18-25.
7. Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2007;82(3):308-13.
8. Kimpinski K, Figueroa JJ, Singer W, Sletten DM, Iodice V, Sandroni P, et al. A prospective, 1-year follow-up study of postural tachycardia syndrome. *Mayo Clin Proc* 2012;87(8):746-52.
9. Schondorf R, Benoit J, Wein T, Phaneuf D. Orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *J Auton Nerv Syst* 1999;75(2-3):192-201.
10. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;21(2):69-72.
11. Singer W, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Brands CK, Fischer PR, Low PA. Postural tachycardia in children and adolescents: what is abnormal? *J Pediatr* 2012;160(2):222-6.
12. Parsaik A, Allison TG, Singer W, Sletten DM, Joyner MJ, Benarroch EE, et al. Deconditioning in patients with orthostatic intolerance. *Neurology* 2012;79(14):1435-9.
13. Lambert E, Lambert GW. Sympathetic dysfunction in vasovagal syncope and the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Front Physiol* 2014;5:280.
14. Langlois V, Bedat Millet A-L, Lebesnerais M, Miranda S, Marguet F, Benhamou Y, et al. La neuropathie des petites fibres. *Rev Médecine Interne* 2018;39(2):99-106.
15. Stewart JM. Pooling in chronic orthostatic intolerance: arterial vasoconstrictive but not venous compliance defects. *Circulation* 2002;105(19):2274-81.
16. Haensch C-A, Tosch M, Katona I, Weis J, Isenmann S. Small-fiber neuropathy with cardiac denervation in postural tachycardia syndrome. *Muscle Nerve* 2014;50(6):956-61.
17. Jacob G, Costa F, Shannon JR, Robertson RM, Wathen M, Stein M, et al. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med* 2000;343(14):1008-14.
18. Benarroch EE. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin Proc* 2012;87(12):1214-25.
19. Li H, Yu X, Liles C, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Galloway A, et al. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc* 2014;3(1):e000755.
20. Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. *Eur J Neurol* 2014;21(1):135-9.
21. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, Black BK, Paranjape SY, Byrne DW, et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2005;111(13):1574-82.
22. Fu Q, Vangundy TB, Galbreath MM, Shibata S, Jain M, Hastings JL, et al.

- Cardiac origins of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(25):2858–68.
23. Masuki S, Eisenach JH, Schrage WG, Johnson CP, Dietz NM, Wilkins BW, et al. Reduced stroke volume during exercise in postural tachycardia syndrome. *J Appl Physiol* 2007;103(4):1128–35.
24. Joyner MJ, Masuki S. POTS versus deconditioning: the same or different? *Clin Auton Res* 2008;18(6):300–7.
25. Hasser EM, Moffitt JA. Regulation of sympathetic nervous system function after cardiovascular deconditioning. *Ann N Y Acad Sci* 2001;940:454–68.
26. Lambert E, Eikelis N, Esler M, Dawood T, Schlaich M, Bayles R, et al. Altered sympathetic nervous reactivity and norepinephrine transporter expression in patients with postural tachycardia syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1(2):103–9.
27. Shibao C, Arzubiaga C, Roberts LJ, Raj S, Black B, Harris P, et al. Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders. *Hypertension* 2005;45(3):385–90.
28. Gunning WT, Karabin BL, Blomquist TM, Grubb BP. Postural orthostatic tachycardia syndrome is associated with platelet storage pool deficiency. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(37):e4849.
29. Peggs KJ, Nguyen H, Enayat D, Keller NR, Al-Hendy A, Raj SR. Gynecologic disorders and menstrual cycle lightheadedness in postural tachycardia syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;118(3):242–6.
30. Adibi P, Behzad E, Shafieeyan M, Toghiani A. Upper functional gastrointestinal disorders in young adults. *Med Arh* 2012;66(2):89–91.
31. Fukudo S, Kuwano H, Miwa H. Management and pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *Digestion* 2012;85(2):85–9.
32. Wallman D, Weinberg J, Hohler AD. Ehlers-Danlos Syndrome and Postural Tachycardia Syndrome: a relationship study. *J Neurol Sci* 2014;340(1–2):99–102.
33. Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am J Med* 2003;115(1):33–40.
34. Blitshteyn S. Autoimmune markers and autoimmune disorders in patients with postural tachycardia syndrome (POTS). *Lupus* 2015;24(13):1364–9.
35. Bagai K, Song Y, Ling JF, Malow B, Black BK, Biaggioni I, et al. Sleep disturbances and diminished quality of life in postural tachycardia syndrome. *J Clin Sleep Med* 2011;7(2):204–10.
36. Benrud-Larson LM, Dewar MS, Sandroni P, Rummans TA, Haythornthwaite JA, Low PA. Quality of life in patients with postural tachycardia syndrome. *Mayo Clin Proc* 2002;77(6):531–7.
37. Reynolds GK, Lewis DP, Richardson AM, Lidbury BA. Comorbidity of postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome in an Australian cohort. *J Intern Med* 2014;275(4):409–17.
38. Hoad A, Spickett G, Elliott J, Newton J. Postural orthostatic tachycardia syndrome is an under-recognized condition in chronic fatigue syndrome. *QJM* 2008;101(12):961–5.
39. Ocon AJ, Messer ZR, Medow MS, Stewart JM. Increasing orthostatic stress impairs neurocognitive functioning in chronic fatigue syndrome with postural tachycardia syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2012;122(5):227–38.
40. Okamoto LE, Raj SR, Peltier A, Gamboa A, Shibao C, Diedrich A, et al. Neurohumoral and haemodynamic profile in postural tachycardia and chronic fatigue syndromes. *Clin Sci (Lond)* 2012;122(4):183–92.
41. Mokri B, Low PA. Orthostatic headaches without CSF leak in postural tachycardia syndrome. *Neurology* 2003;61(7):980–2.
42. Khurana RK, Eisenberg L. Orthostatic and non-orthostatic headache in postural tachycardia syndrome. *Cephalalgia* 2011;31(4):409–15.
43. Pasupuleti DV, Vedre A. Postural orthostatic tachycardia warrants investigation of Chiari I malformation as a possible cause. *Cardiology* 2005;103(1):55–6.
44. Khurana RK. Experimental induction of panic-like symptoms in patients with postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2006;16(6):371–7.
45. Anderson JW, Lambert EA, Sari CI, Dawood T, Esler MD, Vaddadi G, et al. Cognitive function, health-related quality of life, and symptoms of depression and anxiety sensitivity are impaired in patients with the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *Front Physiol* 2014;5:230.
46. Raj V, Haman KL, Raj SR, Byrne D, Blakely RD, Biaggioni I, et al. Psychiatric profile and attention deficits in postural tachycardia syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(3):339–44.
47. Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Low PA. Postural tachycardia syndrome: clinical features and follow-up study. *Mayo Clin Proc* 1999;74(11):1106–10.
48. Sousa A, Lebreiro A, Freitas J, Maciel MJ. Long-term follow-up of patients with postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2012;22(3):151–3.
49. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, Tank J, Robertson RM, Robertson D, et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med* 2002;112(5):355–60.
50. Z'Graggen WJ, Hess CW, Humm AM. Acute fluid ingestion in the treatment of orthostatic intolerance - important implications for daily practice. *Eur J Neurol* 2010;17(11):1370–6.
51. Jacob G, Shannon JR, Black B, Biaggioni I, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM, et al. Effects of volume loading and pressor agents in idiopathic orthostatic tachycardia. *Circulation* 1997;96(2):575–80.
52. Shibata S, Fu Q, Bivens TB, Hastings JL, Wang W, Levine BD. Short-term exercise training improves the cardiovascular response to exercise in the postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Physiol* 2012;590(Pt 15):3495–505.
53. Winker R, Barth A, Bidmon D, Ponocny I, Weber M, Mayr O, et al. Endurance exercise training in orthostatic intolerance: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2005;45(3):391–8.
54. George SA, Bivens TB, Howden EJ, Saleem Y, Galbreath MM, Hendrickson D, et al. The international POTS registry: Evaluating the efficacy of an exercise training intervention in a community setting. *Heart Rhythm* 2016;13(4):943–50.
55. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, Paranjape SY, Ramirez M, Dupont WD, et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation* 2009;120(9):725–34.
56. Freitas J, Santos R, Azevedo E, Costa O, Carvalho M, de Freitas AF. Clinical improvement in patients with orthostatic intolerance after treatment with bisoprolol and fludrocortisone. *Clin Auton Res* 2000;10(5):293–9.
57. Hoeldtke RD, Bryner KD, Hoeldtke ME, Hobbs G. Treatment of postural tachycardia syndrome: a comparison of octreotide and midodrine. *Clin Auton Res* 2006;16(6):390–5.
58. Ross AJ, Ocon AJ, Medow MS, Stewart JM. A double-blind placebo-controlled cross-over study of the vascular effects of midodrine in neuro-pathic compared with hyperadrenergic postural tachycardia syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2014;126(4):289–96.
59. Chen L, Wang L, Sun J, Qin J, Tang C, Jin H, et al. Midodrine hydrochloride is effective in the treatment of children with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Circ J* 2011;75(4):927–31.
60. Kanjwal K, Karabin B, Sheikh M, Elmer L, Kanjwal Y, Saeed B, et al. Pyridostigmine in the treatment of postural orthostatic tachycardia: a single-center experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34(6):750–5.
61. Gaffney FA, Lane LB, Pettinger W, Blomqvist CG. Effects of long-term clonidine administration on the hemodynamic and neuroendocrine postural responses of patients with dysautonomia. *Chest* 1983;83(2 Suppl):436–8.
62. Gordon VM, Opfer-Gehrking TL, Novak V, Low PA. Hemodynamic and symptomatic effects of acute interventions on tilt in patients with postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2000;10(1):29–33.
63. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace* 2011;13(3):427–30.
64. Hoeldtke RD, Bryner KD, Hoeldtke ME, Hobbs G. Treatment of autonomic neuropathy, postural tachycardia and orthostatic syncope with octreotide LAR. *Clin Auton Res* 2007;17(6):334–40.
65. Hoeldtke RD, Horvath GG, Bryner KD. Treatment of orthostatic tachycardia with erythropoietin. *Am J Med* 1995;99(5):525–9.
66. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Sheikh M, Grubb BP. Erythropoietin in the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Am J Ther* 2012;19(2):92–5.
67. Coffin ST, Black BK, Biaggioni I, Paranjape SY, Orozco C, Black PW, et al. Desmopressin acutely decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm* 2012;9(9):1484–90.
68. Johnson JN, Mack KJ, Kuntz NL, Brands CK, Porter CJ, Fischer PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome: a clinical review. *Pediatr Neurol* 2010;42(2):77–85.
69. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Use of methylphenidate in the treatment of patients suffering from refractory postural tachycardia syndrome. *Am J Ther* 2012;19(1):2–6.
70. Kpaeyeh AG, Mar PL, Raj V, Black BK, Arnold AC, Biaggioni I, et al. Hemodynamic Profiles and Tolerability of Modafinil in the Treatment of Postural Tachycardia Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2014;
71. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Preliminary observations suggesting that treatment with modafinil improves fatigue in patients with orthostatic intolerance. *Am J Ther* 2011;18(6):449–52.
72. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Clinical presentation and management of patients with hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. A single center experience. *Cardiol J* 2011;18(5):527–31.
73. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation* 2013;127(23):2336–42.



Camille ASTUDILLO
Beaux-Arts de Montpellier 3eme Année (2022)

Histoire du syndrome pyramidal

History of pyramidal syndrome

Leonardo ASTUDILLO, Anne LAURE

Résumé

Le syndrome pyramidal est l'ensemble des symptômes et signes résultant de l'atteinte du faisceau pyramidal. Cet article retrace l'histoire de la découverte de ce syndrome ainsi que des médecins qui ont donné leurs noms aux signes bien connus et utilisés encore aujourd'hui en pratique clinique.

Mots-clés: Babinski, Oppenheim, Hoffmann, Chaddock, Gordon, Mingazzini, Barré, Garcin.

Abstract

The pyramidal syndrome is the set of symptoms and signs resulting from the damage of the pyramidal bundle. This article traces the history of the discovery of this syndrome as well as the physicians who gave their names to the well-known signs still used today in clinical practice.

Keywords : Babinski, Oppenheim, Hoffmann, Chaddock, Gordon, Mingazzini, Barré, Garcin.

La définition du syndrome pyramidal est l'ensemble des symptômes et signes résultant de l'atteinte du faisceau pyramidal, responsable de la commande motrice volontaire. Les symptômes sont une faiblesse motrice, plus ou moins importante et de topographie variable, tandis que les signes cliniques peuvent mettre en évidence des anomalies des réflexes, des troubles du tonus musculaire (spasticité) ou un déficit moteur.

C'est au 4^e siècle avant JC, avec Hippocrate et ses disciples, que l'on retrouve l'une des premières références à la paralysie motrice et à l'épilepsie résultant d'un traumatisme controlatéral de la tête [1,2]. Par la suite, Aretaeus, un médecin grec exerçant à Rome et à Alexandrie au 2^e siècle avant JC distingue la paralysie liée à un traumatisme de la tête ou à un traumatisme de la moelle, et postule qu'une sorte de croisement doit exister au-dessus de la jonction craniale.

Il faut attendre cependant le 18^e siècle pour comprendre que la lésion est dans le cerveau plus que dans la « tête ». Ainsi, autour de 1707, deux médecins italiens, Antonio Maria Valsalva (1666–1723) et Giovanni Battista Morgagni (1682–1771) sont les premiers à appliquer le concept de l'association croisée entre une lésion cérébrale et un symptôme neurologique controlatéral. En 1709, Domenico Mistichelli (1675–1715), professeur de médecine à Pise mentionna le premier la décussation des pyramides. Dans le chapitre VIII, de son « Trattato Dell'Apoplessia », Mistichelli explique comment une atteinte d'un côté de la tête résulte dans le corps en une paralysie du côté opposé, et spécule que le phénomène de l'hémiplégie croisée est expliqué par le croisement des nerfs dans les pyramides bulbaires.

À peu près au même moment, François Pourfour du Petit (1664–1741), médecin militaire français, note sur des soldats qu'une lésion de l'hémisphère droit donne une atteinte motrice controlatérale, et établit également que l'hémisphère droit contrôle le côté gauche et inversement. Il décrit précisément en 1710, les pyramides et leurs décussations.

L Astudillo(1), A Laure (2)

1 Service de Médecine Interne
Clinique Saint Exupéry

2 Société de Médecine, Chirurgie, Pharmacie de Toulouse

Gustav Fritsch (1838–1927) et Eduard Hitzig (1839– 1907), deux médecins allemands découvrent en 1870 que certaines zones du cortex du chien montrent des réponses excitomotrices à une stimulation galvanique, délimitant ainsi l'aire motrice. Ensuite, Paul Emil Fleschsig (1847–1929) démontre anatomiquement que le faisceau pyramidal existe chez l'homme. Vladimir Betz (1834–1894), histologiste ukrainien, décrit en 1874 les cellules pyramidales géantes de l'aire motrice chez divers animaux. L'aire motrice est délimitée par Charles Scott Sherrington (1857–1952) chez le singe et établie par Joseph Jules Dejerine (1849–1917) chez l'homme en 1914. Russel et De Myers précisent en 1961, le tracé du faisceau pyramidal chez le singe. La découverte du faisceau pyramidal laissa place ensuite à l'étude de l'atteinte de ce faisceau dans diverses pathologies du cerveau et de la moelle. On chercha, en même temps, à trouver des signes cliniques permettant de montrer l'atteinte du faisceau pyramidal afin de rattacher une atteinte motrice à une organicité et de la différencier de celle de l'hystérie. En effet, en sémiologie neurologique, « le syndrome pyramidal » est rapidement connu avec une parésie des mouvements volontaires, une spasticité, des réflexes tendineux exagérés et une diminution des réflexes cutanés.

Quelques médecins ont enrichi cette sémiologie et ont laissé leur nom.

En 1860, Alfred Vulpian et Jean-Martin Charcot avaient reconnu le clonus de la cheville et aussi la spasticité. L'existence du réflexe cutané, ainsi que sa disparition du côté atteint par l'hémiplégie fut découverte par Moritz Jastrowitz, en 1875 [3] (réflexe crémastérien) et par Rosenbach O., en 1876 (réflexes abdominaux) [4].

Le réflexe rotulien exagéré fut décrit par Karl Westphal (1833– 1890) et Wilhelm Erb (1840–1921) [5,6]. Ils reconnurent que les réflexes sont augmentés du côté de l'hémiplégie et sous la lésion dans les paraplégies. Ces phénomènes seront ensuite reconnus comme le fait d'un réflexe spinal par les expériences sur les animaux.

Dans cet article, nous traiterons par ordre chronologique des signes du syndrome pyramidal, décrits par des médecins éponymes, en exposant la biographie de ces médecins puis la description princeps du signe qui porte leur nom.

Le signe de Babinski

Joseph François Félix Babinski est né à Paris le 17 novembre 1857 de parents polonais (**Figure 1**). Il étudie la médecine à Paris, où il devient résident d'Alfred Vulpian (1826–1887) et de Victor Cornil (1837–1908), puis chef de clinique



Figure 1
Joseph François Félix Babinski

de Jean-Martin Charcot (1825–1893) de 1885 à 1887 [7]. Babinski est nommé médecin des hôpitaux de Paris en 1890, mais n'obtient pas l'agrégation en 1892, en raison d'une mésentente entre Charcot et le président du jury, Charles Bouchard (1837–1915). En conséquence, Babinski ne sera jamais professeur. Il reste cependant à la tête d'un service de médecine à l'hôpital de la Pitié durant l'ensemble de sa carrière, d'abord dans l'ancien hôpital de la Salpêtrière jusqu'en 1912, puis au nouvel hôpital de la Pitié, qui a été ouvert la même année, à côté de l'hôpital de la Salpêtrière.

Babinski est un grand homme de deux mètres, ayant une voix cavernueuse et un regard scrutateur [8]. Il est taciturne avec les médecins mais également les malades. Joseph Babinski reste attaché à ses racines polonaises et rédige des articles médicaux pour des revues polonaises et entretient des liens étroits avec les universités et sociétés savantes polonaises. Concernant sa personnalité, Joseph Babinski est atteint de la maladie du doute. Il est perfectionniste, exigeant, méticuleux, avec des compulsions de vérification permanentes, en particulier avec l'examen du malade, la rédaction de communications ou encore les posologies dans ses ordonnances. De plus, il avait horreur d'examiner les patients parkinsoniens, son père ayant eu une maladie de Parkinson. Dans le domaine scientifique, Babinski est péremptoire et raisonneur ; un caractère sévère qui cependant n'est pas dépourvu d'humour. Dans sa vie privée, Joseph

est casanier et entretient avec son frère Henri une relation fusionnelle. En effet, Henri est dévoué à son frère : il gère sa maison, l'écriture de ses travaux, ordonnances et correspondance, mais également ses finances. Henri est ingénieur diplômé de l'École des Mines et gastronome célèbre, connu sous le pseudonyme Ali Bab.

Babinski contribue grandement à l'étude des maladies du système nerveux. Il est avant tout un sémiologue et son souci constant est de découvrir des signes caractéristiques permettant de faire la distinction entre une pathologie organique et des troubles hystériques fonctionnels.

Babinski s'intéresse à la sémiologie cérébelleuse, et permet de l'affiner en décrivant l'ataxie cérébelleuse, l'hypermétrie et l'adiadococinésie. Babinski a également contribué à la naissance de la neurochirurgie française en encourageant ses étudiants Clovis Vincent (1879–1947) et Thierry de Martel (1876–1940) à devenir des neurochirurgiens accomplis. En 1899, il participe à la fondation de la Société de Neurologie de Paris, dont le premier président est le Pr Alix Jofroy (1844–1908), neurologue français, également élève de Charcot.

À la fin de sa vie, Joseph souffre de la maladie de Parkinson et meurt un an seulement après son frère, le 29 octobre 1932. En 1896, lors d'une présentation de 28 lignes à la Société de Biologie, il montre que la stimulation de la plante du pied provoque une extension du gros orteil chez les patients présentant une lésion de la voie pyramidale alors qu'elle provoque une flexion chez les sujets normaux. Cette inversion du réflexe cutané plantaire sera très vite appelée signe de Babinski [9].

« J'ai observé dans un certain nombre de cas d'hémiplégie ou de monoplégie crurale liée à une affection organique du système nerveux central une perturbation dans le réflexe cutané plantaire dont voici en quelques mots la description. Du côté sain la piqûre de la plante du pied provoque, comme cela a lieu d'habitude à l'état normal, une flexion de la cuisse sur le bassin, de la jambe sur la cuisse, du pied sur la jambe et des orteils sur le métatarse. Du côté paralysé une excitation semblable donne lieu aussi à une flexion de la cuisse sur le bassin, de la jambe sur la cuisse et du pied sur la jambe, mais les orteils, au lieu de se fléchir, exécutent un mouvement d'extension sur le métatarse. »

Le signe d'Oppenheim

Hermann Oppenheim est un neurologue allemand, né le 1er janvier 1858 à Warburg (**Figure 2**). Après avoir termi-



Figure 2
Hermann Oppenheim

né ses études au lycée en 1876, il étudie la médecine aux Universités de Göttingen, Berlin et Bonn. Durant les années 1880–1882, il s'intéresse particulièrement à la physiologie et, sous la direction de Nathan Zuntz (1847–1920), publie trois documents sur le métabolisme de l'urée, ce qui a constitué la base de sa thèse de doctorat en 1881 [10]. Ensuite, il devient assistant à la Maison de Santé de l'hôpital de Berlin avant d'avoir un poste à la Clinique neurologique et psychiatrique de la Charité, appartenant à l'Université de Berlin, où il travaille de 1883 à 1891. Oppenheim est alors l'assistant de Karl Westphal (1833–1890), dont le soutien lui permet d'être nommé maître de conférences en 1886.

Lorsque Westphal tombe malade, Oppenheim qui était alors son adjoint, devient responsable de la clinique. Mais à la mort de Westphal en 1890, Oppenheim est évincé et est alors forcé de quitter la Charité. Il ouvre une clinique privée, ce qui lui permet d'augmenter son activité de recherche. Bien que sa clinique ne soit pas connectée à l'université, il devient vite un centre international de neurologie, attirant un grand nombre d'étudiants. En 1893, il est nommé professeur extraordinaire, mais il démissionne de son mandat en 1898. Il meurt en 1919, à l'âge de 61 ans. Oppenheim était avant tout un diagnosticien. Il a écrit de nombreux articles sur différents troubles neurologiques et a publié un manuel de neurologie, *Lehrbuch der Ärzte für Nervenkrankheiten*

und Studierende. Son travail est considéré comme un point de repère en neurologie grâce son approche scientifique et ses références approfondies.

Dans l'extrait de l'article « Zur Pathologie der Hautreflexe der unteren Extremitäten » publié dans la revue *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* en 1902, Oppenheim décrit le signe qu'il a mis en évidence [11] :

« Si vous déplacez le manche du marteau à réflexe sur la surface interne de la jambe (environ au niveau du bord postérieur du tibia ou quelque part derrière) vers le bas, on voit au niveau des orteils des individus sains une absence de mouvement ou une flexion plantaire des orteils.

Si le stimulus est suffisamment fort, il se produit généralement une importante flexion plantaire des orteils, mais il faut parfois que l'attention du patient soit distraite pour faire disparaître les mouvements volontaires. Chez les personnes qui sont atteintes de paraparésie spastique ou d'hémi-parésie, l'exécution de la manipulation décrite entraînera généralement des mouvements réflexes dans les muscles, qui provoqueront une flexion dorsale du gros orteil et du pied. Le plus souvent, d'après mon expérience, c'est le long extenseur des orteils qui se contracte en premier, suivi par le jambier antérieur, les extenseurs communs, et enfin les muscles péroniers. »

Le signe de Gordon

Alfred Gordon est un neurologue américain né en France en 1874. Il étudie la médecine à Paris, où il obtient son doctorat en 1895, à l'âge de 21 ans. Il travaille ensuite pendant quatre ans entre Paris, Berne et Munich, avant d'émigrer vers les États-Unis en 1899. Il vit à Philadelphie, où il est un membre actif de la *Neurological Society* et professeur de neuropathologie au *Jefferson Medical College*. Son principal travail est *On the Study of Reflexes*. Il meurt en 1953 [12].

Il décrit son « réflexe paradoxal des fléchisseurs » dans la *Revue Neurologique* de 1904 [13] :

« Ce réflexe se produit de la façon suivante :

Le malade est couché sur le dos ou mieux encore assis, les pieds (pas les jambes) sur un tabouret. La jambe est légèrement tournée en dehors, car dans cette position les muscles sont entièrement relâchés. L'opérateur se place toujours de côté externe de la jambe. La partie saillante de la main étant placée sur la face antérieure du tibia, ses doigts exercent une pression assez forte sur le milieu du mollet. Je dis "pression forte", car elle doit être transmise aux muscles profonds.

Quelquefois on joint à la pression des mouvements latéraux

des muscles superficiels. Si le réflexe est présent, on remarquera une extension du gros orteil ou de tous les orteils. »

Ce réflexe est appelé paradoxal car il met en jeu les muscles fléchisseurs des orteils, et qu'il produit l'effet inverse, à savoir l'extension des orteils.

Le signe de Rossolimo

Grigori Ivanovitch Rossolimo est un neurologue russe né en 1860 à Odessa. D'origine grecque, son grand-père a immigré en Russie suite au naufrage de son bateau. En 1884, il est diplômé de l'Université de Moscou, et travaille dans la Clinique des maladies neurologiques. Il obtient son doctorat en médecine en 1888 et en 1890, il devient le chef du département de neurologie dans la Clinique d'Aleksei Alekseevich Ostroumov (1844–1908). Il se spécialise dans le domaine de la neuropsychologie de l'enfant [14].

En 1911, avec d'autres employés de l'Université de Moscou, il démissionne en signe de protestation contre les réformes réactionnaires mises en place par le ministre de l'éducation. Par la suite, il ouvre son propre Institut de neurologie et de psychologie de l'enfant. En 1917, il retourne à l'université de Moscou où devient chef du service de neurologie et directeur de l'Institut de neurologie. Il crée ensuite un département de neuropsychologie pour enfants.

Rossolimo est connu pour son travail en psychologie expérimentale et pour la recherche sur l'élaboration de profils psychologiques. Il est le co-fondateur du *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, un nom donné en l'honneur de Sergei Sergeievich Korsakov (1853–1900). Il meurt en septembre 1928.

Bien qu'il s'intéresse plus particulièrement à la neurologie pédiatrique, Rossolimo reste plus connu par le signe qui porte son nom et qu'il décrit en 1908 dans *Neurologisches Centralblatt* [15].

« Le travail que j'ai entrepris après la première publication de l'étude comprenait de nombreuses manifestations cliniques, comme le réflexe pathognomonique de flexion des orteils, qui est un phénomène très complexe et qui ne se manifeste pas toujours de la même façon. Pour ce travail, j'ai retrouvé 91 cas de maladies organiques du système nerveux central avec une atteinte pyramidale, dans lesquels on a pu constater le réflexe de flexion des orteils ; dans ces études étaient aussi décrits l'ancienneté du signe, l'état de la fonction motrice, le tonus et surtout les autres réflexes, avec bien sûr la référence qu'est le phénomène de Babinski. Le geste : si nous nous intéressons à un patient présentant

une affection pyramidale légère, un léger coup effectué sur la face plantaire des orteils, notamment au niveau du dernier orteil, entraîne dans un délai plus ou moins court, une flexion ou une abduction des orteils, suite à un spasme musculaire. Pour retrouver ce réflexe, le patient peut être assis ou allongé mais il est nécessaire de fixer le membre examiné en légère flexion du genou, en maintenant d'une main les muscles relâchés de la jambe et du pied. »

Le signe de Chaddock

Charles Gilbert Chaddock est un neurologue américain né en 1861 à Jonesville, Michigan (**Figure 3**) [16]. Il termine ses études de médecine en 1885, la même année où Joseph Babinski a rejoint Charcot à la Salpêtrière. À cette époque, Chaddock accepte un poste à l'asile North Michigan à Traverse City. Reflet de son milieu de travail, ses premiers écrits concernent la psychiatrie.

Dans la tradition de la plupart des aspirants neurologues américains de la fin du XIXe siècle, Chaddock passe une année à étudier en Europe (1888 à 1889). En 1892, il est professeur de neurologie et de psychiatrie à l'Université Marion-Sims, qui deviendra le département médical de l'Université de St. Louis, Missouri. Avec ce poste, son écriture se porte vers des sujets neurologiques, et son intérêt de plus en plus marqué pour la différenciation des syndromes cliniques neurologiques et psychiatriques.

Il voyage en Europe de 1897 à 1899 et passe la plupart de



Figure 3
Dr Chaddock Charles G.

ce temps à Paris comme assistant de Joseph Babinski. Plus tard, il revient fréquemment pour des longs séjours d'été en France. En plus de Babinski, son principal collègue européen fut Santiago Ramón y Cajal, célèbre histologiste et neuroscientifique espagnol, co-lauréat du prix Nobel de Médecine en 1906 avec Golgi. Chaddock est également crédité de la première utilisation du mot homosexuel en langue anglaise, dans sa traduction de l'ouvrage de Richard von Krafft-Ebing's « Psychopathia Sexualis » en 1887.

Chaddock décrit son réflexe éponyme en 1911 dans l'Interstate Medical Journal [17] :

« The irritation of the skin is best done with a rather dull steel point (a nail-file not sharp enough to wound the skin has served my purpose); in some cases the test can be made with a stout wooden toothpick, but absence of reaction to such irritation would not be conclusive. The area to be tested is the groove which outlines the external malleolus. In this groove, the point of the instrument used should be drawn from behind forward until the depression between the malleolus and cuboid is reached. This depression seems to be the most excitable point of the area. The degree of irritation applied should always be varied from slight stroking to rather severe scratching with considerable pressure, though it is never necessary to abrade the skin or cause actual pain. Normally, this stimulus causes no movement whatever of the toes; it does, however, in some cases, cause reflex contraction of the thigh-muscles exactly like that observed normally when the sole of the foot is similarly irritated. The abnormal reaction consists of extension or fanning of one or more, or of all the toes; »

« L'irritation de la peau est mieux faite avec une pointe d'acier émoussée (une lime à ongles peu tranchante pour ne pas blesser la peau m'a permis d'atteindre mon but) ; dans certains cas, le test peut être fait avec un cure-dent en bois solide, mais l'absence de réaction à cette irritation ne serait pas concluante. La zone à tester est la rainure que décrit la malléole externe. Dans cette rainure, la pointe de l'instrument utilisé doit être tirée d'arrière en avant jusqu'à ce que la dépression entre la malléole et le cuboïde soit atteinte. Cette dépression semble être le point le plus sensible de la région. Le degré d'irritation appliqué doit toujours varier entre un léger frôlement et un grattage appuyé avec une forte pression, mais il n'est jamais nécessaire d'abraser la peau ou causer une vraie douleur. Normalement, cette stimulation ne provoque pas de mouvement des orteils ; cependant, dans certains cas, elle peut provoquer une contraction réflexe des muscles de la cuisse, exactement comme

celle observée normalement lorsque la plante du pied est stimulée. La réaction anormale consiste en l'extension ou l'écartement d'un, de plusieurs ou de tous les orteils. »

Dans cet article, il explique comment rechercher son signe : à l'aide d'une pointe en acier, effectuer un mouvement d'arrière en avant sous la malléole externe. Ce mouvement doit s'arrêter au niveau du creux situé entre la malléole et l'os cuboïde. Normalement, il ne doit provoquer aucun mouvement. Lorsqu'il existe une irritation pyramidale, on note une extension d'un ou plusieurs orteils, comme celle que l'on recherche dans le signe de Babinski.

Le signe de Chaddock est rentré dans l'histoire de la neurologie, mais il ne faut pas oublier que ce signe avait été décrit également par un médecin interniste Kisaku Yoshimura, 5 ans avant Chaddock en 1906, mais n'avait publié son article que dans un journal japonais. Ce dernier fut aussi un des premiers à proposer l'utilisation de la stimulation électrique pour produire le phénomène du gros orteil [18].

Le signe d'Hoffmann

Johann Hoffmann est né le 18 mars 1857 à Rheinhausen en Allemagne (F). Il commence à étudier la médecine à Heidelberg, puis va à Strasbourg et Berlin pour compléter sa formation. Il devient par la suite assistant de Wilhelm Erb (1840–1921), professeur de neurologie et directeur de la Medizinische Klinik à Heidelberg. Il soutient sa thèse en 1888 sur l'augmentation de l'excitabilité mécanique des nerfs sensoriels dans la tétanie. Il est nommé professeur de



Figure 4
Johann Hoffmann

neurologie en 1891. Il décède le 1er novembre 1919 [19].

Le signe d'Hoffmann n'a jamais été publié par Hoffmann lui-même, c'est pourquoi Keyser, médecin américain, suggéra en 1916 de changer son nom par « réflexe digital » [20]. Cependant, ce signe peut bien être attribué à Hoffmann, car c'est un de ses élèves, Hans Curschmann (1875–1950), qui le décrit en 1911 [21]. Curschmann a été son assistant de 1901 à 1904.

Voici la traduction d'un extrait de la description initiale du signe en allemand :

« Le phénomène de J. Hoffmann (non publié), se recherche lorsque l'examineur tient le doigt du patient légèrement plié entre son pouce et son index. Il exerce alors un "claquement" vigoureux sur l'ongle du doigt du patient. Cette manipulation provoque alors rapidement une flexion du doigt en question ou de plusieurs doigts. »

D'autres noms moins connus sont également associés au syndrome pyramidal, comme :

- le signe de Gonda, en pressant sur le 4e orteil et en le relâchant brusquement comme dans le signe de Hoffmann, cela produit une extension du gros orteil. (Victor Gonda, 1889–1959, neurologue américain d'origine hongroise [22] ;
- le signe de Stransky, une abduction vigoureuse du 5e orteil suivi d'un relâchement brusque, entraînant une extension du gros orteil. (Erwin Stransky (1877–1962) est un neurologue autrichien) ;
- le signe de Schaeffer, par la pression du tendon d'Achille, extension du gros orteil (Max Schaeffer, 1852–1923, neurologue allemand) [23] ;
- le signe de Bekhterev-Mendel : flexion des 4 orteils en tapant sur la face dorsale du pied dans la région osseuse du cuboïde (Vladimir M. Bekhterev, 1857–1927, neurologue russe. Kurt Mendel, 1874–1946, neurologue allemand) ;
- le signe de Bing, par une pique de la face dorsale du gros orteil ou du pied produisant une extension de celui-ci. (Paul Robert Bing, 1878–1956, neurologue français originaire de Strasbourg) [24] ;
- le signe de Moniz : la flexion plantaire forte de la cheville résulte en une dorsiflexion des orteils. (Antonio Egas Moniz, 1874–1955, neurologue portugais, qui élaborait l'idée de l'angiographie cérébrale) [25] ;
- le signe de Throckmorton : la percussion de l'articulation metatarsophalangienne près du long extenseur de l'hallux produit une dorsiflexion du gros orteil. (Tom Bentley Throckmorton, 1885–1961, Neurologue américain) [26] ;
- le signe de Strümpell : la flexion de la cuisse produit une dorsiflexion du pied marquée. (Ernst A.G.G von Strümpell

(1823–1925), né en Lettonie, il a surtout exercé en Autriche et en Allemagne) [27].

Le déficit moteur du syndrome pyramidal.

Le signe de Mingazzini

Giovanni Mingazzini est un neurologue italien né à Ancona le 15 février 1859 (figure 5). Après avoir terminé ses études de médecine, il travaille à l'Institut di Fisiologica à Rome. Par la suite, il travaille sous la direction de l'anatomiste Francesco Todaro (1839–1912), puis brièvement avec le psychiatre et neuroanatomiste Bernhard von Gudden (1824–1886) à Munich, où il étudie la neuroanatomie [19].

Il est nommé professeur de psychiatrie et de neurologie à l'Université de Rome en 1895. En neuroanatomie, il s'intéresse particulièrement au noyau lenticulaire et à ses connexions avec le gyrus frontal inférieur. Il remarque qu'une lésion située immédiatement en avant du noyau lenticulaire gauche à l'endroit où les fibres issues de l'aire de Broca et celles en provenance de l'hémisphère cérébral droit se rejoignent est à l'origine d'une aphasie motrice. Cette zone sera plus tard baptisée « champ de Mingazzini » en son honneur. Mingazzini avait la réputation d'être un



Figure 5
Giovanni Mingazzini

excellent orateur et donnait ses cours sans notes. Il est considéré comme le fondateur de la neurologie italienne. Au moment de la prise du pouvoir par Mussolini, il refuse de se soumettre au fascisme et faillit être expulsé en Sardaigne. Il décède d'une crise cardiaque en 1929.

Il décrit son signe en 1913 dans la Revue Neurologique [28].

En voici un extrait :

« Il y a, enfin, un petit signe de l'hémi-parésie organique qu'un examen un peu délicat permet de noter. Il consiste dans l'abaissement précoce d'un membre inférieur dont la jambe est étendue et la cuisse pliée. La position que l'on fait prendre au sujet est celle du décubitus dorsal. On le prie de tenir les jambes écartées et soulevées en extension au-dessus du plan du lit, de manière à ce qu'elles forment avec celui-ci un angle de 45° environ. On voit alors, au bout d'une ou deux minutes, un des membres inférieurs (le parétique) s'abaisser lentement et avant celui de l'autre côté, ou bien s'animer de secousses oscillatoires, horizontalement ou verticalement, plus ou moins prononcées ; parfois, il s'y joint une flexion partielle de la jambe. Pendant cette expérience, il est bon d'empêcher le sujet de contrôler par la vue la position de ses membres inférieurs, et il faut même lui faire croiser les bras sur la poitrine.

Lorsque, d'un seul côté, on a la présence de l'un ou l'autre des signes orbitaires ou de tous les deux à la fois, que la main et le membre inférieur s'abaissent plus tôt d'un côté que de l'autre, qu'on se trouve en présence d'une légère augmentation des réflexes rotuliens et achilléens, tout cela constitue un ensemble symptomatique (très souvent conséquence d'une affection du noyau lenticulaire) que, seule, une analyse séméiographique conduite avec méthode peut révéler au médecin. »

Notez bien que dans cet article, le signe est recherché en demandant au patient d'effectuer une flexion de 45° des membres inférieurs, alors que la pratique actuelle veut qu'on le recherche avec une flexion à 90°. On doit cette modification à Jean-Alexandre Barré dont la biographie est exposée ci-dessous [29].

Le Signe de Barré des membres inférieurs : la manœuvre de la jambe

Jean-Alexandre Barré est un neurologue français né le 25 mai 1880 à Nantes (figure 6). Il poursuit ses études de médecine dans sa ville natale puis son internat à Paris, avec Joseph Babinski. En 1912, il publie sa thèse de médecine

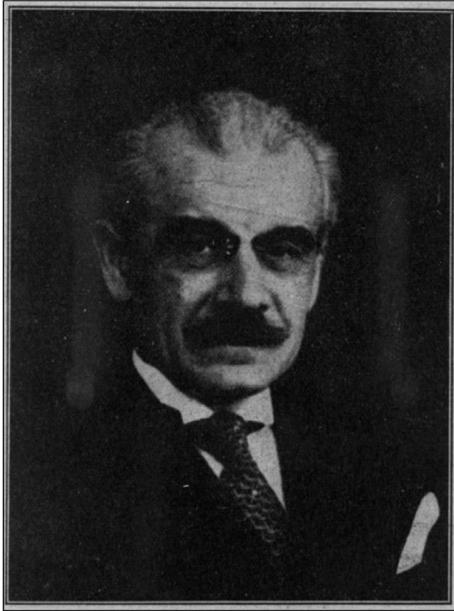


Figure 6

Le Professeur BARRÉ Professeur du clinique neurologique à la Faculté de Médecine de Strasbourg

intitulée « Les ostéoarthropathies du tabès ». Lorsque la Première Guerre Mondiale éclate, il rejoint Georges Guillain (1876–1961) dans le Centre Neurologique de la 6e armée. Il travaille avec une unité d'ambulances transportant des grands blessés. Ses exploits lui ont fait obtenir la Légion d'Honneur. À 39 ans, J-A Barré est nommé professeur de neurologie à Strasbourg en 1919, la place étant vacante à la fin de la guerre, lorsque la France a réoccupé l'Alsace-Lorraine.

Barré s'intéresse beaucoup à la sémiologie, qu'il apprend auprès de Babinski. Il se focalise ensuite sur la neurologie, l'otologie et les syndromes vestibulaires ; il fonde alors la Revue d'Oto- Neuro-Ophthalmologie.

Lors de la Seconde Guerre Mondiale, Barré rejoint de nouveau l'armée mais doit déménager à Clermont-Ferrand, en zone libre. En 1953, alors qu'il se rend à un congrès à Lisbonne, Barré est frappé d'un accident vasculaire cérébral avec aphasie sensorielle. En dépit de sa maladie, il participe à de nombreuses réunions scientifiques. Il meurt à Strasbourg le 26 avril 1967 [19].

La manœuvre de la jambe de Barré est décrite en 1919 dans la Presse médicale [30].

En voici un extrait (**Figure 7**) :

« Description de la manœuvre de la jambe.

La manœuvre que nous allons décrire nous paraît propre à

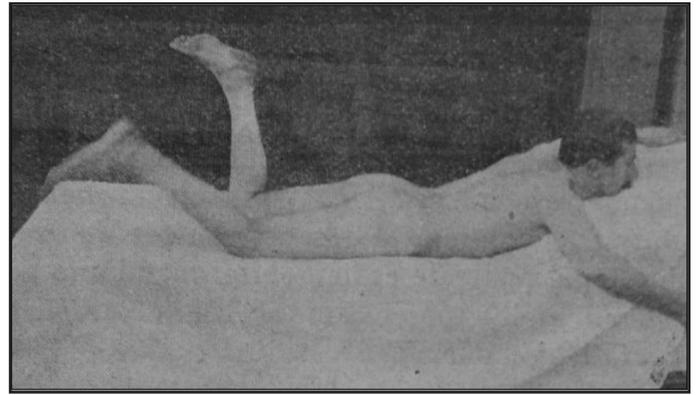


Figure 7

Hémi-parésie droite très légère. Manœuvre de la jambe positive

aider très notablement le diagnostic dans les cas délicats, à le trancher souvent avec netteté, et à mettre en évidence, d'une manière à la fois simple et en quelque sorte grossière, certaines paralysies frustes et presque latentes par perturbation du neurone moteur central.

Pour effectuer cette manœuvre, le sujet doit être couché à plat ventre sur un lit ou sur une table d'examen ; on fléchit ses jambes à angle droit sur les cuisses ; on lui commande de les maintenir immobiles dans cette position, puis on les lâche.

L'homme normal garde les jambes verticales très longtemps sans difficulté et sans effort marqué. Au contraire, lorsqu'il y a paralysie ou seulement parésie par atteinte du faisceau pyramidal, on voit la jambe du côté intéressé s'abaisser (voir fig. 1 et 2) ; suivant les cas, et suivant l'intensité du trouble paralytique surtout, la jambe tombe immédiatement et d'un seul coup, ou bien elle reste quelque temps verticale pour s'étendre progressivement et accomplir une chute régulière ou saccadée. Assez souvent en effet, sous l'influence des efforts vigoureux du malade, la jambe qui tombait se relève pour se défléchir de nouveau et tomber finalement après avoir répété plusieurs fois ce mouvement de sens contraire. »

Le signe de Barré des membres supérieurs

En août 1920, Jean-Alexandre Barré présente un article intitulé « Le signe de l'écartement des doigts », signe permettant de diagnostiquer des légères parésies des membres supérieurs. Un patient sain est capable d'étendre les doigts des 2 mains de manière symétrique et avec la même force. Barré demande au patient de mettre ses bras étendus de-

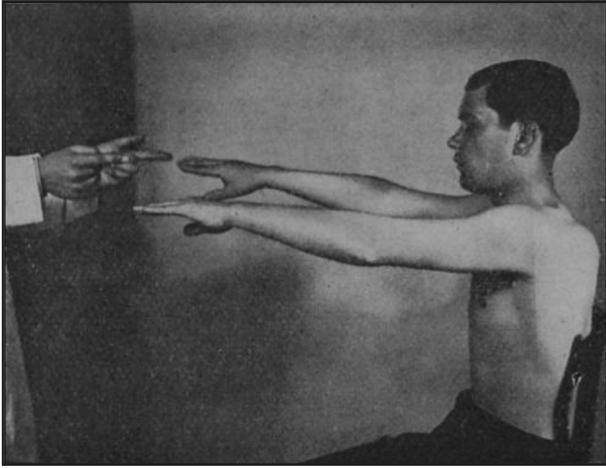


Figure 8

Epreuve du bras de Mingazzini—Le bras gauche s'abaisse verticalement ; on peut également que l'extension des doigts est moins complète à gauche qu'à droite

vant lui, les paumes se faisant face, et les doigts étendus. La moindre lésion motrice centrale provoque une incapacité à réaliser ce test correctement ; le signe de l'écartement est alors positif [31].

Voici un extrait de l'article princeps :

« Le signe de L'Ecartement des Doigts, par M. J.-A. Barré M. J.-A. Barré décrit, sous ce nom, un nouveau signe propre à déceler l'existence de paralysies et parésies légères du membre supérieur, dues à une lésion du neurone central. Un sujet normal, droitier ou gaucher, cherchant à écarter les doigts au maximum, exécute ce mouvement avec une amplitude et une force égales des deux côtés.

Le moindre déficit moteur par lésion centrale suffit à diminuer ce mouvement ; le signe de l'écartement est positif. Cette manœuvre, très simple, serait très sensible ; témoin précoce d'une parésie légère, elle peut demeurer le seul reliquat objectif d'une parésie qui évolue vers la guérison. Elle constitue, comme la manœuvre de la jambe du même auteur, un signe direct de paralysie et se montre plus fidèle que les modifications de la tonicité musculaire et de réflectivité osso-tendineuse.

Elle n'a de valeur, naturellement, que s'il n'existe pas de malformation de doigts, d'atrophie marquée des interosseux, de lésion des nerfs périphériques. Le signe de l'écartement des doigts n'a rien en commun avec le phénomène des interosseux décrit par M. Souques dans quelques cas d'hémiplégies avec contracture. »

Dans un autre article publié en 1937, il indique que les

paumes des mains ne doivent pas se toucher. Il mentionne également un « signe du bras » décrit par Mingazzini, qui ressemble beaucoup plus au signe de Barré tel qu'il est réalisé aujourd'hui, que le signe original de l'écartement des doigts (figure 8) [29]. Ces signes ont d'abord été décrits pour permettre de différencier les parésies d'origine organique de celles qui étaient simulées. Il apparaît que la manœuvre qui est actuellement appelée manœuvre de Barré au niveau des membres supérieurs a en réalité été décrite par Mingazzini, et que la manœuvre dite de Mingazzini au niveau des membres inférieurs a bien été décrite par lui, mais modifiée par J.-A. Barré ensuite.

Le signe de la main creuse de Garcin

Raymond Garcin est né à Basse-Pointe en Martinique le 21 septembre 1897. Il fait ses études de médecine à Paris. Il obtient son doctorat de médecine en 1927, devient ensuite médecin des Hôpitaux. Il devient professeur agrégé en 1939 et entre à l'Hôpital de la Salpêtrière en 1948 comme chef de service de la division Mazarin. Il enseigne à la faculté de médecine de Paris, la clinique neuro-chirurgicale, puis en 1954, la pathologie et la thérapeutique générale et, à partir de 1959 jusqu'à sa retraite, la clinique neurologique. Il fut membre de l'Académie Nationale de Médecine, de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, de la Société de Neurologie de Paris, de la Société de Biologie, de la Société de Neuro-Chirurgie de Langue française, de la Société d'Endocrinologie, de la Société de Thérapeutique, de l'American Academy of Neurology, et de nombreuses autres sociétés de langue espagnole ou portugaise. Il décède à Paris le 27 février 1971.

Il a décrit le signe de la main creuse de la lésion du faisceau pyramidal en 1955, en la différenciant de la main creuse tonique due à une lésion thalamique [32].

« Sous le nom de "signe de la main creuse" nous insistons depuis longtemps dans notre enseignement oral sur le fait suivant, qui, à notre connaissance du moins, n'a pas été décrit et qui nous paraît susceptible d'être utile au point de vue séméiologique. Si, les avant-bras fléchis verticalement, mains et doigts étendus dans l'axe de l'avant bras paumes en avant, le premier métacarpien ramené dans le plan (frontal) des autres métacarpiens, on demande au sujet d'écartier fortement les doigts, on voit à l'état pathologique le premier métacarpien se porter en adduction et en flexion légère. De ce fait, la paume prend un aspect plus excavé que du côté sain, l'éminence thénar s'étant portée en avant vers l'axe de la main. En ce qui concerne le pouce sa première phalange se met en flexion légère ou en extension, la 2e phalange se

met toujours en extension. »

Conclusion

La sémiologie neurologique du syndrome pyramidal s'est surtout enrichie à la fin du XIXe siècle et début du XXe siècle. Elle est toujours présente de nos jours, soulignant son importance dans l'examen clinique, car elle permet comme l'a si bien souligné le philosophe Michel Foucault, de rendre l'invisible : VISIBLE.

Les signes et les syndromes portant le nom des médecins éponymes restent encore employés dans le langage médical courant car elles confèrent un peu « d'humanité » à une terminologie qui tend de plus en plus à se dépersonnaliser, dans le sens d'un oubli progressif des patronymes des individus qui ont apporté leur pierre à l'édifice de la science médicale. Elles permettent également d'inscrire la culture médicale dans l'histoire des hommes.

Références

1. Karenberg A. Neuroagnostics: question 13: early anatomical explanation of contralateral neurological symptoms. *J Hist Neurosci* 2001; 10(2):201–17.
2. Courville CB. The ancestry of neuropathology; Hippocrates and De vulneribus capitis. *Bull Los Angel Neurol Soc* 1946;11(1–2):1–19.
3. Jastrowitz M. Beitrag zur Pathologie der Hemiplegien. *Berl Klin Wochenschr* 1875;12:428–30.
4. Rosenbach O. Ein Beitrag zur Symptomatologie cerebraler Hemiplegien. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh* 1876;6:845–51.
5. Westphal PC. Ueber einige Bewegungs-Erscheinungen an gelähmten Gliedern. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh* 1875;5(3):803–34.
6. Erb PDW. Ueber Sehnenreflexe bei Gesunden und bei Rückenmarkskranken. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh* 1875;5(3):792–802.
7. Broussolle E, Poirier J, Clarac F, Barbara J-G. Figures and institutions of the neurological sciences in Paris from 1800 to 1950. Part III: Neurology. *Rev Neurol (Paris)* 2012;168(4):301–20.
8. Poirier J. Joseph Babinski: a complex personality. *Bull Acad Natl Med* 2007;191(7):1343–53 [discussion 1353–4].
9. Babinski J. Sur le réflexe cutané plantaire dans certaines affections organiques du système nerveux central. *Comptes Rendus Seances Mem Soc Biol* 1896;48:207–8.
10. Van Gijn J. Hermann Oppenheim (1858–1919). *J Neurol* 2004;251(8):1028–9.
11. Oppenheim H. Zur Pathologie der Hautreflexe an den unteren Extremitäten. *Monatsschrift Für Psychiatr Neurol* 1902;12:421–3.
12. Laure A. Histoire de la sémiologie médicale à travers les éponymes [Thèse de doctorat en médecine]. Toulouse: Université Paul Sabatier; 2014 [115 p.; 2014TOU31011].
13. Gordon A. Réflexe paradoxal des fléchisseurs. *Rev Neurol (Paris)* 1904;22:1083–4.
14. Satran R. Gi Rossolimo (1860–1928). *J Neurol* 2005;252(11):1423–4.
15. Rossolimo GJ. Der Zehenreflex (ein speziell pathologischer Sehnenreflex). *Neur Cbl* 1908; 27:452–5.
16. Goetz CG. History of the extensor plantar response: Babinski and Chaddock signs. *Semin Neurol* 2002;22:391–8.
17. Chaddock CG. The external malleolar sign. *Interstate Med J* 1911;18:1026–38.

18. Tashiro K. Kisaku Yoshimura and the Chaddock reflex. *Arch Neurol* 1986;43(11):1179–80.
19. Koehler PJ, Bruyn GW, Pearce J. Neurological eponyms. USA: Oxford University Press; 2000. [20] Bendheim OL. On the history of Hoffmann's sign. *Bull Inst Hist Med* 1937;5:684–5.
21. Curschmann H. Über die diagnostische Bedeutung des Babinskischen Phänomen im präurämischen Zustand. *Münchener Med Wochenschr* 1911;58:2054–7.
22. Gonda VE. A new tendon stretch reflex: Its significance in lesions of the pyramidal tracts. *Arch Neurol Psychiatry* 1942;48(4):531–7.
23. Schaeffer M. Über einen antagonistischen reflex. *Neur Cbl* 1899;22:1016–8.
24. Bing P. Zur diagnostischen bewertung der varietäten des Babinskischen reflexes. *Schweiz Arch Für Neurol Uns Psychiatr* 1918;3:89–94.
25. Moniz E. Le signe de la flexion plantaire du gros orteil avec la jambe en flexion. *Rev Neurol (Paris)* 1916;30:173–6.
26. Throckmorton T. A new method for eliciting the extensor toe reflex. *J Am Med Assoc* 1911; LVI(18):1311–2.
27. Strümpell AV. Ueber das Verhalten der Haut- und Sehnenreflexe bei Nervenkranken. *Neur Cbl* 1899;18:617–9.
28. Mingazzini G. Sur quelques « petits signes » des parésies organiques. *Rev Neurol (Paris)* 1913;2:469–73.
29. Barré JA. Le syndrome pyramidal déficitaire. *Rev Neurol (Paris)* 1937;67:1–40.
30. Barré JA. La manoeuvre de la jambe. Nouveau signe objectif des parésies ou parésies dues aux perturbations du faisceau pyramidal. *Presse Med* 1919;27:793–5.
31. Barré JA. Le signe de l'écartement des doigts. *Rev Neurol (Paris)* 1920;942.
32. Garcin R. Syndrome cérébello-thalamique par lésion localisée du thalamus avec une digression sur le « signe de la main creuse » et son intérêt sémiologique. *Rev Neurol* 1955;93: 143–9.

Image Clinique

Quand la clinique rend l'invisible visible

Leonardo ASTUDILLO , Kim PARICAUD, Nicolas BRUCHER

OBSERVATION CLINIQUE

- Homme de 63 ans
- ATCD d'HTA sous lercanidipine et enalapril
- a présenté avec un amaigrissement important et une diminution de l'appétit depuis deux mois
- Le patient n'avait pas de sueurs nocturnes ni de fièvre
- L'examen physique révèle une légère ascite avec une hypertrophie du foie associée à un aspect nodulaire de l'ombilic (**Figure 1**). Le patient a un taux de plaquettes bas autour de 20000/mm³.

Sur le plan biologique :

- Hémoglobine : 13.7 g/dl, VGM 87 fl, GB 9330.plaquettes 38 000
- Bilan d'hémostase normal. TP 70 TCA 27/29.3 fib 1.53
- Na 131 K 4.5, Créatinine: 7.9 mg/l
- Calcémie : normale
- Bilan hépatique : ASAT 46 ALAT 29 ggt 170 PAL176
- Ferritine : 618 µg/L
- CRP: 49 mg/l. bil 19 alb34
- Electroforèse des protéines : N
- Hep B neg C neg, HIV neg
- TSH 2.22
- folates 5.8
- antiphospholipides anti B2GP1 négatifs



L Astudillo(1), K Paricaud(1), N Brucher(2)
1 Service de Médecine Interne,
2 Service de Radiologie
Clinique Saint Exupery, Toulouse

Quel est votre diagnostic ?

Il s'agit d'un **nodule de Soeur Mary Joseph**, en rapport avec une néoplasie sous-diaphragmatique.

Cliniquement l'ombilic est dur et semble infiltré.

Le scanner TAP APC montre des images nodulaires intra-parenchymateuses hépatiques et pulmonaires d'allure secondaire, image kystique peripancréatique et anomalies veineuses et artérielle faisant suspecter une anomalie pancréatique évolutive.

Une ascite faible abondance, une occlusion de la veine splénique, une splénomégalie, une sténose du tronc spléno-mésaraïque et une sténose de l'artère hépatique

L'IRM confirme la lésion suspecte isthmo-corporéale pancréas localement avancée et les localisations secondaires hépatiques.

A l'échographie, les tissus mous péri-ombilicaux apparaissent comme une graisse hyperéchogène.

Nous avons réalisé une biopsie de l'ombilic qui a confirmé un adénocarcinome d'origine pancréatique.

Le nom du nodule de Sœur Mary-Joseph est un nodule ombilical palpable traduisant une tumeur maligne abdominale. Cet éponyme est apparu en 1949, en reconnaissance de Sœur Mary Joseph Dempsey, première assistante chirurgicale régulière du Dr William James Mayo qui a rapporté cette découverte physique en 1928.

Classiquement, la tumeur primaire est un adénocarcinome, le plus souvent d'origine gastrique, ovarienne, colique ou pancréatique. Le nodule est un signe inquiétant, généralement annonciateur d'une maladie métastatique intra-abdominale étendue.

Références

Coll DM, Meyer JM, Mader M, Smith RC. Imaging appearances of Sister Mary Joseph nodule. Br J Radiol 1999; 72(864):1230-1233.

Mayo WJ. Metastases in cancer. Proc Staff Meet Mayo Clin 1928;3:327.

Fiche Pratique

Bilan d'une gynécomastie

Bilan Gynécomastie

Interrogatoire (médicaments)

Examen clinique

Bilan hépatique

Creatininémie

TSH T4I

Testostérone

LH FSH

17-béta-estradiol

béta-hCG

Bilan optionnel

Prolactine

Échographie testiculaire

(élévation du taux sérique d'estrogènes ou de b-hCG)

hCG test

Scanner abdominal

(en cas de suspicion de tumeur surrénalienne)

IRM hypophysaire

(si hypogonadisme hypogonadotrope partiel ou acquis)

Mammographie (uniquement si doute de lipomastie)

Médicaments responsables de gynecomasties

Anti-androgènes/inhibiteurs de la synthèse des androgènes

- Acétate de cyprotérone
- Flutamide, bicalutamide
- Finastéride
- Spironolactone

Antibiotiques

- Ethionamide
- Isoniazide
- Métronidazole
- Minocycline
- Kétoconazole
- Traitement anti-VIH (éfavirenz, antiprotéases)

Antiulcéreux

- Cimétidine, ranitidine
- Oméprazole

Toxiques

- Alcool
- Amphétamines
- Héroïne, méthadone
- Marijuana

Hormones

- Androgènes, œstrogènes
- Stéroïdes anabolisants
- hCG
- Hormone de croissance

Agents chimiothérapeutiques

- Agents alkylants
- Méthotrexate
- Vincristine, cisplatine, imatinib

Psychotropes

- Diazépam
- Halopéridol
- Phénothiazines
- Antidépresseurs tricycliques
- Risperdal
- Venlafaxine
- Fluoxétine
- Paroxétine
- Mirtazapine

Divers

- IEC (énalapril, captopril)
- Anticalciques (nifédipine, amlodipine, diltiazem)
- Amiodarone, digitoxine
- Métoclopramide
- Phénytoïne
- Théophylline
- Atorvastatine Rosuvastatine Fenofibrate
- Minoxidil

Protocole : Midazolam en sédation pour détresse en phase terminale

Le midazolam est utilisé en raison des exigences de maniabilité, réversibilité, marge de sécurité thérapeutique, facilité d'emploi et moindre coût.

En effet, le midazolam par sa demi-vie courte (2 à 4 h), son effet sédatif dose dépendant (20 à 60 minutes selon la posologie - 0,05 à 0,15 mg/kg), son caractère hydrosoluble permettant des voies d'administration variées et ses caractéristiques communes aux benzodiazépines (anxiolytique, hypnotique, amnésiant et myorelaxant).

Le midazolam est disponible en ampoules injectables de :

- 5mg/1ml et de 50mg/10ml soit une concentration de 5mg/ml,
- de 5mg/5ml soit une concentration de 1mg/ml.

Indications

Situations aiguës à risque vital immédiat, facilement identifiables :

- Hémorragies cataclysmiques notamment extériorisées (sphère ORL, pulmonaire et digestive)
- Détresses respiratoires asphyxiques (sensation de mort imminente par étouffement avec réaction de panique).
- Symptômes physiques et psychiques réfractaires, vécus comme insupportables par le patient (tout symptôme dont la perception est insupportable et qui ne peut être soulagé en dépit des efforts obstinés pour trouver un protocole thérapeutique adapté sans compromettre la conscience du patient).

Contre-indications

Les contre-indications du produit ne s'appliquent pas dans une situation palliative de détresse en phase terminale, l'effet principal recherché étant supérieur aux effets secondaires potentiels.

La contre-indication est l'utilisation en dehors des recommandations.

Recommandations

Un certain nombre de questions sont à poser en préalable à la sédation : Compétences de l'équipe sur la gestion des symptômes de fin de vie. Organisation de l'équipe et discussion pluridisciplinaire. Anticipation des situations nécessitant une sédation

Information au patient, son entourage et au sein de l'équipe soignante sur la technique, les objectifs et les risques.

Consentement éclairé du patient à chaque fois que cela est possible et/ou l'information de la personne de confiance désignée par le patient.

La sédation n'est pas une anxiolyse, une analgésie, un somnifère ou une euthanasie.

Protocole de soin

La décision de sédation est prise quand il existe une indication, dans le respect des recommandations précédemment cités en acceptant le doute sur les résultats attendus. Dans cette réflexion pluridisciplinaire, l'équipe mobile douleur soins palliatifs si elle existe dans la structure peut proposer son expertise.

Soin :

Titration par voie intraveineuse :

Préparer une seringue avec 5mg de midazolam ramené à 10cc avec du NaCl 0,9% ou du G5% (soit une concentration de midazolam de 0,5 mg/ml).

Injecter 1 ml (0.5 mg) toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à ce que le patient ait les yeux fermés, mais réponde à une stimulation tactile légère, (ex : traction sur le lobe de l'oreille)

Noter le nombre de mg nécessaires à l'obtention de cet état.

2 possibilités se présentent alors :

- soit laisser le malade se réveiller et faire alors une nouvelle titration si nécessaire,

- soit entretenir la sédation, jusqu'au moment prévu du réveil, en prescrivant une dose horaire égale à 50 % de la dose utile à l'obtention de l'état de sédation initial, en perfusion intraveineuse ou sous cutanée continue.

Noter le nombre de mg administrés.

Surveillance

L'évaluation se fait toutes les 15 minutes pendant la première heure ; puis au minimum 2 fois par jour. On appréciera pour adapter les posologies le degré de soulagement du patient par une hétéro évaluation et la profondeur de la sédation dont la référence correspond à un patient avec les yeux fermés, mais répondant à une stimulation tactile légère.

En cas de sédation prolongée, le bien fondé de la poursuite de la sédation sera réévalué selon l'évolution.

Noter dans le dossier patient les paramètres de surveillance.

Références

Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs. ANAES, déc. 2002

L'application Gratuite
sur les étiologies
en médecine

Disponible sur l'Applestore

1^{er} Aphorisme d'Hippocrate :
« l'art est long, la vie est brève ... »
Ars Longa, Vita brevis

A
RS
L
onga

CONVERGENCE