Tome 192 — Juin-Juillet — N° 6 2008

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par

MM. Jacques-Louis Binet, Secrétaire perpétuel
et Raymond Ardaillou, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique Adolphe
Adjointe à la Rédaction : Odette de Monts

ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE
16, RUE BONAPARTE — 75272 PARIS CEDEX 06
http://www.academie-medecine.fr

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

Jacques-Louis Binet, Secrétaire perpétuel
et Raymond Ardaillou, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique Adolphe
Adjointe à la Rédaction : Odette de Monts

Les sommaires du « Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine » sont reproduits dans les « Current Contents » de l'Institute for Scientific Information (Philadelphie). Les articles sont indexés dans le « Bioresearch Index » du Biosciences Information Service (Philadelphie), dans l'index Medicus, dans Excerpta medica et dans le « Bulletin Signalétique » du C.N.R.S. (Paris).

sommaire

Éloge

1085 de Louis Auquier (1918-2007)
Jean-Baptiste Paolaggi

Débat d'actualité

1093 La décentralisation des responsabilités de l'Etat en matière de santé publique
Renaud Denoix de Saint-Marc

Séance thématique sur « L'Echinococcose alvéolaire : une parasitose d'actualité. Ressources thérapeutiques »

1101 Introduction
Yves Chapuis

1103 Le parasite et ses relations avec ses hôtes
Parasite-host relationships and treatments
Dominique-Angèle Vuitton, Georges Mantion, Brigitte Bartholomot, Patrick Giraudoux, Solange Bresson-Hadni

1119 Où l'échinococcose alvéolaire sévit-elle ?
Geography of alveolar echinococcosis
Patrick Giraudoux, Francis Raoul, Franck Boué, Benoît Combes, Renaud Piarroux, Solange Bresson-Hadni, Dominique-Angèle Vuitton

1131 L'échinococcose alvéolaire : une maladie comparable à un cancer du foie à marche lente
Alveolar echinococcosis : a disease comparable to a slow growing cancer
Solange Bresson-Hadni, Jean-Philippe Miguet, Georges Mantion, Patrick Giraudoux, Dominique-Angèle Vuitton

1141 Echinococcose alvéolaire : comment affirme-t-on le diagnostic ?
Alveolar echinococcosis : how to confirm the diagnosis ?
Solange Bresson-Hadni, Eric Delabrousse, Frédéric Grenouillet, Georges Mantion, Dominique-Angèle Vuitton

1151 Le traitement de l'échinococcose alvéolaire humaine : une approche multidisciplinaire
Treatment of alveolar echinococcosis : a multidisciplinary task
Georges Mantion, Solange Bresson-Hadni, Dominique-Angèle Vuitton, Hao Wen, Yves Chapuis, Michel Gillet

Communications

1159 Modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone (SPRMs) : perspectives médicales
Selective progesterone receptor modulators : future clinical applications
Philippe Bouchard, Sophie Ouzounian, Nathalie Chabbert-Buffet

1175 Prise en charge des vascularites nécrosantes systémiques associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Treatment of anca-associated systemic necrotizing vasculitides
Louis Guillevin

1189 L'herpèsvirus humain 8 (HHV-8) : aspects cliniques, épidémiologiques et clonalité des maladies tumorales associées
Human herpesvirus 8 (HHV-8) : clinical and epidemiological aspects and clonality of associated tumors
Antoine Gessain

1207 De l'utilité des animaux domestiques pour la recherche en immunologie
Why domestic animals are useful in immunology
Bernard Charley

Information

1215 Le mal au ventre en Afrique : pathologie et imaginaire
Epigastric pain in Africa : pathology and imagination
Francis Klotz

Communiqués

1221 Alerte aux cigarettes aromatisées, dites cigarettes « bonbons »
Gérard Dubois et Roger Nordmann

1223 Nouveau conditionnement de boissons alcooliques : risques de désinformation du public
Roger Nordmann

1225 Les risques du téléphone portable. Mise au point

1229 Sur l'accès à la première année des études médicales
Danièle Loisance(au nom de la Commission XV (Excercice médical en milieu hospitalier public et en milieu hospitalo-universitaire)

1233 Le dépistage de la surdité dans la période néonatale précoce
François Legent (au nom des Commissions X — Maternité-enfance-adolescence, XIII — Handicaps et XVII — Ethique et droit)

Rapports

1237 08-04 Les doulas : une profession émergente ?
Doulas : an emerging profession ?
Roger Henrion (au nom de la Commission X — Maternité — Enfance — Adolescence)

1253 08-05 Nanosciences et médecine
Nanosciences and medicine
Claude-Henri Chouard, Emmanuel-Alain Cabanis, Jacques Chambron, Edwin Milgrom (au nom d'un groupe de travail)

1261 08-06 L'avenir de la biologie médicale en France
The future of the medical biology in France
Claude Dreux (au nom d'un groupe de travail mixte Académie nationale de médecine, Académie de pharmacie)

1277 08-07 Contribution de l'Académie nationale de médecine à la réflexion sur la réforme de l'hôpital
Daniel Loisance (au nom des CommissionsXV — Exercice médical en milieu hospitalier public et en milieu hospitalo-universitaire et VIII — Assurance maladie)

1287 08-08 Propositions pour une politique française de coopération sanitaire avec les pays en voie de développement
Proposals for French policy on health cooperation with developping countries
Jean Sénécal (au nom d'un groupe de travail)

1303 08-09 Sur la demande d'avis relatif au classement de la commune de Casteljaloux (Lot et Garonne) en station hydrominérale
Jean-Pierre Nicolas, Michel Boulange (au nom de la Commission XII — Thermalisme et eaux minérales)

1305 08-10 Sur la demande d'orientation thérapeutique supplémentaire « Rhumatologie » pour la station thermale de Châtel-Guyon
Patrice Queneau, Pascale Jeambrun (au nom de la Commission XII — Thermalisme et eaux minérales)

Présentation d'ouvrages

1311 Milgrom Edwin et Baulieu Etienne-Emile. — Hormones, santé publique et développement. Rapport nº 28 de l'Académie des sciences. EDP sciences, Les Ullis, 2008.
Présenté par Raymond Ardaillou

1313 Bazex Jacques. — Sport et Peau. Guide à l'usage du sportif, du médecin et de son entourage. Editions Privat, 2008, 1 vol., 235 p.
Présenté par Jean Civatte

1314 Mattei Jean-François. — L'homme en quête d'humanité. Paris, Presses de la Renaissance, 2007, 261 pp.
Présenté par Georges David

Vie de l'Académie

1317 Actes

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

1331 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1085-1091, séance du 10 juin 2008

Éloge de Louis Auquier (1918-2007)

Jean-Baptiste PAOLAGGI *

Né le 4 mai 1918 à Alger, Louis-Auguste Auquier est le descendant d'une famille provençale.

Il était l'arrière petit-fils d'un propriétaire terrien André Auquier. Cela explique qu'il soit resté très attaché à la Provence, et à la bastide familiale de Sainte Tulle près de Manosque. Mais avec André s'arrête la lignée des propriétaires et commence la lignée des médecins.

Ainsi notre confrère était le troisième de cette lignée puisqu'il était le petit fils d'un médecin, prénommé aussi Louis qui soutint sa thèse à Paris en 1882. Il était lui même le fils d'André Auquier, médecin du corps de santé de l'armée et qui fut emporté, en service commandé, en 1919, par le typhus exanthématique à la frontière de l'Algérie et du sud Marocain. Louis Auquier était donc petit-fils et fils de médecins qu'il n'a, en fait, pas connus.

Du coté maternel, deux oncles et un grand-père prirent en charge, avec sa mère, le soutien matériel et l'organisation de l'éducation de Louis et de sa sœur. Sa mère diplômée du conservatoire trouva un recours et un facteur d'équilibre dans la pratique du piano.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Louis fut un élève brillant et précoce, il fit ses études secondaires à Marseille chez les Dominicains et c'est dans cette ville qu'il passa le PCB en 1935 à l'âge de 17 ans. Il poursuivit ses études médicales à Paris où, en parallèle à ses premières années, il passa un certificat de chimie biologique à l'Institut Pasteur et un certificat de physiologie générale en Sorbonne. Il fut admissible à l'oral du concours de l'internat en 1938, nommé interne provisoire à l'âge de vingt et un ans en 1939, puis titularisé en 1940 comme le furent les provisoires de cette époque de la guerre.

Son cursus hospitalier fut stoppé brutalement par l'intermède tragique des années de guerre.

Mobilisé en 1939 comme médecin auxiliaire, Louis Auquier ne fut pas immédiatement démobilisé après l'armistice de 1940.

Il fut très sensible à l'appel du Général De Gaulle du 18 juin 1940 et déterminé, dès lors, de s'incorporer dans la Résistance.

Sa mère avait intégré le réseau Comète chargé d'organiser les filières de récupération des pilotes alliés tombés sur le territoire Français occupé. Elle abrita un pilote ce qui lui valut d'être internée durant huit mois, à Fresnes. Elle fut, plus tard, médaillée de la résistance.

Louis Auquier réussit à gagner l'Espagne en avril 1943. Il y mena une activité très importante participant aux soins des évadés, maltraités par le régime espagnol, dont il avait la charge et à l'organisation de leur transfert vers l'Afrique du Nord. En 1944. Il prit le dernier convoi vers cette destination et s'y engagea comme volontaire. Ce n'est qu'à la fin de la guerre qu'il regagna Paris.

De retour à la vie civile, il rencontra Mademoiselle Jacqueline Parguel. Ils se marièrent fin décembre 1946. On se doit de louer, ici, le charme et la lumineuse intelligence de Madame Auquier. Ils eurent trois fils.

Ils connurent un drame familial, la disparition de leur deuxième fils.

La génération suivante est composée de sept petits enfants.

La carrière hospitalière débutante de Louis Auquier reprit brillamment après sa démobilisation en novembre 1945.

Il fut interne dans des services prestigieux comme ceux de Justin Besançon, André Lemaire, René Moreau ou Lucien de Gennes.

Louis Auquier participa à la naissance de la Rhumatologie chez ses maîtres, à Paris, Florent Coste et Stanislas de Sèze et, à Aix les Bains, Jacques Forestier dont il est intéressant de considérer l'œuvre car il eut une importance décisive sur sa formation rhumatologique.

> ***Jacques Forestier*** *était un personnage hors du commun.*
>
> *Il fut l'auteur de la description de deux affections : l'hyperostose engainante du rachis dorsal et le rhumatisme des ceintures du sujet âgé ou pseudo-poyarthrite rhizomélique.*

Il publia, en 1929, les effets bénéfiques des sels d'or dans la polyarthrite rhumatoïde. Ce traitement empirique fut controversé mais confirmé par des essais thérapeutiques rigoureux, dans les années 60 et 70 et source d'un renouveau d'intérêt.

Forestier utilisa le lipiodol, huile iodée opaque aux rayons X, pour une exploration du sac dural. Il en étendit l'usage à l'étude des cavités naturelles. Surnommé « le Docteur Lipiodol » il fut invité aux États-Unis où il eut un grand succès en présentant cette méthode

Pour tous ses travaux, un hommage solennel a été rendu à Forestier, lors du congrès international de Rhumatologie à San Francisco en 1977.

Louis Auquier effectua son clinicat chez le professeur Pasteur Valery Radot.

Il partit aux Etats-Unis où il fut boursier et Research fellow in medecine à l'université de Stanford. Il y travailla chez Kuzell dont les travaux sur la phénylbutazone sont fameux.

Le cursus hospitalier de Louis Auquier peut être ainsi schématisé.

Nommé médecin des Hôpitaux en 1955, il a été, successivement, assistant de René Moreau, et de Stanislas de Sèze. Puis il devint chef de service à l'Hôpital Necker de 1960 à 1969. A partir de cette date, il dirigea le Service de Rhumatologie de l'hôpital Ambroise Paré, jusqu'en 1988.

Son cursus universitaire fut le suivant, il fut nommé :

en 1958, Professeur agrégé de médecine générale et thérapeutique,
en 1969, Professeur titulaire de pathologie médicale,
en 1972, Professeur de clinique rhumatologique au CHU Paris Ouest.

À l'étranger, il a fait des enseignements de 1958 à 1961 au Québec et au Vietnam Sud.
Il est Docteur honoris causa des universités de Tel Aviv et de Shangaï II.

Activités d'enseignement et de recherche

Louis Auquier s'est comporté à la fois :

— en brillant héritier de l'école clinique française, surtout dans le domaine de la sémiologie rhumatologique où il faisait preuve des plus grands dons et,
— en soutien de premier plan à la recherche.

Il sut par l'enseignement, au lit du malade, transmettre un savoir et un savoir faire inestimables à des générations d'étudiants et d'internes. L'examen de chaque patient donnait lieu à une épreuve de virtuosité qui les laissait admiratifs.

Il a, pendant les premières années de son cursus universitaire, consacré l'essentiel de son enseignement aux étudiants sous forme de cours à l'ancienne Faculté de médecine puis aux Facultés de Necker puis de Paris-Ouest. Pour la formation

continue, il a fourni un grand nombre d'articles de mise au point destinés aux praticiens.

La présidence de l'Université

Par la suite, il se trouva, élu à la présidence de l'Université Paris V — René Descartes à la suite du décès de Florian Delbarre, premier Doyen de la Faculté de médecine Cochin Port Royal et qui était le second Président de Paris V après Jean Frézal.

Ayant succédé temporairement à Delbarre car il était le vice Président de cette université, Louis Auquier fut, par la suite, reconduit à la présidence. Il se trouva ainsi responsable, pendant huit ans, de la conduite de cette prestigieuse Institution. Il en eut la charge de l'administration et la responsabilité des orientations. Bien que soucieux des autres disciplines de cette université, il était impliqué profondément dans la protection des valeurs et attributs de la médecine. Pour en donner un exemple il participa, avec succès au sauvetage de l'Académie de chirurgie menacée grâce à une aide décisive concernant ses locaux.

Travaux médicaux et scientifiques

Sa thèse soutenue en 1948 a porté sur « l'élimination de l'acide urique à l'état normal et à l'état pathologique ».

Il se détourna de ce genre de recherches physiopathologiques et se trouva une motivation plus profonde reposant sur l'observation rigoureuse des faits cliniques.

À l'heure actuelle, par un glissement sémantique regrettable, le terme de recherche clinique devient synonyme « d'essai thérapeutique ». Or il y a bien d'autres domaines touchant la clinique dont la teneur doit être établie scientifiquement.

De longue date, il était surtout préoccupé d'établir l'histoire naturelle des affections ostéoarticulaires de la hanche, du genou et du rachis. C'est pourquoi, en collaboration avec Forestier et son équipe, il a étudié des séries importantes et prolongées de malades d'Aix les Bains. Ces travaux ont été conduits grâce à l'équipe de son service où il fut faire un mention spéciale à Boasson, Cohen de Lara, Limon et au groupe d'Aix.

- les travaux sur la douleur de la hanche et du genou ont perdu beaucoup de leur intérêt car les prothèses ont bouleversé le problème.
- Pour ce qui concerne le rachis, avec un long recul de plus de dix ans, deux malades sur trois ne souffrent plus. De plus, les douleurs sont intermittentes et limitées au cinquième du temps d'observation. De ces travaux, même s'ils sont rétrospectifs, on peut légitimement conclure que, contrairement à une idée reçue, les troubles n'évoluent pas tous de façon inexorable vers l'aggravation.
- De nouveaux travaux avec une méthodologie adéquate devenaient nécessaires. Elles ont été menés, avec J. Coste sur les lombalgies aiguës.

- Du fait des incertitudes qui pèsent sur l'efficacité des interventions chirurgicales, d'autres études devraient, actuellement, être menées sur la pathologie rachidienne dite « chronique », après en avoir établi des définitions nosologiques convenables et validé des critères pour leur reconnaissance et leur suivi.

La claudication intermittente des racines lombaires ou lombosacrées.

Verbiest avait décrit des formes très évoluées de syndrome de la queue de cheval par sténose du canal lombaire, Louis Auquier a mené des travaux descriptifs minutieux portant sur les formes mono ou pauci-radiculaires de claudication intermittente avec constatations opératoires confirmant une sténose acquise du rachis lombaire.

Fallacieusement la communauté médicale s'est orientée ensuite vers une autre terminologie. A la place d'un concept nosologique valable, fait de signes et de lésions, elle désigna les anomalies anatomiques et d'imagerie. Cela donna naissance à la dénomination de « sténose du canal lombaire » alors que cette imagerie est très fréquente au cours du vieillissement et très peu spécifique.

Autres affections rhumatologiques

Louis Auquier s'est aussi intéressé à de nombreuses pathologies rhumatismales.

Plusieurs de ses travaux et de son équipe ont concerné la pseudo-polyarthrite rhizomélique et la maladie de Horton.

L'équipe s'est aussi beaucoup intéressée aux spondylarthropathies inflammatoires et aux enthésopathies qu'on y observe. Elle a pu montrer que le sceau de ces spondylarthropathies est une pathologie de l'enthèse : insertion sur l'os des tendons ou des ligaments ou de la capsule articulaire.

Il a, avec J.R. Siaud, participé à éclaircir la nature des tendinites achilléennes.

L'équipe de Louis Auquier s'est intéressée avec des collaborateurs de Jean Hamburger aux ostéonécroses aseptiques, survenant chez les greffés rénaux cortisonés.

La thèse de S. Arfi avait précisé les données factuelles : et il est vite apparu que c'étaient les fortes doses de corticothérapie utilisées en prévention de la crise de rejet qui étaient reliées à l'apparition des nécroses.

De plus, l'observation de douleurs osseuses au septième jour après la greffe a donné naissance à l'hypothèse d'une ischémie ostéomédullaire très précoce.

Pour tester cette hypothèse, une étude expérimentale a été conduite par J.M. Le Parc. Des doses élevées de corticoïdes, ont provoqué au septième jour, chez le lapin, un pic d'hyperliprotéinémie, accompagnée d'une stéatose diffuse, de lésions d'embolie graisseuse et de lésions de nécrose médullaire épiphysaire, alors que la série témoin en reste indemne.

Travaux divers

En plus de très nombreux travaux sur diverses pathologies, il sera fait mention de deux autres pathologies remarquables par leur rareté et leur cause constituée de troubles métaboliques :

- Une ostéopathie liée au syndrome de Toni-Debré-Fanconi dû à la méthyl-3-chromone,
- Un cas rarissime d'hypophosphatasie congénitale révélée chez une femme de la cinquantaine, premier cas français démontré de cette affection.

Louis Auquier se préoccupa de perpétuer l'action du Fonds d'études et de recherche du corps médical hospitalier. Il fut trésorier puis Secrétaire général durant vingt-cinq ans de cet organisme créé par Florent Coste, René Fauvert et Jean Hamburger. Il consacra beaucoup de temps et de dévouement à cette fonction. Ce fut non sans mal car il fallut à la fois s'occuper de son financement, de sa gestion, du suivi et du maintien d'un partenariat avec l'Assistance Publique de Paris.

En hommage à cette activité, il existe à l'Assistance Publique de Paris un prix Louis Auquier dédié à la recherche médicale.

Louis Auquier fut élu à l'Académie nationale de médecine le 6 mars 1990.

Il en devint le Secrétaire adjoint de 1993 à 1999, puis fut élu Secrétaire perpétuel pour la période 1999-2002. Il quitta cette fonction, comme il s'y était engagé au terme de trois années d'action consacrés à la gestion des services administratifs et financiers et au fonctionnement de l'Académie. En outre, il participa à diverses activités sur le plan européen et international. Il amplifia alors l'ouverture sur l'étranger.

Il a été nommé membre Emérite le 11 janvier 2005.

Il a été fait chevalier de la Légion d'honneur en janvier 2003. Cette reconnaissance tardive des grands services rendus dans la Résistance et dans ses responsabilités professionnelles, participe d'une discrétion et d'une réserve à se mettre en avant. Il disait d'ailleurs de lui qu'il était un timide qui avait appris à compenser ce trait de caractère.

Pour récapituler la vie de Louis Auquier on peut dire qu'après de brillantes études, il a assuré, par son engagement dans la Résistance, le transfert en Afrique du nord des pilotes alliés et des Français évadés désireux de rejoindre la France libre.

Dans de nombreux domaines professionnels et institutionnels il a eu une grande palette d'actions.

- La pratique clinique : avec lui disparaît un très grand clinicien.
- Le souci de l'enseignement sous deux formes : ses cours universitaires et ses articles et séances de formation continue.

- La recherche clinique rhumatologique
- Mais surtout son activité de Président d'Université
- Sa participation efficace et dévouée à la gestion de notre compagnie.

Louis Auquier était un médecin humain, c'était certainement une des caractéristiques profondes de sa personnalité. Dans une période où il était encore fréquent de voir avec quelle désinvolture quelques « Patrons » inspirés d'une mentalité du XIXe siècle traitaient les patients, il s'adressait, au contraire, à eux humainement tout en prenant soin de leur prodiguer les meilleurs soins et en s'efforçant de ne pas nuire. Il les associait à la prise des décisions importantes tout en ménageant leur intimité, leur pudeur et leur dignité.

Ainsi, Louis Auquier n'avait manifestement pas attendu la nouvelle vague des philosophes et des spécialistes de l'éthique pour se comporter en humaniste.

La fin de sa vie a été affligée par une longue et cruelle maladie pour laquelle Madame Auquier, secondée par ses enfants, a fait preuve d'un grand dévouement. Il a su montrer, en cette circonstance, une discrétion parfaite, un courage exemplaire et un détachement teinté d'humour, toutes ces vertus que ceux qui le connaissaient bien n'ont pas été étonnés de retrouver dans cette conjoncture à laquelle il avait su se préparer de longue date. C'est ainsi qu'il m'adressa, les jours suivants sa décoration de la Légion d'honneur, une copie du discours de notre regretté ancien Président Blancher agrémentée de ce commentaire d'un humour assez singulier :

« Voilà mon premier éloge funèbre. Je ne crois pas pouvoir entendre le second »

L'éloge formel qui m'a été confié est l'occasion pour l'Académie nationale de médecine et pour moi-même, de lui rendre ce dernier hommage. On doit déplorer de voir disparaître avec lui un clinicien hors pair, un médecin empreint d'humanisme et un homme dévoué à diverses grandes tâches de soutien à la recherche et de gestion d'institutions prestigieuses.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1093-1099, séance du 24 juin 2008

Débat d'actualité

La décentralisation des responsabilités de l'État en matière de santé publique

Renaud DENOIX de SAINT-MARC
Membre du Conseil Constitutionnel

Dans l'incapacité qui est la mienne de traiter un sujet relevant de vos disciplines, je me suis proposé d'aborder une question d'organisation administrative avec l'œil du juriste. Il est frappant de constater que ces dernières années ont été marquées par une très nette tendance à la décentralisation des responsabilités de l'État dans le domaine de la santé publique. Je me propose donc de rappeler ce mouvement de décentralisation, d'essayer d'en découvrir les causes et de porter un jugement sur cette évolution. Cet exposé vous mettra en présence des autorités administratives indépendantes qui se sont développées dans ce domaine comme dans d'autres. Cette mode suscite dans mon esprit une interrogation dont j'aimerais vous faire part.

Depuis bien longtemps, les collectivités publiques ont pris conscience de leurs responsabilités dans le domaine de l'hygiène et de la santé. L'un des devoirs essentiels de toute société est, en effet, de pourvoir à la sécurité de ses membres, non seulement à l'égard de ses voisins, considérés comme des adversaires potentiels, mais aussi à l'égard des fléaux naturels, comme la famine ou les épidémies. Sous l'Ancien Régime, le pouvoir royal y a été attentif car la santé était déjà regardée comme un objet de la police, au sens très général où on l'entendait alors, c'est-à-dire comme relevant des devoirs de l'État pour tout ce qui regarde la sûreté et la commodité des hommes. Dans un « Traité de la police » publié en 1705, Nicolas Delamare incluait dans cette notion « la santé et les vivres » et justifiait l'intervention du pouvoir de l'État en ces domaines par le motif que l'unique objet de la police, c'est-à-dire de l'intervention de la puissance publique en ce domaine, « *consiste à conduire l'homme à la plus parfaite félicité dont il puisse vivre en cette vie* ».

Toutefois, l'initiative dans le domaine de la protection de la santé était en grande partie confiée ou abandonnée aux institutions religieuses et charitables et aux municipalités. Dans les derniers temps de l'Ancien Régime, la célèbre loi des 17 et 24 août 1790, dans l'article 3 de son titre IX, confiait à la vigilance et à l'autorité des corps municipaux le soin de *« prévenir par les précautions convenables et de faire cesser, par la distribution des secours nécessaires, les accidents et fléaux calamiteux »*.

Cette formule, à peine remaniée, sera reprise dans la grande loi municipale de 1884, codifiée aujourd'hui à l'article L 2212-2 du code général des collectivités territoriales « *La police municipale a pour objet d'assurer le bon ordre, la sûreté, la sécurité et la salubrité publique. Elle comprend notamment... le soin de prévenir par des précautions convenables et de faire cesser... les accidents et les fléaux calamiteux... tels que... les maladies épidémiques ou contagieuses, de pourvoir d'urgence à toutes les mesures d'assistance et de secours* ».

On se méprendrait si on devait regarder l'attribution de cette responsabilité aux communes et en particulier aux maires comme marquant le désintérêt de l'État à l'égard de la police sanitaire. En effet, selon les principes de notre droit public, en conférant aux autorités locales cette compétence, la loi leur imposait, de ce fait même, l'obligation d'en faire usage. L'attribution d'une compétence à une autorité publique n'équivaut pas à un titre de propriété dont on peut faire usage ou non. L'attribution d'une compétence implique en effet le devoir pour le dépositaire d'en faire usage. La carence ou l'inertie du maire entraîne non seulement la mise en jeu de la responsabilité de la commune, mais encore la possibilité pour le pouvoir central, représenté par le préfet, de se substituer au maire défaillant pour prendre en ses lieu et place les mesures nécessaires. Par conséquent, l'attribution aux maires de pouvoirs de police dans le domaine de la santé publique ne doit pas être regardée comme le signe d'une démission de l'État mais seulement comme le choix délibéré d'un certain mode d'organisation, décentralisé, de la police sanitaire.

Toutefois, l'État devait progressivement s'investir davantage en ce domaine. La première étape est marquée par le vote de la loi du 15 février 1902 relative à la protection de la santé publique. Elle comporte des obligations pour les autorités décentralisées (les maires) et déconcentrées (les préfets) avec les règlements sanitaires municipaux et départementaux, mais elle contient aussi des règles d'application uniforme sur le territoire national, édictées donc directement par l'État, comme la déclaration obligatoire à l'autorité publique des maladies transmissibles et l'obligation de vaccination antivariolique ; elle dote l'administration centrale d'un outil d'expertise, le Comité consultatif d'hygiène publique de France, sans omettre l'Académie nationale de médecine, associée à la préparation des mesures réglementaires prévues pour l'application de la loi.

La deuxième étape naît de la première guerre mondiale et de l'épidémie de « grippe espagnole ». La Chambre des députés réclame la création d'un ministère de la Santé publique. Celui-ci est créé par décret du 27 janvier 1920 sous la dénomination de « ministère de l'hygiène, de l'assistance et de la prévoyance sociale » ; il regroupe divers services centraux créés çà et là, notamment au ministère de l'intérieur, en raison de ce que ce ministère avait en charge l'administration départementale et municipale. Depuis lors, il a toujours existé une administration centrale de la santé, parfois autonome, le plus souvent associée à la famille, à l'aide sociale, à la sécurité sociale, voire, de façon plus curieuse, à l'administration du travail. Enfin, dans les départements, les services extérieurs de l'État seront enrichis des directions départementales de la Santé par l'effet d'un décret-loi du 30 octobre 1935.

Cette vue cavalière de l'histoire de l'administration montre ainsi une progressive prise en charge directe, par l'État lui-même, des responsabilités dans le domaine de la santé publique.

Mais depuis une vingtaine d'années, on assiste à une inversion de cette tendance. C'est d'une véritable décentralisation dont nous sommes les témoins. Ce n'est pas, pour l'essentiel, une décentralisation territoriale en faveur des collectivités régionales, départementales et municipales. C'est une décentralisation fonctionnelle qui consiste, d'une part, à détacher de l'administration centrale des pans entiers de celle-ci pour les organiser sous forme d'établissements publics autonomes, d'autorités administratives indépendantes voire d'autorités publiques indépendantes et, d'autre part, à instituer sous l'une ou l'autre de ces formes les services nouveaux que les pouvoirs publics ont entendu créer.

Cette évolution s'est accomplie en quelques années, sans difficulté et avec l'approbation de l'ensemble des milieux intéressés. Elle est suffisamment importante pour être soulignée et pour que soient posées certaines questions qui, du point de vue de l'organisation de l'État, appellent, à mon avis, des observations critiques.

*
* *

Il est certain que l'administration centrale de la santé n'a jamais bénéficié de la compétence technique et du prestige des grandes administrations régaliennes organisées depuis plusieurs siècles, comme l'administration des Finances, les Ponts et Chaussées, les Mines, les Eaux et Forêts, encadrées par de grands corps d'État. On peut le déplorer mais le fait n'est guère contestable.

Or, l'évolution de notre société appelait de façon impérative de profonds changements dans l'organisation des services de l'État chargés de la réglementation et du contrôle dans le domaine de la santé publique.

En devenant plus complexe, la société se fragilise et s'expose à des catastrophes sans précédent. L'industrialisation de la production des biens de consommation, et notamment des produits alimentaires, mais aussi des médicaments et des cosmétiques, accroît les risques de diffusion de catastrophes potentielles. Les exemples trop connus de la contamination par le sida des produits sanguins, du drame de l'hormone de croissance, de la maladie de la « vache folle », démontrent l'évidence du risque de crises sanitaires dans un champ géographique étendu.

Il fallait donc bouleverser nos structures administratives pour accroître leur crédibilité scientifique, stimuler leur vigilance, améliorer leur réactivité, faciliter leur coopération avec le monde de la recherche, de la médecine et de la pharmacie.

Cette profonde réorganisation a été promptement menée à bien. On se plaint souvent, et parfois à bon droit, de l'inertie des pouvoirs publics ; dans le domaine qui nous occupe aujourd'hui, il faut au contraire se féliciter que le Gouvernement et le Parlement aient mené à bien les réformes à un rythme soutenu.

C'est ainsi qu'on a vu naître les agences de sécurité sanitaire entre 1993 et les toutes dernières années : Agence du médicament, devenue Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Institut de veille sanitaire, Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, devenue Haute autorité de santé en 2005, Etablissement français des greffes, Etablissement français du sang.

Dans la plupart des cas, la formule retenue pour la création de ces nouvelles institutions est celle de l'établissement public. Il s'agit là d'une formule éprouvée et satisfaisante. Il s'agit de personnes morales de droit public, dotées de la personnalité morale et de l'autonomie financière, qui offrent plus de souplesse que les administrations centrales pour la gestion et notamment pour le recrutement d'un personnel compétent. Leur conseil d'administration permet d'associer aux responsabilités les représentants d'autres intérêts que ceux de la Puissance publique. L'autonomie budgétaire leur permet de bénéficier d'autres ressources que celles résultant de la subvention du budget de l'État. Mais un lien fort et visible les rattache à l'État : c'est leur soumission au pouvoir de tutelle qui s'exerce sur le choix des dirigeants et sur les principales décisions prises par ces organismes.

Du point de vue du juriste, cette formule de l'établissement public ne peut qu'être approuvée.

Le législateur a eu aussi recours à la formule de l'autorité administrative indépendante, ce qui est concevable, et à celle de l'autorité publique indépendante, ce qui me paraît plus contestable.

L'autorité administrative indépendante a fait son apparition chez nous d'une façon très pragmatique, c'est-à-dire sans étude théorique préalable, avec la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés qui a créé une institution dénommée Commission nationale de l'informatique et des libertés, la CNIL, bien connue aujourd'hui. Il s'agit d'une instance qui n'est pas dotée de la personnalité morale et qui donc, de ce point de vue, ne se différencie pas des services centraux de l'État. Mais les dispositions qui l'ont instituée l'ont dotée de fortes garanties d'indépendance dans l'exercice des missions de service public qui lui étaient confiées. En particulier, cette instance est constituée par un collège dont les membres disposent d'un mandat irrévocable et dont les décisions s'imposent d'elles-mêmes, sans aucun pouvoir hiérarchique ni mesure de tutelle de la part de l'État. Cette formule pouvait invoquer un précédent, le modèle apparu aux États-Unis à la fin du XIXe siècle, dans un contexte politique, administratif et juridictionnel très différent du nôtre, marqué par la faiblesse de l'administration fédérale en quantité comme en qualité et soumise, de surcroît, à une instabilité due au « système des dépouilles », l'alternance des Présidents démocrates et républicains s'accompagnant de changements dans l'encadrement de cette administration. Cette formule a connu un grand succès puisqu'on dénombre aujourd'hui, d'après un rapport du Sénat, une quarantaine d'Autorités administratives indépendantes dans notre pays. Le projet de loi

contre le piratage sur Internet prévoit la création d'une nouvelle autorité administrative indépendante, l'Hadopi, c'est-à-dire la Haute autorité pour la diffusion des œuvres et la protection des droits sur Internet.

Dans le domaine de la santé, la formule a été utilisée pour instituer le Comité national consultatif d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Il n'y a rien à reprocher à ce choix du législateur compte tenu de la place qu'on a voulu donner à cette haute instance et de la nature de ses attributions purement consultatives puisqu'il est chargé de donner des avis sur les problèmes éthiques et les questions de société soulevées par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé.

Plus contestable à mes yeux est le recours à la formule de l'autorité administrative indépendante pour créer la Haute autorité de la santé ; plus contestable encore est la solution retenue par la loi à propos de la lutte contre le dopage.

La Haute autorité de santé a pris la suite de I'ANAES qui était un établissement public. Le législateur, en 2004, l'a érigée en autorité indépendante tout en lui conférant, en outre, la personnalité morale contrairement à la très grande majorité des autorités administratives indépendantes. La Haute autorité de santé a un rôle d'évaluation, d'avis, de recommandation, d'information, de certification ou d'accréditation dans de vastes domaines : les produits, médicaments, prestations et actes professionnels pris en charge par l'assurance-maladie ; le bon usage des soins et les bonnes pratiques ; les pratiques professionnelles, la qualité de la prise en charge sanitaire de la population. Elle est organisée autour d'un collège de huit membres, responsable de la mise en œuvre de l'ensemble des missions qui lui sont assignées. On conçoit aisément qu'eu égard à ses attributions, cette instance dispose d'une grande autonomie à l'égard des entreprises, établissements et personnes soumises à son champ d'action. On comprend moins bien qu'elle soit totalement autonome par rapport à l'État.

Avec l'Agence française de lutte contre le dopage, le législateur est allé encore plus loin. La lutte contre le dopage des sportifs est, incontestablement, un objectif de santé publique relevant de la responsabilité de l'État, car il ne s'agit pas seulement de la loyauté des compétitions ; il s'agit de la santé des pratiquants du sport. Dans ce domaine, il existait, à l'origine, un laboratoire national de dépistage du dopage, simple service rattaché à l'administration centrale. Puis le législateur a créé le conseil national de prévention et de lutte contre le dopage à qui a été attribué le statut d'Autorité administrative indépendante en 1999. Ce dernier a été transformé en Agence française de lutte contre le dopage, dotée de la personnalité morale, sans contrôle ni tutelle de l'État, par une loi du 5 avril 2006. Or les activités de cette instance, à savoir la définition d'une politique de contrôle, l'organisation de ces contrôles et les analyses qui en sont la conséquence normale, l'autorisation de certains produits, l'exercice d'un pouvoir disciplinaire, d'ailleurs limité, à l'égard des sportifs convaincus de dopage, la recherche en matière de lutte contre le dopage, enfin une activité de conseil auprès des pouvoirs publics et des fédérations sportives

ne justifiaient pas, à mes yeux, que soit utilisé un mode d'organisation si contraire aux règles de notre droit public.

Qu'on m'entende bien : je ne critique pas l'action des institutions dont je viens de parler. Je ne conteste pas que l'État responsable de la santé publique ait une large latitude pour organiser le service public en ce domaine selon les modalités qui lui paraissent expédientes et donc, décider de ne pas le gérer en régie directe. Mais, il me semble que le législateur a abusé du recours à la formule de l'autorité administrative indépendante. Il existe deux domaines où la formule est adéquate. Tout d'abord, lorsqu'il s'agit d'exercer un contrôle sur les activités publiques et privées touchant à l'exercice des libertés individuelles ou collectives. Ainsi l'existence de la CNIL et du CSA est justifiée. En second lieu, lorsqu'il risque d'y avoir conflit d'intérêt entre la collectivité publique exerçant ses prérogatives régaliennes et la même collectivité publique exerçant des activités industrielles et commerciales sur le marché. Tel est le cas des autorités de contrôle dans les domaines de l'énergie, des communications électroniques et des postes ou de la sûreté nucléaire.

Mais hors ces domaines, il faut regarder avec circonspection les projets de création d'autorités administratives indépendantes. Il y a deux grandes différences entre l'administration fédérale des États-Unis où nous sommes allés nous inspirer pour créer ces entités et l'administration française. Chez nous, le système des dépouilles n'existe pas et l'administration est professionnelle, stable et compétente. En outre, le contrôle de la légalité des actes de l'administration est beaucoup plus développé et efficace chez nous qu'aux États Unis. Enfin, et surtout, il y a des raisons de nature constitutionnelle qu'il faut prendre garde de ne pas omettre. L'article 20 de la Constitution dispose que *« le gouvernement détermine et conduit la politique de la nation. Il dispose de l'administration et de la force armée »* ; l'article 21, pour sa part, confie au Premier ministre le pouvoir réglementaire de droit commun. Enfin, d'après l'article 49, le Gouvernement est responsable devant l'Assemblée nationale.

Ces trois dispositions font obstacle à ce que le pouvoir exécutif soit éclaté en une infinité de cellules autonomes les unes par rapport aux autres et sur lesquelles l'exécutif n'aurait aucune prise. La tendance devient encore plus inquiétante lorsqu'on attribue à ces instances la personnalité morale, ainsi que le législateur l'a fait non seulement pour la Haute autorité de santé et l'Agence française contre le dopage, mais aussi dans d'autres domaines, pour l'Autorité des marchés financiers et l'Autorité de contrôle des assurances et des mutuelles. A l'égard des dommages provoqués par les actes des simples autorités administratives non personnalisées, l'État conserve la charge de la responsabilité. Il la perd, en revanche, à l'égard des actes des Autorités dotées de la personnalité morale, alors même que leurs ressources proviendraient pour l'essentiel de subventions de l'État, ce qui est, en particulier, le cas de l'Agence française de lutte contre le dopage, à concurrence de 94,7 % de son budget. Et comment déterminer à qui incombe la responsabilité de la conduite de l'Agence, confiée à un collège nommé pour une durée déterminée sans qu'aucune autorité politiquement responsable n'ait prise sur ce collège ? Les autorités indépendantes ne sont soumises à aucun contrôle gouvernemental, à aucun contrôle

parlementaire et, le plus souvent, à aucun contrôle financier. On peut se demander si l'on est encore dans la sphère de l'État.

Toute se passe aujourd'hui comme si l'État avait peur de se montrer. Non seulement on lui intime l'obligation d'être modeste ; on lui reproche d'être dispendieux et inefficace, mais il finit par ne plus avoir confiance en lui et il en vient à se dépouiller de compétences qui sont pourtant consubstantielles à sa propre existence.

Et pourtant, les modes traditionnels d'exercice de certaines compétences étatiques ne sont pas incompatibles avec l'objectivité et l'indépendance à l'égard des pouvoirs. Les Universités sont des établissements publics : l'enseignement n'y est-il pas donné dans l'indépendance ? Les juridictions organisées sous la forme de simples services, sans personnalité morale ne sont-elles pas indépendantes ? Pour prendre un exemple plus personnel, le vice-président du Conseil d'État que j'étais naguère, ordonnateur principal de l'ensemble du budget des juridictions administratives, est soumis au contrôle financier du ministre des Finances ; cette sujétion, inspirée par une juste prudence dans la gestion, non seulement ne m'a jamais gêné mais m'a, au contraire, rassuré sur l'orthodoxie de mon administration.

Je suis donc persuadé qu'il ne faut pas aller trop loin dans la décentralisation de la gestion des intérêts essentiels de 1'État. Dans le domaine de la santé publique, on n'est pas loin aujourd'hui des limites admissibles, Peut-être même, les a-t-on déjà dépassées.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1101-1102, séance du 17 juin 2008

Séance thématique

L'échinococcose alvéolaire : une parasitose d'actualité. Ressources thérapeutiques

Yves CHAPUIS *

INTRODUCTION

Vous vous rappelez sans doute que le 1er Avril dernier notre Secrétaire perpétuel, qui s'était absenté un instant, nous annonçait à son retour la capture dans les sous-sols de notre Académie d'un renard. Et ce n'était pas un poisson d'avril ! En plein Paris, dans nos locaux, un animal réputé sauvage, hôte habituel de nos campagnes était cueilli par les pompiers, et créait une véritable surprise.

Ce n'est peut-être pas la seule puisque la deuxième division, sur ma proposition, a retenu à la fin de l'année dernière le thème de cette séance qui, si elle comporte comme vous le verrez un important volet chirurgical offre sur le plan parasitologique, épidémiologique clinique et radiologique des informations qui ont profondément évolué au cours de ces dernières années.

Sans doute, né à Pontarlier, région de forte endémie, au point que dès mon enfance des consignes de prudence m'étaient données s'agissant de consommation de myrtilles ou de fraises sauvages, sans compter l'interdiction de toucher au pelage d'un renard mort, sans doute aussi le fait que parmi les cinquante premiers patients candidats à une transplantation hépatique j'ai compté trois patients atteints de cette redoutable parasitose : une adolescente de quinze ans et une jeune femme de vingt-six ans chez lesquelles les tentatives furent un échec et un douanier lorrain alors âgé de trente-neuf ans, aujourd'hui vivant avec vingt et un ans de recul. Ces raisons ont donc compté dans l'intérêt que je porte à cette maladie.

Mais ces raisons ne seraient pas suffisantes pour mobiliser dans une séance notre Académie. L'image du renard piégé dans nos murs est emblématique d'un changement du comportement de l'animal, de son expansion. Cette dernière va de paire, comme le montre les études récentes, avec le risque parasitaire.

Notre objectif aujourd'hui est non seulement d'attirer l'attention sur une parasitose redoutable susceptible de se généraliser avec pour corollaire la mise en œuvre de mesures de prévention, mais également de faire le point sur les connaissances

* Membre de l'Académie nationale de médecine

cliniques, radiologiques thérapeutiques et parmi ces dernières chirurgicales qui en matière de chirurgie hépatique connaissent peu d'équivalent dans la complexité.

Pour cela nous allons bénéficier de l'expérience et des travaux conduits au cours des vingt dernières années par nos collègues de l'Université de Franche Comté, travaux dont le rayonnement est non seulement national mais également international.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1103-1117, séance du 17 juin 2008

Le parasite et ses relations avec ses hôtes.

Mots-clés : Échinococcose. Echinococcus multilocularis. Immunogenetique. Interactions hote-parasite. Tolerance immunitaire. Cytokines. interférons

Parasite-host relationships and treatment

Key-words (Index medicus) : Echinococcosis. Echinococcus multilocularis. Immunogenetics. Host-parasite interactions. Immune tolerance. Cytokines. Interferons

Dominique-Angèle VUITTON *, Georges MANTION**,
Brigitte BARTHOLOMOT*, Patrick GIRAUDOUX***,
Solange BRESSON-HADNI**

RÉSUMÉ

*L'échinococcose alvéolaire (EA) est une cestodose causée par le développement dans le foie de la larve d'*Echinococcus multilocularis*. Les hôtes définitifs les plus habituels du parasite en Europe sont les renards. Ils hébergent dans leur intestin le ver adulte qui produit les oncosphères contaminants, dispersés dans l'environnement avec leurs fèces. Le loup, mais aussi le chien et le chat peuvent servir d'hôtes définitifs. Les petits rongeurs, notamment les campagnols en Europe et, de plus, de petits lagomorphes en Asie sont les hôtes intermédiaires qui hébergent la forme larvaire (métacestode) du parasite. Dans leur foie, prolifèrent de multiples vésicules qui progressent comme une tumeur et produisent les protoscolex contaminants pour le carnivore qui les dévore. L'homme prend la place du rongeur dans le cycle, et se contamine en mangeant crus des légumes ou des baies sauvages contaminés par les fèces des carnivores infectés, ou directement en touchant ces animaux. L'homme est un hôte naturellement résistant. Il existe une dépendance génétique de la sensibilité vis-à-vis de l'établissement durable de la larve chez les personnes contaminées. Chez l'homme, comme chez les hôtes intermédiaires animaux, l'immunosuppression favorise le développement parasitaire, dont l'interruption est sous la dépendance des mécanismes immunitaires de cytotoxicité cellulaire et d'hypersensibilité retardée. La tolérance vis-à-vis du métacestode est influencée par le parasite (en particulier les carbohydrates de la cuticule), et assurée par la production de cytokines « anti-inflammatoires/tolérogènes », IL-10 et TGF-β. Le traite-*

* Centre Collaborateur OMS pour la Prévention et le Traitement des Echinococcoses humaines Université de Franche-Comté et C.H.U. Jean Minjoz — 25030 Besancon

** Unité de Transplantation hépatique — CHU Jean Minjoz

*** Unité Mixte de Recherche CNRS/UFC « Chrono-environnement » Place Leclerc — 25030 Besançon

Tirés à part : Professeur Dominique Angèle Vuitton, adresse ci-dessus
Article reçu et accepté le 25 mai 2008

ment par Interféron-α, qui restaure un équilibre cytokinique favorable aux défenses de l'hôte, est une voie vers de nouvelles ressources thérapeutiques. La vaccination est une possibilité scientifiquement établie mais économiquement et politiquement utopique de prévenir la maladie. Cette prévention repose actuellement sur des conseils d'hygiène élémentaire, de cuisson des aliments potentiellement contaminés, de vermifugation des animaux domestiques par le praziquantel et de précautions lors des contacts avec les animaux sauvages et domestiques possiblement contaminés en zone d'endémie.

SUMMARY

Alveolar echinococcosis (AE) is a parasitic disease caused by intrahepatic growth of the larval stage of the cestode Echinococcus multilocularis. The main definitive host in Europe is the fox. The adult worms live in the fox intestine and their oncospheres are disseminated by faeces. Wolves, dogs and cats may also serve as definitive hosts. Small rodents — especially voles in Europe and small lagomorphs in Asia — are the natural intermediate hosts. The tumour-like larva is composed of multiple vesicles which produce protoscoleces, the fertile stage of the E. multilocularis metacestode. Carnivores are infected by preying on infected rodents. Like rodents, humans are intermediate hosts and are infected either by eating uncooked vegetables and berries contaminated by faeces of infected carnivores, or by touching such animals. Humans are naturally resistant to metacestode development. Genetic characteristics are involved in susceptibility/resistance to E. multilocularis metacestodes. In humans and other intermediate animal hosts, immune suppression enhances parasite growth, which is normally controlled by cytotoxic mechanisms and delayed-type hypersensitivity. Tolerance of E. multilocularis is due in part to parasite characteristics (especially carbohydrate antigens of the laminated layer) and in part to the " anti-inflammatory/tolerogenic " cytokines IL-10 and TGF-β. Treatment with interferon-α restores a cytokine balance favorable to the host and might be a new therapeutic option for AE patients. Vaccination is a scientifically sound but economically and politically Utopian means of preventing the disease. Prevention thus relies on simple lifestyle measures : cooking potentially contaminated food, regular treatment of domestic animals with praziquantel, and precautions when touching potentially infected definitive hosts (foxes and dogs).

INTRODUCTION

L'échinococcose alvéolaire (EA) humaine est une maladie provoquée par le développement dans le foie, de la larve d'*Echinococcus multilocularis* [1-4]. Cette zoonose reste mal connue en France du fait de son développement surtout rural et longtemps limité au quart Nord-Est du pays mais, par une progression récemment démontrée vers l'ouest et une extension aux secteurs urbains, elle semble bien devoir prochainement concerner une grande partie de la population française. L'interaction entre la larve *d'E. multilocularis* et ses hôtes intermédiaires est un modèle de l'équilibre qui s'installe entre un parasite et son hôte, et à ce titre peut être étudiée avec profit pour appréhender les mécanismes immunitaires mis en jeu, avec comme application potentielle de nouvelles ressources thérapeutiques.

LE PARASITE

Echinococcus (E.) multilocularis Leuckart, 1863, est un parasite de l'embranchement des Plathelminthes, classe des Cestodes, ordre des Cyclophyllidés, famille des Taenidés [1, 4]. A son stade adulte, c'est un vers de deux à quatre mm de long, qui comporte trois à six, mais généralement cinq segments, et un pôle génital unique. Il porte sur le premier segment un organe spécialisé dans la fixation : le scolex, avec quatre ventouses musculeuses et une couronne de petits crochets et une de grands crochets. Le nombre et la taille de ces crochets est un critère morphologique de différenciation d'*E. multilocularis* par rapport aux autres espèces du genre *Echinococcus*. Le scolex permet au parasite de se fixer profondément entre les villosités dans les cryptes intestinales de l'hôte. Le ver adulte est hermaphrodite, et, suite à la fécondation, l'utérus sacciforme se dilate dans le segment terminal (proglotide ou segment « ovigère ») par l'accumulation des œufs ou « oncosphères ». Ces œufs de 30-40 μm de diamètre, dont l'aspect ne permet aucune distinction d'avec les œufs des autres Taenidés, contiennent un embryon hexacanthe qui se transforme en une larve. Cette larve (ou « métacestode ») se présente sous la forme de multiples microkystes de un demi millimètre à un centimètre cinq de diamètre. La membrane germinative est un syncitium cellulaire qui tapisse chaque vésicule ; elle est entourée d'une cuticule acellulaire (la « *laminated layer* »). Issus par bourgeonnement de la membrane germinative et se détachant dans le liquide hydatique qui remplit chaque vésicule, les protoscolex, de forme ovalaire et de 100/300 μm de taille, sont les formes fertiles de la larve et reproduisent, sous une forme invaginée, le ver adulte, avec ses ventouses et ses crochets. Comparée à *E. granulosus*, agent de l'échinococcose kystique (ou kyste hydatique) assez polymorphe, pour lequel des sous-espèces peuvent être identifiées par les outils génétiques disponibles actuellement et l'unité de l'espèce être même mise en cause, l'espèce *E. multilocularis* est relativement monomorphe, et seule l'utilisation de marqueurs micro-satellites permet de faire des distinctions entre les diverses zones géographiques de distribution du parasite, sans que cela semble retentir sur leur pouvoir pathogène. Une nouvelle espèce, *Echinococcus shiquicus*, responsable de lésions tout à fait semblables à celles d'EA chez les hôtes intermédiaires sauvages de l'espèce *Ochotona* (les « pikas »), a été récemment identifiée sur le plateau Tibétain ; son rôle possible en pathologie humaine est inconnu.

LE CYCLE PARASITAIRE

Le cycle de vie du parasite dans la nature fait intervenir le parasite sous trois formes successives : le ver adulte, l'œuf (ou « oncosphère ») et la larve (Fig. 1).

Des carnivores sont les hôtes définitifs des formes adultes d'*E. multilocularis* qui sont attachés à la paroi de leur intestin. Le renard est l'hôte le plus commun d'*E. multilocu-*

laris en Europe, mais le chien et le chat peuvent être infectés. Le coyote, très réceptif à ce cestode, est un hôte définitif en Amérique du Nord. En Asie (Sibérie, Chine) le loup est également un hôte définitif sauvage ; en Chine, dans la plupart des zones endémiques, le chien est l'hôte définitif le plus habituel et la source des contaminations humaines ; des chiens contaminés (environ 1 % des cas examinés) sont aussi observés en Europe [1, 2]. Le chat est un hôte définitif possible, y compris en France. Cependant, les vers atteignent rarement la maturité et des œufs sont donc peu ou pas disséminés par leurs fèces, ce qui limite, au moins en théorie, passablement leur rôle comme vecteur de contamination humaine. Mais une étude épidémiologique de type « cas-témoin » autrichienne a montré une association significative de l'EA avec la possession de chats dans une population rurale [2]. Dans l'intestin des carnivores, le site de prédilection d'*E. multilocularis* est la partie distale de l'intestin grêle. Cependant, en cas de forte infection, le parasite peut occuper tout l'intestin grêle. En vingt-cinq à quarante jours après l'infection, le dernier segment gravide se détache des vers pour être expulsé avec les fèces de l'animal, libérant dans la nature les oncosphères infectants. Par la suite, l'excrétion d'œufs pourrait durer entre un mois et demi et quatre mois. Lorsqu'ils sont émis dans les fèces, les segments ovigères sont animés de contractions et de relaxations rythmiques qui expulsent les œufs et peuvent les disperser à plusieurs mètres sur le sol ou la végétation environnante. Chaque ver, en période patente, peut produire de vingt-cinq à trente-cinq œufs par jour, et comme l'infection d'un carnivore peut comporter quelques dizaines mais plus souvent quelques milliers de vers, ce sont souvent plusieurs centaines de milliers d'œufs qui sont disséminés par un seul hôte. Les carnivores peuvent se réinfecter ; cependant, les infections suivantes sont généralement moins massives que la primo-infection, en raison d'un certain degré d'immunité dont on connaît mal les composantes. Les oncosphères sont sensibles à la chaleur (à partir de 60° C) et à la dessiccation mais très résistants au froid y compris à la congélation. Ils sont résistants également à tous les antiseptiques connus (en dehors du formol chauffé...), ce qui est à la base des conseils de prévention ; ils peuvent survivre à l'état libre pendant plusieurs mois ou même années dans des conditions optimales d'humidité et de basse température [1].

De très nombreuses espèces de rongeurs, en particulier campagnols et rats musqués, en Europe et de petits lagomorphes (*Ochotona* sp.) sur le plateau Tibétain, sont les hôtes intermédiaires **;** ils ingèrent les oncosphères avec les végétaux souillés par les fèces des hôtes définitifs, hébergent le métacestode dans leur foie et l'amènent à la fertilité [1, 2, 4]**.** D'autres hôtes animaux, très divers, peuvent occasionnellement héberger le métacestode et développer des lésions proches de celles observées chez l'homme, c'est-à-dire le plus souvent non fertiles : lapins, lièvres, porcs, sangliers, chevaux, bovins, caprins, ovins et ...singes des zoos [1, 2]. Le chien a la particularité assez unique de pouvoir servir à la fois d'hôte définitif et d'hôte intermédiaire. Les embryons, provenant de la transformation des oncosphères par les liquides gastrique et duodénal de l'hôte, traversent le duodénum et parviennent au foie par voie portale. Dans le foie, la larve (ou « métacestode) issue d'un oncosphère prolifère par bourgeonnement, puis se vésiculise pour créer les nombreuses " alvéoles ", caractéristi-

ques de l'échinococcose « alvéolaire » [3]. Les vésicules matures produisent à partir de la membrane germinative la forme fertile du parasite, les protoscolex qui se détachent dans le liquide « hydatique » qui remplit chaque vésicule. Ingérés par les carnivores lorsqu'ils dévorent leur proie infectée, les protoscolex s'évaginent, sous l'influence des enzymes gastro-duodénaux et des sels biliaires, pour devenir des vers adultes et se fixer par leurs ventouses et crochets à la muqueuse intestinale d'un carnivore, hôte définitif. L'homme intervient dans le cycle comme hôte intermédiaire accidentel ; il « prend la place du rongeur ». Impasse parasitaire, il ne joue aucun rôle dans la propagation du parasite et donc dans la contamination. Très souvent, les larves ne deviennent pas fertiles et l'anatomo-pathologiste n'observe pas de protoscolex sur les coupes histologiques des lésions ; mais dans un quart des cas, un examen parasitologique plus approfondi peut les mettre en évidence. L'homme peut se contaminer en avalant des oncosphères, au contact des animaux parasités par les vers adultes et qui ont répandu les oncosphères sur leur pelage, et/ou par consommation de végétaux, salades ou baies, ramassées au ras du sol, ou en manipulant la terre. Contrairement à une idée souvent répandue, l'urine des carnivores n'est pas contaminante. Les recommandations pour la prévention, qui s'appuient sur les connaissances dont nous disposons sur les conditions de dissémination des oncosphères et sur leur résistance aux conditions environnementales, doivent être simples pour être efficaces, mais aussi proportionnées au risque : savoir que ni la congélation ni aucun des antiseptiques connus ne détruisent les œufs d'*E. multilocularis* ; cuire avant leur consommation les végétaux cueillis dans des zones exposées aux carnivores contaminés ; ne pas toucher les renards, qui désormais deviennent des animaux plus familiers, et si c'est indispensable porter des gants ; utiliser le praziquantel, seul actif contre le ver adulte, pour le déparasitage des animaux familiers ; et surtout suivre des règles élémentaires d'hygiène, comme le simple lavage des mains, qui réduisent le risque et ont le mérite de protéger contre un ensemble de maladies infectieuses.

LES DIFFÉRENCES DE SENSIBILITÉ/RÉSISTANCE AU DÉVELOPPEMENT LARVAIRE CHEZ L'HÔTE INTERMÉDIAIRE.

Chez les rongeurs, hôtes intermédiaires naturels, on constate de grandes différences inter-espèces de sensibilité à l'infection par *E. multilocularis*, qui peuvent d'ailleurs expliquer les différences observées dans la prévalence de la zoonose en fonction des zones géographiques [4, 5]. De même, des différences existent à l'intérieur d'une même espèce, comme dans les souches pures de souris [5]. Chez l'homme, avant le développement de moyens diagnostiques susceptibles d'identifier des lésions chez des sujets asymptomatiques, on considérait que toute infection par les œufs des échinocoques était automatiquement suivie du développement de la forme larvaire dans les organes et tissus cibles et donc à l'origine d'une maladie, l'EA. Cependant l'utilisation de la sérologie spécifique, puis de l'échographie abdominale a permis la

réalisation de dépistages de masse [6, 7]. La surprise a été de découvrir que dans les zones où la parasitose était endémique chez les animaux — hôtes, de très nombreux sujets avaient une sérologie positive et, à l'occasion, des calcifications hépatiques qui étaient le témoin d'une maladie ancienne et spontanément résolutive, on parle alors de formes " abortives " [6-9]. Les analyses épidémiologiques permettent de considérer que seules 10 % (voir moins) des contaminations [10] sont réellement suivies de maladie, on parle alors de formes " progressives " [1-3]. Les observations cliniques ainsi que ces observations épidémiologiques lors des dépistages permettent donc maintenant de considérer les échinococcoses comme des maladies « polaires » dans le sens où ce mot est employé pour désigner les diverses formes cliniques de la lèpre par exemple, formes cliniques dont on connaît la relation avec des particularités des réponses immunitaires [11]. Polaires, mais aussi « opportunistes ». En effet, dès les premiers essais de transplantation hépatique chez des patients atteints d'EA en 1986-87, une évolution accélérée de métastases pulmonaires ou cérébrales, et la réinfection du foie greffé à partir de fragments parasitaires d'origine splénique par voie portale, ou diaphragmatique par contiguïté, ont été observées [12, 13] ; cette facilitation de la croissance larvaire a pu être mise sur le compte de l'immunosuppression thérapeutique [14]. Une évolution quasi fulminante de la maladie a aussi été observée au cours du sida [15]. D'autres situations d'immunosuppression, comme le traitement de maladies inflammatoires chroniques, ou même la grossesse, sont des circonstances favorisantes de découverte de la maladie et d'aggravation, en particulier par dissémination métastatique [3, 16, 17].

LES BASES IMMUNO-GÉNÉTIQUES DE LA SENSIBILITÉ AU DÉVELOPPEMENT LARVAIRE CHEZ L'HÔTE INTERMÉDIAIRE

Les formes familiales d'EA sont assez rares ; cependant des résultats préliminaires semblent montrer que dans une même famille les patients atteints présentent des formes cliniques similaires, et partagent le même polymorphisme dans le système HLA [18]. Par ailleurs, dans les zones chinoises d'endémie où la prévalence est élevée et les facteurs de risque partagés par des communautés, une agrégation familiale des cas a été observée, dont l'étude immunogénétique plus précise est en cours [19]. Une étude européenne, portant sur 150 patients atteints d'EA comparés pour leur Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH, groupe HLA) à des témoins de la même zone géographique d'origine, a montré une association significative entre HLA DR11 et protection contre la maladie, HLA DPB1*0401 et susceptibilité, et surtout une association très significative d'HLA DR3 et DQ2 avec une évolution clinique grave de la maladie [20]. On sait que l'haplotype HLA B8, DR3, DQ2 est observé avec une fréquence inhabituelle chez les patients atteints de maladie auto-immune systémiques et se caractérise par une augmentation des réponses immunitaires humorales, et une immunité cellulaire relativement déficiente [21]. En Chine, une association a pu être montrée entre la présence de la maladie et HLA DR4 [22].

D'autres polymorphismes au sein du CMH sont également sur-représentés chez les malades atteints d'EA : en particulier un polymorphisme des molécules TAP, molécules codées au sein du CMH de classe I et intervenant dans le transport des peptides antigéniques ; un polymorphisme de TAP 2, au site 665, est significativement plus fréquent, et ce d'autant plus que les patients présentent une forme grave [23].

LES RELATIONS ENTRE SENSIBILITÉ/RÉSISTANCE, IMMUNOGÉNÉTIQUE ET RÉPONSES IMMUNES DE L'HÔTE INTERMÉDIAIRE

Le rôle de l'immunité cellulaire dans les réponses immunes effectrices vis-à-vis des larves d'*E.multilocularis* a été bien établi, mais aussi la faillite relative de ces réponses, du fait de l'établissement d'une tolérance assurée par le système immunitaire de l'hôte et au moins pour une grande part « pilotée » par la larve parasitaire elle-même.

La sensibilité ou la résistance des rongeurs sont corrélées à l'intensité des réactions immunes cellulaires [5] : — l'immuno-suppression pharmacologique augmente considérablement la croissance larvaire [14, 24] ; — le développement larvaire est beaucoup plus important chez les souris spontanément immuno-déprimées (souris Scid) [25] — les réactions d'hyper-sensibilité retardée vis-à-vis des antigènes d'*E.multilocularis* sont plus intense chez les souris des souches résistantes [26]. La sensibilité d'une souche est également en relation avec la séquence d'apparition des cellules qui prennent place dans le granulome aux premiers stades de l'infection et à l'importance de la fibrose, conséquence de l'activation des cellules immunitaires [27, 28]. L'étude du profil cytokinique des souris infectées expérimentalement par *E. multilocularis* a permis d'identifier trois stades qui correspondent à trois stades de progression larvaire : un premier stade caractérisé par une sécrétion quasi exclusive de cytokines Th1, Interleukine (IL)-2 et Interféron (IFN)-γ, associée à une croissance parasitaire lente ; un deuxième stade caractérisé par une sécrétion mixte de cytokines Th 1 et Th2, et tout particulièrement d'IL-5, ainsi que d'IL-10, associée à une croissance parasitaire rapide, et un dernier stade de suppression immunitaire presque complète avec diminution de toute sécrétion cytokinique, associé à une croissance parasitaire explosive et précédant de peu la mort de l'hôte [29]. L'injection d'IL-12 recombinante au moment de l'infection par *E.multilocularis* est capable de modifier cette séquence de sécrétion cytokinique : on observe alors une sécrétion initiale d'IFN-γ mais surtout une réduction très significative de la « vague Th2 » secondaire [30]. Cette modification du profil cytokinique est associée à une cicatrisation rapide des lésions initiales et à une protection de la plupart des souris contre l'infection parasitaire. Les *Tumor Necrosis Factors* (TNF) sont vraisemblablement des cytokines effectrices essentielles pour la protection, dans la mesure où des souris dont le gène du TNF a été invalidé sont beaucoup plus sensibles à l'infection parasitaire que des souris normales de même fond génétique [31].

Chez l'homme atteint d'EA, tout concourt à faire croire qu'une réponse cytokinique de type Th1 est à l'œuvre au sein de l'infiltrat de cellules immunitaires que l'on trouve autour du parasite : cette réaction granulomateuse est riche en macrophages, y compris au contact de la larve parasitaire, sous la forme de cellules « épithélioïdes », et dans l'infiltrat, sous la forme de « cellules géantes » [32, 33]. On y détecte aussi la présence de cytokines pro-inflammatoires, IL-1, IL-6 et TNF-α [34]. En périphérie du granulome prédominent les lymphocytes T. Il s'agit principalement de lymphocytes T CD8+ dans les formes progressives [32]. La forme circulante du récepteur de l'IL-2 est élevée dans le sérum des malades, mais semble en relation avec une expression macrophagique (et non pas lymphocytaire) de ce récepteur au sein des lésions, qui pourrait traduire une activité « régulatrice » de ces cellules [33, 34]. Les études de la sécrétion cytokinique par les lymphocytes du sang circulant montrent que parallèlement à une sécrétion modeste d'IFN-γ, l'IL-5 est une cytokine très spécifiquement induite par la stimulation par les antigènes parasitaires [35, 36]. La sécrétion d'IL-4 est d'intensité moyenne. Il faut noter que des IgE (et des IgG4) spécifiques d'*E. multilocularis*, induits par le « climat Th2 » de la maladie, sont constamment présents bien que des symptômes de type « allergique » soient rarement cliniquement exprimés dans l'EA [37, 38]. Cette présence est démontrée par la libération d'histamine par les basophiles de tous les patients atteints d'EA, en présence d'antigènes parasitaires, même si seulement la moitié de ces patients ont des IgE spécifiques du parasite dans leur sérum [37]. Mais la cytokine la plus marquante dans l'EA est sans nul doute l'IL-10 ; sa sécrétion par les cellules mononucléées du sang est tout à fait caractéristique des patients qui ont une forme progressive de la maladie, et ce d'autant plus qu'elle est grave et rapidement évolutive [36, 39]. Des taux élevés d'IL-10 sont présents dans le sérum de ces patients [40]. A l'inverse, une sécrétion spontanée d'IL-10 n'est pas présente chez les sujets qui ont une forme abortive (sérologie positive accompagnée de calcifications hépatiques) [39]. La sécrétion spontanée d'IL-10 caractéristique de l'EA progressive est significativement plus élevée chez les malades HLA DR3+ DQ2+ que chez ceux qui n'ont pas cet haplotype [41]. L'IL-5 n'est sécrétée que par les lymphocytes T CD4+ ; à l'inverse, de nombreux types cellulaires, lymphocytes T CD4+ mais aussi CD8+, cellules non T-non B (c'est-à-dire monocytes, macrophages, et cellules NK) participent à la sécrétion importante d'IL-10 [36]. Enfin, les cellules mononucléées périparasitaires sécrètent de l'IL-10 dans le foie, et ce d'autant plus qu'ils sont proches des vésicules parasitaires [42]. La plupart des lymphocytes T périparasitaires y sécrètent aussi du TGF-β, qui est avec l'IL-10, la principale cytokine capable d'assurer un état de tolérance prolongé. Cette sécrétion locale semble intervenir pour inhiber l'expression d'un récepteur indispensable à la cytotoxicité cellulaire, en dépit de la présence massive de son ligand, contribuant à la sidération des capacités de défense de l'hôte *in situ* [43]. Les carbohydrates de la cuticule parasitaire semblent jouer un rôle essentiel dans la modulation des réponses immunitaires de l'hôte vis-à-vis *d'E. multilocularis* [44, 45]. L'identification récente d'une sous-population de lymphocytes T effecteurs, Th17, sécréteurs d'IL-17 et responsables des phénomènes de recrutement et d'activation cellulaire à l'œuvre dans l'hypersensibilité retardée, devrait

susciter de nouvelles recherches ; des travaux sur la place des cellules dendritiques, à l'interface de la reconnaissance d'*E. multilocularis* par son hôte et de la mise en place des phénomènes de tolérance, sont actuellement en cours.

Ainsi, dans l'EA, l'importance de la réaction granulomateuse fait en quelque sorte illusion sur la nature exacte des réponses immunitaires en jeu. Chez les malades, tout se passe comme si les acteurs de la réponse immunitaire cellulaire se mettaient en place autour des cellules parasitaires, mais se trouvaient, au moins partiellement, paralysés par l'intervention de cytokines " anti-inflammatoires ", et d'autres médiateurs, comme par exemple le NO dont la contribution à l'état de tolérance a été démontrée dans l'échinococcose murine [44, 45]. La conséquence en est la chronicité des lésions : la réponse immune est inefficace pour détruire totalement le parasite mais suffisamment présente pour induire jour après jour la fibrogenèse et la cytotoxicité vis-à-vis des tissus environnant les vésicules parasitaires, réactions qui seront sources de complications cliniques. La fibrose, qui est certainement une des formes les plus irréversibles que l'on puisse observer dans le foie, en raison de la formation de « *cross-links* » extrêmement stables [46], ainsi que la nécrose qui creuse des cavités au sein des lésions, sous-tendent la plupart des symptômes qui impliquent un recours thérapeutique d'urgence [1, 5]. Par ailleurs, la stimulation importante de la sécrétion d'anticorps spécifique (dont les anticorps d'isotype IgE), que le climat cytokinique ainsi établi implique, n'est d'aucune aide pour la lutte contre le parasite, mais a l'avantage de faciliter le diagnostic de la maladie. On comprend bien, en revanche, l'avantage en termes de survie que le parasite peut retirer d'une réponse immunitaire partiellement efficace et prolongée dans le temps : la notion même de parasitisme implique une survie assez longue du parasite mais aussi de son hôte, au moins jusqu'à la production de formes fertiles pour que devienne possible le stade suivant du cycle parasitaire.

LA COMPRÉHENSION DES MÉCANISMES IMMUNITAIRES DE L'INTÉRACTION HOTE-PARASITE : UNE VOIE VERS DE NOUVELLES RESSOURCES THÉRAPEUTIQUES ?

Dès le milieu des années 1970, une équipe canadienne avait démontré que la croissance larvaire dans le modèle expérimental murin pouvait être partiellement contrôlée par l'injection préalable de BCG et avait déjà suggéré qu'une immunomodulation pourrait être d'intérêt thérapeutique dans l'EA [5, 45]. Les connaissances acquises sur l'équilibre cytokinique dans l'infection par *E. multilocularis* ont incité tout d'abord à utiliser l'Interféron-γ qui semblait être l'immunomodulateur le plus logique pour renforcer les réponses Th1 a priori protectrices. Ces essais ont cependant été relativement décevants tant chez la souris où il n'est capable que de diminuer la diffusion métastatique, que chez l'homme où il n'a été utilisé que dans des cas très graves mais n'a pas permis d'arrêter la croissance parasitaire [47, 45]. L'utilisation thérapeutique de l'IL-12 chez l'homme reste très problématique et n'a donc jamais été essayée. L'efficacité de l'Isoprinosine® (un immunostimulant com-

posé d'acédobène, de diépranol et d'inosine) comme anti-parasitaire vis-à-vis d'*E. granulosus* et *E. multilocularis* avait été démontrée expérimentalement au début des années 1990 [5, 45]. Le médicament était censé agir par son interférence avec le DNA parasitaire. Une étude pilote chez une dizaine de malades a montré une régression des lésions chez deux patients et des modifications immunologiques qui suggéraient un renforcement des cytokines Th1 aux dépens des cytokines Th2 : après quelques mois de traitement, la prolifération lymphocytaire spécifique était augmentée et la dégranulation des basophiles stimulée par les antigènes parasitaires, réduite [5, 45].

C'est une observation clinique fortuite mais exemplaire qui a cependant mis en évidence l'efficacité de l'IFN-α dans l'EA. Chez une patiente atteinte concomitamment d'EA et d'une hépatite C chronique, traitée par IFN-α2a, il a été possible de montrer l'intervention de cet interféron à la fois pour bloquer la progression larvaire et pour inverser le profil cytokinique. Au décours d'un an de traitement, ce profil, initialement majoritairement Th2 était devenu majoritairement Th1 [48] ; une régression significative des lésions parasitaires, mesurables par les examens morphologiques, était aussi observée. Une étude expérimentale chez la souris a tout à fait confirmé ces données d'observation en montrant que l'IFN-α est capable de renforcer les fonctions macrophagiques effectrices et de protéger la majorité des souris contre l'infection, tout en inhibant la sécrétion d'IL-10 et en renforçant celle d'IFN-γ par les cellules spléniques et les macrophages péritonéaux des souris traitées au moment de l'infection expérimentale [49].

Enfin, les études immunologiques des modèles d'EA et de Kyste Hydatique (la maladie induite par *E. granulosus*) ont conduit à la mise au point d'un des rares vaccins antiparasitaires efficaces dans une zoonose, le vaccin Eg95. Ce vaccin est parfaitement opérationnel pour la prévention du kyste hydatique chez le mouton et utilisé maintenant à grande échelle après des études « pilotes » de terrain. Une démarche similaire est potentiellement applicable aux hôtes intermédiaires d'*E. multilocularis* ; l'efficacité et la faisabilité ont été démontrées [50]. Il est évident que cette applicabilité est toute théorique dans la mesure où, à la fois, la nature « sauvage » du réservoir d'hôtes intermédiaires et la relative rareté de la maladie chez l'homme sont peu compatibles avec les phases extrêmement coûteuses et risquées du développement d'un vaccin. Des recherches sont en cours sur la mise au point d'un vaccin qui puisse protéger l'hôte définitif, et donc interrompre le cycle. C'est une tâche qui semble a priori plus ardue, car les connaissances sur les réponses immunitaires de l'hôte définitif sont beaucoup plus limitées, et une fois encore, la relative rareté de la maladie humaine et l'absence d'impact économique, en termes de maladie d'intérêt vétérinaire, compromettent d'emblée l'application de telles recherches.

REMERCIEMENTS

A Sophie Muraccioli et Céline Prudhon (Cellule de Communication du CHU de Besançon) pour leur réalisation graphique du cycle parasitaire, parue dans le numéro de

printemps 2008 de *R.com*, la lettre d'information sur la Recherche au CHU de Besançon. A tous les collaborateurs qui ont participé activement aux travaux évoqués dans cette mise au point, et particulièrement à Martine Liance, Jean-Philippe Meyer, Isabelle Emery, Véronique Godot, Saïd Harraga, Isabelle Beurton, Karine Bardonnet, Zhang ShaoLing, Yang Yurong, Lin Renyong, Jean-Mathieu Bart et Jenny Knapp. Aux collègues du monde entier qui ont accompagné et soutenu nos travaux en Europe et en Chine, et particulièrement à Philip Craig, Bruno Gottstein, Wen Hao, Zhou Hongxia, Shi Dazhong, Li Furong, Wang Qian, René Houin, Jean-Philippe Miguet, Michel Gillet, Danièle Lenys, Bernadette Kantelip, Peter et Petra Kern, Thomas Romig, Peter Schantz, Akira Ito, Paul Torgerson et André Capron. A la mémoire de Maurice Perrin, interne des hôpitaux de Besançon, auteur de la première thèse de médecine française sur l'échinococcose alvéolaire soutenue le 14 Janvier 1932, de Jean-Pierre Carbillet, professeur d'anatomie pathologique, et de Jean-Pierre Revillard, professeur d'immunologie, qui nous ont soutenus dans nos premiers pas « immuno-pathologiques » sur les traces d'*Echinococcus multilocularis*.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Craig P. — *Echinococcus multilocularis. Curr. Opin. Infect. Dis.,* 2003, *16*, 437-44.

[2] Vuitton D.A., Zhou H.X., Bresson-Hadni S., Wang Q., Piarroux M. *et al.* — Epidemiology of alveolar echinococcosis in humans : an update of the situation in Europe and China and new epidemiological trends. *Parasitology,* 2003, *127*, S87-107.

[3] Bresson-Hadni S., Vuitton D.A., Bartholomot B., Heyd B, Godart D. *et al.* — A twenty-year history of alveolar echinococcosis : analysis of a series of 117 patients from eastern France. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.,*. 2000, *12*, 327-336.

[4] Rausch R.L. — Life cycle patterns and geographic distribution of *Echinococcus* species. In : *The biology of Echinococcus and hydatid disease*. Thompson R.C.A. (ed). (Allen & Unwin Publishers, London), 1986, pp.44-80.

[5] Vuitton D.A. — The ambiguous role of immunity in echinococcosis : protection of the host or of the parasite ? *Acta Trop.,* 2002, *85*, 119-132.

[6] Bresson-Hadni S., Laplante J.J., Lenys D., Rohmer P., Gottstein B., *et al.* — Seroepidemiological screening of *E. multilocularis* infection in 7,884 subjects of a European endemic area of alveolar echinococcosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994, *51*, 837-846.

[7] Craig P.S., Giraudoux P., Shi D., Bartholomot B., Barnish G., *et al.* — An epidemiological and ecological study of human alveolar echinococcosis transmission in south Gansu, China. *Acta Trop.* 2000, *77*, 167-177.

[8] Bartholomot B., Vuitton D.A., Harraga S., Shi D. Z., Giraudoux P., *et al.* — Combined ultrasound and serologic screening for hepatic alveolar echinococcosis in central China. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 2002, *66*, 23-29.

[9] Yang Y.R., Craig P.S., Ito A., Vuitton D.A., Giraudoux P. *et al.* — A correlative study of ultrasound with serology in an area in China co-endemic for human alveolar and cystic echinococcosis. *Trop. Med. Int. Health*., 2007, *12*, 637-646.

[10] Gottstein B., Hemphill A. — Immunopathology of echinococcosis. *Chem. Immunol.,* 1997, *66*, 177-208.

[11] Abulafia J., Vignale R.A. — Leprosy : pathogenesis updated *Int. J. Dermatol.* 1999, *38*, 321-334.

[12] Bresson-Hadni S., Franza A., Miguet J.P., Vuitton D.A., Lenys D. *et al.* — Orthotopic liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis of the liver : report of 17 cases. *Hepatology,* 1991, *13*, 1061-1070.

[13] Bresson-Hadni S., Koch S., Beurton I., Vuitton D.A., Bartholomot B. *et al.* — Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis : long-term evaluation in 15 patients. *Hepatology,* 1999, *30*, 857-864.

[14] Liance M., Bresson-Hadni S., Vuitton D.A., Lenys D., Carbillet J.P., *et al.* — Effects of cyclosporin A on the course of murine alveolar echinococcosis and on specific cellular and humoral immune responses against *Echinococcus multilocularis*. *Int. J. Parasitol.*, 1992, *22*, 23-28.

[15] Sailer M., Soelder B., Allerberger F., Zaknun D., Feichtinger H., *et al.* — Alveolar echinococcosis of the liver in a six-year-old girl with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Pediat.,* 1997, *130*, 320.

[16] Kern P., Bardonnet K., Renner E., Auer H., Pawlowski Z. *et al.* — European echinococcosis registry : human alveolar echinococcosis, Europe, 1982-2000. *Emerg. Infect. Dis*., 2003*, 9,* 343-349.

[17] Yang Y.R., Vuitton D.A., Jones M.K., Craig P.S., McManus D.P. — Brain metastasis of alveolar echinococcosis in a hyperendemic focus of *Echinococcus multilocularis* infection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.,* 2005*, 99*, 937-941.

[18] Pelletier F., Beurton I., Bardonnet K., Magy N., Vuitton D.A. *et al.* — Trois observations familiales d'échinococcose alvéolaire. *Rev. Fr. Med. Interne,* 2000, *21*, suppl. 22, 263s.

[19] Yang Y.R., Ellis M., Sun T., Li Z., Liu X. *et al.* — Unique family clustering of human echinococcosis cases in a Chinese community. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 2006, *74*, 487-494.

[20] Eiermann T.H., Bettens F., Tiberghien P., Schmitz K., Beurton I. *et al.* — HLA and alveolar echinococcosis. *Tissue Antigens,* 1998, *52*, 124-129.

[21] Hill A.V. — The immunogenetics of human infectious diseases. *Annu. Rev. Immunol.,* 1998, *16*, 593-617.

[22] Li F.R., Shi Y., Shi D.Z., Vuitton D.A., Craig P.S. — Association of HLA-DRB1 allele and the susceptibility to alveolar echinococcosis in west of China. *Natl. Med. J. China,* 2000, *80*, 414-420 (en chinois).

[23] Zhang S.L., Penfornis A., Harraga S., Bresson-Hadni S., Tiberghien P. *et al.* — Polymorphism of TAP1 and TAP2 genes in human alveolar echinococcosis. *Europ. J. Immunogenetics,* 2003, *30,* 133-139.

[24] Baron R.W, Tanner C.E. — The effect of immunosuppression on secondary *Echinococcus multilocularis* infections in mice. *Int. J. Parasitol.,* 1976, *6*, 37-42.

[25] Playford M.C., Ooi H.K, Oku Y., Kamiya M. — Secondary *Echinococcus multilocularis* infection in severe combined immunodeficient (scid) mice : biphasic growth of the larval cyst mass. *Int. J. Parasitol.*, 1992, *22*, 975-982.

[26] Liance M., Bresson-Hadni S., Meyer J.P., Houin R., Vuitton D.A. — Cellular immunity in experimental *Echinococcus multilocularis* infection. I. Sequential and comparative study of specific *in vivo* delayed-type hypersensitivity against *E. multilocularis* antigens in resistant and sensitive mice. *Clin. Exp. Immunol.,* 1990, *82*, 373-377.

[27] Bresson-Hadni S., Liance M., Meyer J.P., Houin R., Bresson J.L. *et al.* — Cellular immunity in experimental *Echinococcus multilocularis* infection. II Sequential and comparative phenotypic study of the periparasitic mononuclear cells in resistant and sensitive mice. *Clin. Exp. Immunol*., 1990, *82*, 378-383.

[28] Guerret S., Vuitton D.A., Liance M., Pater C., Carbillet J.P. —*Echinococcus multilocularis* : relationship between susceptibility/resistance of experimental mice and liver fibrogenesis. *Parasitol. Res.,* 1998, *84*, 657-667.

[29] Emery I., Liance M., Deriaud E., Vuitton D.A., Houin R. *et al.* — Characterization of T-cell immune responses of *Echinococcus multilocularis*-infected C57BL/6J mice. *Parasite Immunol.,* 1996, *18*, 463-472.

[30] Emery I., Leclerc C., Sengphommachanh K., Vuitton D.A., Liance M. — In vivo treatment with recombinant IL-12 protects C57BL/6J mice against secondary alveolar echinococcosis. *Parasite Immunol.*, 1998, *20*, 81-91.

[31] Amiot F., Phat Vuong, Desfontaines M., Pater C., Dandry F. *et al.* — Secondary alveolar echinococcosis in lymphotoxin and tumour necrosis factor deficient mice : exacerbation of *Echinococcus multilocularis*. Larval growth is associated with cellular changes in the granuloma. *Parasite Immunol.,* 1999, *21*, 475-483.

[32] Vuitton D.A., Bresson-Hadni S., Laroche L., Kaiserlian D., Guerret-Stocker S. *et al.* — Cellular immune response in *Echinococcus multilocularis* infection in humans. II. Natural killer cell activity and cell subpopulations in the blood and in the periparasitic granuloma of patients with alveolar echinococcosis. *Clin. Exp. Immunol.,* 1989, *78*, 67-74.

[33] Bresson-Hadni S., Monnot-Jacquard B., Racadot E., Lenys D., Miguet J.P. *et al.* — Soluble IL-2-receptor and CD8 in the serum and the periparasitic granuloma of patients with alveolar echinococcosis. *Eur. Cytokine Netw*., 1991, 2, 339-44.

[34] Bresson-Hadni S., Petitjean O., Monnot-Jacquard B., Heyd B., Kantelip B. *et al.* — Cellular localisations of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha mRNA in a parasitic granulomatous disease of the liver, alveolar echinococcosis. *Eur. Cytokine Netw.,* 1994, *5*, 461-468.

[35] Sturm D., Menzel J., Gottstein B., Kern P. — Interleukin-5 is the predominant cytokine produced by peripheral blood mononuclear cells in alveolar echinococcosis. *Infect. Immun.,* 1995, *63*, 1688-1697.

[36] Godot V., Harraga S., Deschaseaux M., Bresson-Hadni S., Gottstein B. *et al.* — Increased basal production of interleukin-10 by peripheral blood mononuclear cells in human alveolar echinococcosis. *Eur. Cytokine Netw.,* 1997, *8*, 401-408.

[37] Vuitton D.A., Bresson-Hadni S., Lenys D., Flausse F., Liance M. *et al.* — IgE-dependent humoral immune response in *Echinococcus multilocularis* infection : circulating and basophil-bound specific IgE against *Echinococcus* antigens in patients with alveolar echinococcosis. *Clin. Exp. Immunol.,* 1988, *71*, 247-252.

[38] Vuitton D.A. — Echinococcosis and allergy. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2004, *26*, 93-104.

[39] Godot V., Harraga S., Beurton I., Pater C., Sarciron M.E. *et al.* — Resistance/susceptibility to *Echinococcus multilocularis* infection and cytokine profile in humans. I. Comparisons of patients with progressive and abortive lesions. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000, *121*, 484-490.

[40] Wellinghausen N., Gebert P., Kern P. — Interleukin (IL)-4, IL-10 and IL-12 profile in serum of patients with alveolar echinococcosis. *Acta Trop*., 1999, *73*, 165-174.

[41] Godot V., Harraga S., Tiberghien P., Sarciron E., Gottstein B. *et al.* — Resistance/susceptibility to Echinococcus multilocularis infection and cytokine profile in humans. II. Influence of the HLA B8, DR3, DQ2 haplotype. *Clin. Exp. Immunol.,* 2000, *121*, 491-498.

[42] Harraga S., Godot V., Bresson-Hadni S., Mantion G., Vuitton D.A. — Profile of local cytokine production within the periparasitic granuloma in human alveolar echinococcosis. *Acta Trop*., 2002, *85*, 231-236.

[43] Zhang S.L., Hüe S., Sène D., Penfornis A., Bresson-Hadni S. *et al.* — MICA, NKG2D and TGF-beta expression in the liver of humans with alveolar echinococcosis : new actors in the tolerance to parasites ? *J. Inf. Dis.,* 2008, *197*, 1341-1349.

[44] Gottstein B., Hemphill A. — *Echinococcus multilocularis* : the parasite-host interplay. *Exp. Parasitol.*, 2008, *119*, 447-52. Review.

[45] Vuitton D.A., Zhang S.L., Yang Y., Godot V., Beurton I. *et al.* — Survival strategy of *Echinococcus multilocularis* in the human host. *Parasitol. Int.,* 2006, *55* Suppl., S51-5. Review.

[46] Ricard-Blum S., Bresson-Hadni S., Guerret S., Grenard P., Volle P.J. *et al.* — Mechanism of collagen network stabilization in human irreversible granulomatous liver fibrosis. *Gastroenterology,* 1996, *111*, 172-182.

[47] Liance M., Ricard-Blum S., Emery I., Houin R., Vuitton D.A. — *Echinococcus multilocularis* infection in mice : *in vivo* treatment with a low dose of IFN-gamma decreases metacestode growth and liver fibrogenesis. *Parasite,* 1998, *5*, 231-7.

[48] Harraga S., Godot V., Bresson-Hadni S., Pater C., Beurton I. *et al.* — Clinical efficacy of and switch from T helper 2 to T helper 1 cytokine profile after interferon alpha2a monotherapy for human echinococcosis. *Clin. Inf. Dis.* 1999*, 29*, 205-6.

[49] Godot V., Harraga S., Podoprigora G., Liance M., Bardonnet K. *et al.* — In vivo treatment with IFNalpha-2a protects C57BL/6J mice against a helminth infection of the liver and modulates immune responses. *Gastroenterology,* 2003, *124*, 1441-50.

[50] Gauci C., Merli M., Muller V., Chow C., Yagi K. *et al.* — Molecular cloning of a vaccine antigen against infection with the larval stage of *Echinococcus multilocularis*. *Infect. Immun.*, 2002, *70*, 3969-72.

DISCUSSION

M. Jean-Daniel SRAER

Existe-t-il une forme hépatique de cette parasitose chez le renard ? A-t-on (si tel n'est pas le cas) étudié les mécanismes par lesquels ces animaux se défendent ?

La forme normale hébergée chez le renard au niveau de l'intestin grêle est la forme adulte du parasite. A notre connaissance aucune forme hépatique (donc larvaire) n'a jamais été observée chez le renard. Il a cependant été observé chez le chien (plusieurs cas publiés par les collègues vétérinaires de l'Institut de Parasitologie de Zurich), des formes larvaires hépatiques. Cependant, comme le renard, le chien joue normalement un rôle d'hôte définitif. Beaucoup moins d'études immunologiques « explicatives » sont disponibles chez les hôtes définitifs que chez les hôtes intermédiaires ; il en existe quelques unes chez le chien, mais elles concernent principalement *E. granulosus,* et aucune chez le renard. Plusieurs équipes travaillent actuellement un peu plus précisément sur les mécanismes, dans le cadre du développement d'un vaccin applicable à l'hôte définitif. On sait, sur les données épidémiologiques (degré d'infection avec l'âge), que les chiens et les renards développent un certain degré d'immunité contre la ré-infection, ce qui limite le nombre de vers adultes susceptibles de s'établir dans l'intestin et donc d'œufs contaminants. Les renards juvéniles sont donc les plus infectants (d'où le risque considérable de contamination par les renardeaux élevés comme animaux de compagnie).

M. Jean-Claude PETITHORY

Dans le Lancet 1991 était publié un cas diagnostiqué. en Angleterre, où en est-on ? Dans le Lancet 1992 étaient publiés 65 cas en Chine. Combien maintenant ?

Il n'y a jamais eu de cas autochtone d'échinococcose alvéolaire en Angleterre ; le cas publié était un cas d'importation. Des études systématiques chez le renard ont été réalisées à la demande du ministère de l'agriculture britannique, au moment des modifications sur les conditions de mise en quarantaine des animaux de compagnie, il y a quelques années. Aucun renard n'a été trouvé parasité par *E. multilocularis* dans les îles britanniques. A l'inverse, *E. granulosus* est endémique chez les animaux (cycle chien/cheval, mais aussi chien/mouton, en particulier dans le pays de Galles). Les soixante-cinq premiers cas décrits en Chine par notre ami Philip Craig dans le Lancet étaient la partie émergée de l'iceberg. Avec lui, nous avons ensuite dépisté plusieurs centaines de cas. Si on ajoute le nombre de patients pris en charge par les hôpitaux du nord-ouest et centre de la Chine, c'est par milliers que se comptent maintenant les cas d'échinococcose alvéolaire en Chine (et par centaines de milliers, celui des cas d'échinococcose kystique).

M. André VACHERON

Le parasite peut-il s'installer dans la rate et l'échinococcose alvéolaire splénique est-elle fréquente ?

La localisation splénique est tout à fait possible, et a été observée à plusieurs reprises. Elle correspond à une métastase d'une maladie initiale hépatique. C'est à partir d'une métastase splénique déjà existante mais inconnue avant la transplantation qu'a été observée une récidive précoce (moins d'un mois après la greffe) dans le foie transplanté, dans un centre français, qui l'a publiée. Nous avons observé, quant à nous, une métastase splénique secondaire, dans les années qui ont suivi la transplantation chez un des malades de notre série.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1119-1130, séance du 17 juin 2008

Où l'échinococcose alvéolaire sévit-elle ?

Mots-clés : Échinococcose. Échinococcus multilocularis. Épidémiologie. Parasitologie. Écologie. Contrôle de l'infection

Geography of alveolar echinococcosis

Key-words (Index medicus) : Echinococcose. Echinococcus multilocularis. Epidemiology. Parasitology. Ecology. Infection control

Patrick GIRAUDOUX *, Francis RAOUL*, Franck BOUE**,
Benoît COMBES***, Renaud PIARROUX*, Solange BRESSON-HADNI*,
Dominique-Angèle VUITTON*

RÉSUMÉ

La maladie est limitée aux zones froides de l'hémisphère nord. En France, la Franche-Comté est la région où la prévalence de l'EA est la plus élevée. L'incidence annuelle dans les zones endémiques est généralement basse (0,02-0,18 pour 100 000 habitants), mais peut dépasser un pour cent mille localement. Durant les vingt dernières années, une intensification de la transmission du parasite dans les zones traditionnellement endémiques et son extension géographique dans des zones où il était inconnu jusqu'alors ont été constatées chez le renard partout en Europe. De plus, l'extension des populations de renard aux zones urbaines où ils peuvent maintenir le cycle parasitaire fait craindre un nouveau visage épidémiologique pour cette affection. Les options de contrôle de la transmission ne peuvent être envisagées que localement et sont essentiellement basées sur la vermifugation des renards.

SUMMARY

Alveolar echinococcosis is restricted geographically to the colder areas of the northern hemisphere. In France, the highest prevalence is observed in Franche-Comté. The yearly incidence of AE in endemic areas is generally low (0.02-0.18 per 100 000 inhabitants) but it can exceed 1 per 100 000 locally. E. multilocularis transmission has intensified in

* Centre Collaborateur OMS pour la Prévention et le Traitement des Echinococcoses humaines, Centre hospitalier universitaire et Université de Franche-Comté, 1 place Leclerc 25030 Besançon Cedex. patrick.giraudoux@univ-fcomte.fr

** Laboratoire d'études et de recherches sur la rage et la pathologie des animaux sauvages, AFSSA, Domaine de Pixérécourt. B.P. 43. 54 220 Malzeville

*** Entente Rage et Zoonoses, Domaine de Pixérécourt, 54220 Malzéville

Tirés à part : Professeur Patrick Giraudoux, adresse ci-dessus

Article reçu et accepté le 25 mai 2008

traditionally in foxes endemic areas during the last twenty years, and the parasite has extended its range to new areas and countries of Europe. The increasing proximity of fox populations to urban areas may lead to a new epidemiological pattern. Control measures are only applicable at the local scale, and are essentially based on fox deworming.

DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE MONDIALE

À l'échelle mondiale, la distribution du parasite est limitée aux aires froides de l'hémisphère nord. En Amérique du nord, sa distribution s'étend sur deux zones distinctes : une couvrant le centre et le sud du Manitoba et le Dakota du nord, l'autre l'ouest de l'Alaska. Le parasite est présent dans les îles du nord du Japon, dont Hokkaïdo, et les parties froides du continent eurasiatique : Sibérie, Asie centrale jusqu'au Kyrgystan, le nord de l'Iran et l'Est de la Turquie au sud [1]. En Chine, où sa distribution se limite à l'ouest du pays, elle atteint localement des prévalences de 15 % dans certains villages du sud du Gansu [2] et de 4 % dans certaines zones de la bordure est du plateau tibétain [3]. Dans ces régions, les seules échinococcoses, dont l'échinococcose alvéolaire (EA), constituent une charge économique extrêmement importante pour les communautés humaines concernées, qui a été estimée à 0,81 *Disability Adjusted Life Years* (DALYs) par personne, à comparer aux 0,18 DALYs constitués par l'ensemble des maladies transmissibles ou non à l'échelle de la Chine [4]. A l'ouest, la zone d'endémie s'étend de l'Oural jusqu'à la France, par un archipel de foyers russes et européens considérés comme discontinus jusqu'au début du XXIe siècle [1, 5].

L'EUROPE ET LA FRANCE

En Europe les principales zones d'endémie sont le sud de l'Allemagne, la Suisse, l'Autriche, et l'est de la France, mais le statut épidémiologique de la maladie est en rapide évolution. L'échinococcose alvéolaire est une maladie rare, puisque dans ces zones d'endémie européenne, son incidence annuelle est comprise entre 0,02 et 0,18 pour 100 000 habitants. Néanmoins, du fait du caractère agrégé de sa distribution, celle-ci peut dépasser un pour cent mille localement, et sa prévalence atteindre un pour mille comme dans certains cantons du Haut-Doubs [1, 5].

Un réseau européen, constitué en 1997, a permis de répertorier 559 cas d'EA, diagnostiqués entre 1982 et 2000, dont 258 en France (principalement en Franche-Comté, Lorraine, Rhône-Alpes). Depuis 2002, ce réseau est relayé, en France, par le réseau FrancEchino : grâce à un partenariat avec l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), tous les nouveaux cas humains d'EA sont enregistrés au CHU de Besançon. Entre 2001 et 2005, soixante-dix nouveaux cas ont été recensés, avec une incidence annuelle stable : en moyenne quinze nouveaux cas par an. Quatre vingt-cinq pour cent de ces patients sont originaires des zones d'endémie classique de l'est de la France. Cependant, la localisation de nouveaux patients semble indiquer une exten

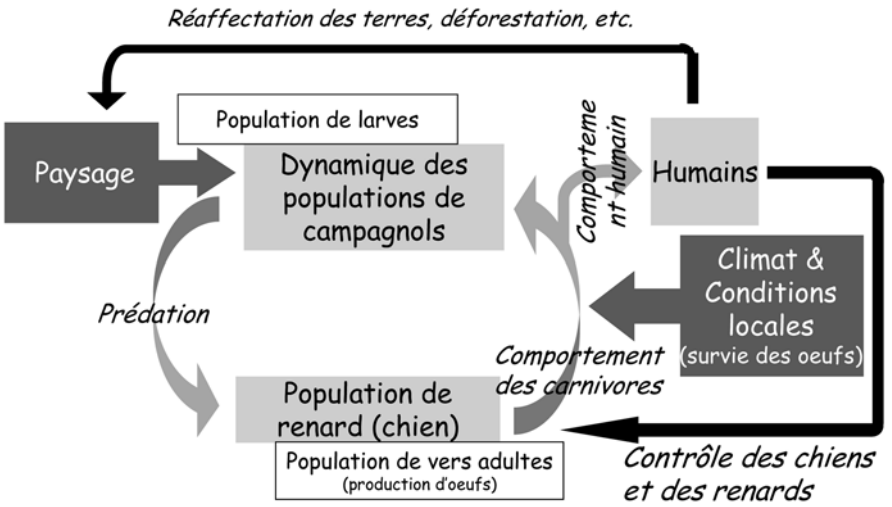


FIG. 1. — Variables écologiques et comportementales modulant l'intensité de la transmission *d'Echinococcus multilocularis* (d'après Giraudoux et al ; Parasitology 2003 [10])

sion des foyers de transmission vers le sud (Aveyron, Lozère), l'ouest et le nord (Côte d'Or et Ardennes). L'EA touche essentiellement les personnes ayant un mode de vie rural [6]

Les études pluri-disciplinaires conduites en France et en Chine ont montré que la transmission du parasite et l'exposition humaine sont dues à un ensemble complexe de facteurs écologiques et comportementaux dont l'analyse doit être réalisée à plusieurs échelles spatiales et temporelles (Fig 1) [7]. Plus qu'à la seule existence d'un réservoir d'espèces physiologiquement susceptibles d'être les hôtes intermédiaires du ténia, il a été montré que l'intensité de la transmission dans le cycle sauvage dépendait d'une cause écologique proximale : le fait qu'une ou plusieurs espèces d'hôtes intermédiaires puissent maintenir leur population à haute densité pendant longtemps. C'est par exemple ce qui se passe dans le Haut-Doubs, où les plus hautes prévalences chez l'homme sont observées dans les zones subissant des pullulations périodiques de campagnols de prairies (*Arvicola terrestris* et *Microtus arvalis*) [8]. Il a également été montré que ces zones sont aussi les zones où les prévalence de l'échinocoque alvéolaire chez le renard sont les plus élevées [9]. Il en découle que certains facteurs écologiques, comme la composition et la structure du paysage, en déterminant le niveau d'abondance de certaines espèces d'hôtes intermédiaires conduisent à des augmentations de l'intensité de transmission et donc à une plus forte exposition humaine. Ces facteurs sont donc des causes distales de cette exposition, qui peuvent être utilisés, d'un point de vue épidémiologique, pour analyser le risque potentiel d'infection à échelle régionale.

De tels types de causalité ont été démontrés aussi en Chine. Par exemple, la déforestation des contreforts du plateau tibétain, en dégageant de larges surfaces de

landes propices aux pullulations de campagnol limnophile (*Microtus limnophilus*) et de hamsters à longue queue (*Cricetulus longicaudatus*), ont permis l'émergence de foyers importants dans le Sud du Gansu [2, 10] ; le surpâturage des plateaux par le bétail (yaks, moutons, chèvres, etc.) et la création d'exclots visant à protéger certaines zones de ce surpâturage, ont conduit à des pullulations de pikas (*Ochotona curzoniae*) et de plusieurs espèces du genre *Microtus* dans les zones qui se révèlent être des foyers épidémiologiques importants [11, 12]. Cette approche éco-épidémiologique des mécanismes de transmission débouche maintenant sur une analyse du risque appuyée par des modèles statistiques spatiaux et l'imagerie satellitaire [13, 14]. Elle ouvre ainsi la voie à un meilleur ciblage des actions de prévention et de contrôle à échelle régionale. Cette approche est cependant insuffisante pour expliquer d'une part la large variabilité locale des prévalences humaines et d'autre part certaines évolutions épidémiologiques récentes.

ÉVOLUTION ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET OPTIONS DE CONTRÔLE

De nombreux éléments indiquent que la situation épidémiologique de l'échinocoque alvéolaire est en train de changer en Europe. Ce changement avait été noté au milieu des années 90 en Allemagne. Lucius et Bilger, en 1995, ont les premiers rapporté l'augmentation de la prévalence chez le renard et l'extension vers le nord de l'aire de distribution du parasite [15]. Cette intensification de la transmission et cette extension géographique de l'aire de distribution du parasite se sont depuis confirmées partout ailleurs. Jusque dans les années 1990, l'aire de distribution connue était restreinte aux massifs montagneux de l'ouest et du centre de l'Europe (Massif Central, Est de la France, Arc Jurassien et Nord-Ouest de l'arc Alpin). Maintenant, la présence du parasite a été démontrée chez le renard au Danemark, aux Pays-Bas, en Belgique et de l'ouest au sud de la France (dont la la bordure la Manche et et la région parisienne) (*Boué et al.* en préparation), jusqu'à la Lithuanie, en passant par la Pologne, la Slovaquie, la Hongrie, et le nord de l'Italie [5]. Pour la France, on a pu montrer qu'entre les périodes 1984-1989 et 1996-1999, les prévalences vulpines étaient de 1.4 à 2 fois plus élevées dans les zones d'endémie traditionnelles comme le Haut Doubs pour atteindre 65 % en hiver [16], une tendance également constatée dans le sud de l'Allemagne [17] et l'Autriche [18]. Cette augmentation générale de l'aire de distribution de l'échinocoque alvéolaire et de sa prévalence chez l'hôte définitif, est concomitante de l'augmentation générale des populations de renard roux en Europe. Celle-ci est attribuée au succès des campagnes de vaccination antirabiques menées depuis le début des années 1980 et de la moindre pression de chasse exercée sur l'espèce en comparaison de celle qui prévalait dans la première moitié du XXe siècle, du fait de la valeur relativement élevée de sa fourrure. Cette nouvelle situation explique que de fortes prévalences puissent maintenant être observées chez le renard dans les zones qui ne sont pas connues pour leurs pullulations de rongeurs. C'est le cas par exemple dans les Ardennes, où une prévalence de 53 % a été observé chez le renard, dans des paysages où les prai-

ries sont fragmentées avec des populations d'hôtes intermédiaires faibles et stables [19].

Cette augmentation des populations de renard s'est également accompagnée de changements de comportements. Le renard roux n'est plus seulement rural mais est devenu aussi urbain, ce qui s'est traduit par une implantation du parasite, non seulement aux abords et dans les villages et petites villes des zones traditionnelles d'endémie, mais aussi dans les grandes villes, où elle peut atteindre localement jusqu'à 70 % des animaux dans leur périphérie. L'infection des renards a été observée à Zurich, Stuttgart, Genève, Copenhague [20], Nancy [21] et la banlieue parisienne telle qu'en Seine-et-Marne (Circulaire du Préfet de Seine-et-Marne du 24 février 2006, Dupouy-Camet communication personnelle, Boué et *al.* en préparation). En règle générale, un gradient décroissant de prévalence s'établit de la ceinture périphérique *rurbaine* vers le centre de la ville, où les prévalences observées peuvent cependant encore dépasser quelques 10-20 %. L'analyse génétique de la population de renards urbains zurichois montre que les échanges avec l'extérieur de la ville sont limités. La présence avérée d'*A. terrestris* infectés dans les parcs urbains indique que le cycle pourrait y être bouclé. La densité des chiens urbains peut atteindre de 0,5 à 5 individus/ha dans certaines villes, et celle des chats trois fois plus, ce qui rend très probable la prédation de rongeurs infectés [20]. Dans le contexte rural du canton de Fribourg (Suisse), il a été montré que 7 % (6/86) des chiens errants et 3 % (1/33) des chats examinés lors d'un cycle de pullulation d'*A. terrestris* étaient infectés [22]. Le rôle des chiens et des chats dans l'exposition humaine en Europe, si ce n'est dans le maintien du cycle lui-même, mériterait d'être clarifié notamment dans un contexte urbain.

Par ailleurs, la distribution agrégée de la charge parasitaire chez le renard (moins de 20 % des renards hébergent plus de 80 % de la biomasse parasitaire) [23] pose le problème de la distribution spatiale hétérogène et localement imprévisible du matériel infectant, notamment quand sont envisagées des opérations de contrôle. Celles-ci, encore au stade expérimental, pourraient être fondées sur la vermifugation locale des renards par distribution d'appâts contenant une dose de praziquantel [24, 25]. Une telle entreprise, qui devrait être répétée fréquemment (environ une fois par mois s'il s'agit de petites surfaces de quelques kilomètres carrés) et sur le long terme, ne se justifierait qu'en cas de danger majeur pour la santé publique et ne pourrait être pratiquée qu'à des échelles spatiales restreintes. La régulation par le tir ou le piégeage n'est pas à recommander car, au delà, des controverses qu'elle peut susciter, elle pourrait conduire à l'effet inverse de celui escompté, en vidant des territoires qui seraient alors très rapidement comblés par des renards ruraux plus infectés.

S'il est évident que l'échinocoque alvéolaire est un parasite qui étend son aire de distribution et augmente l'intensité de sa transmission en Europe, les données qui permettraient de constater un changement de l'épidémiologie humaine sont encore fragmentaires [26, 27]. Ceci peut s'expliquer soit par le fait que ce changement n'entraîne pas, pour des raisons comportementales (hygiène et mode de vie, etc.), une exposition plus forte de la populations humaine en ville, soit plus probablement

par le fait que l'échinococcose alvéolaire est une maladie longtemps asymptomatique et que les conséquences d'un changement d'exposition ne seront mesurées que plusieurs années après. Il serait donc probablement avisé que dans l'ensemble des zones européennes concernées, puisse être assuré le meilleur couplage entre un dispositif de surveillance de la parasitose chez les hôtes définitifs (principalement renard et chien), seul capable d'anticiper le risque d'exposition, et un dispositif de surveillance de la maladie humaine, qui malheureusement et pour utile qu'il soit en terme d'épidémio-surveillance, ne permet que de constater *a posteriori* le problème de santé publique posé après que la maladie se soit déjà largement développée.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Vuitton D.A., Zhou H.X., Bresson-Hadni S., Qiang W., Piarroux M., Raoul F., *et al.* — Epidemiology of alveolar echinococcosis with particular reference to China and Europe. *Parasitology*, 2003, *127,* S87-S107.

[2] Craig P.S., Giraudoux P., Shi D., Bartholomot B., Barnish G., Delattre P., *et al.* — An epidemiological and ecological study of human alveolar echinococcosis transmission in south Gansu, China. *Acta tropica*, 2000, *77,* 167-177.

[3] Giraudoux P., Pleydell D., Raoul F., Quéré J.P., Wang Q., Yang Y., *et al.* — Transmission ecology of Echinococcus multilocularis : what are the ranges of parasite stability among various host communities in China ? *Parasitol. Int.*, 2006, *55,* 237-46.

[4] Budke C., Qiu J., Zinsstag J., Wang Q., Torgerson P. — Use of disability adjusted life years in the estimation of the disease burden of echinococcosis for a high endemic region of the Tibetan Plateau. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2004, *71*, 56-64.

[5] Romig T., Dinkel A., Meckenstadt, U. — The present situation of echinococcosis in Europe. *Parasitology Int.*, 2006, *55*, S187-S191.

[6] Piarroux M., Bresson Hadni S., Capex I., Knapp J., Watelet J., Dumortier J., *et al.* — Surveillance de l'échinococcose alvéolaire en France : bilan de 5 années d'enregistrement 2001-2005. *B. Epidemiol. Hebdo.*, 2006, *27-28*, 206-208.

[7] Giraudoux P., Delettre P., Takanashi K., Raoul F., Quéré J.P., Craig P., *et al.* — Transmission ecology of *Echinococcus multilocularis* in wildlife : what can be learned from comparative studies and multi-scale approaches ? in *Cestode Zoonoses : echinococcosis and cysticercosis. An emergent and global problem*, (IOS Press, Edit.), 2002.

[8] Viel J.-F., Giraudoux P., Abrial V., Bresson-Hadnl S. — Water vole (*Arvicola terrestris scherman*) density as risk factor for human alveolar echinococcosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1999, *61,* 559-565.

[9] Pleydell D.R.J., Raoul F., Danson F.M., Graham A., Craig P.S., Tourneux F., *et al.* — Modelling the spatial distribution of *Echinococcus multilocularis* infection in foxes. *Acta Tropica*, 2004, 91.

[10] Giraudoux P., Craig P.S., Delattre P., Bartholomot B., Bao G., Barnish G., *et al.* — Interactions between landscape changes and host communities can regulate Echinococcus multilocularis transmission. *Parasitology*, 2003, *127*, 121-131.

[11] Wang Q., Vuitton D., Qiu J., Giraudoux P., Xiao Y., Schantz P., *et al.* — Fenced pasture : a possible risk factor for human alveolar echinococcosis in Tibetan pastoralist communities of Sichuan, China. *Acta tropica*, 2005, *90*, 285-93.

[12] Wang Q., Vuitton D.A., Xiao Y., Schantz P.M., Raoul F., Budke C., *et al.* — Socio-economic and ecological correlates of alveolar echinococcosis emergence in Tibetan pastoralist communities. *Emerg.Infect.Dis.*, 2006, *12*, 1008-1010.

[13] Danson F.M., Craig P.S., Man W., Shi D., Giraudoux P. — Landscape dynamics and risk modeling of human alveolar echinococcosis. *Photogramm.Eng.Rem.S.*, 2004, *70*, 359-366.

[14] Danson F.M., Graham A.J., Pleydell D.R.J., Campos-Ponce M., Giraudoux P., Craig P.S. — Multi-scale spatial analysis of human alveolar echinococcosis risk in China. *Parasitology*, 2003, *127,* 133-141.

[15] Lucius R., Bilger B. — *Echinococcus multilocularis :* increased awareness or spreading of a parasite ? *Parasitol. Today*, 1995, *11*, 430-434.

[16] Giraudoux P., Raoul F., Bardonnet K., Vuillaume P., Tourneux F., Cliquet F., *et al.* — Alveolar echinococcosis : characteristics of a possible emergence and new perspectives in epidemiosurveillance. *Méd. Maladies Infect.*, 2001, *31*, 247-256.

[17] König A., Romig T., Thoma D., Kellermann K. — Drastic increase in the prevalence of *Echinococcus multilocularis* in foxes (*Vulpes vulpes*) in southern Bavaria, Germany. *Eur. J. Wildl. Res.*, 2005, *51*, 277-282.

[18] Duscher G., Pleydell D., Prosl H., Joachim A. — *Echinococcus multilocularis* in Austrian Foxes from 1991 until 2004. *J. Vet. Med. B*, 2006, *53*, 138-144.

[19] Guislain M., Raoul F., Giraudoux P., Terrier M., Froment G., Ferté H., *et al.* — Ecological and biological factors involved in the transmission of *Echinococcus multilocularis* in the French Ardennes. *J. Helminthol.*, 2008, in press.

[20] Deplazes P., Hegglin D., Gloor S., Romig T. — Wilderness in the city : the urbanization of *Echinococcus multilocularis. Trends Parasitol.*, 2004, *20*, 77-84.

[21] Robardet E., Giraudoux P., Caillot C., Cliquet F., Augot D., Barrat J. — Infection of foxes by *Echinococcocus multilocularis* in urban and suburban areas of Nancy, France : influence of food habits and environmental factors. *Parasite*, 2008, *15,* 77-85.

[22] Gottstein B., Saucy F., Deplazes P., Reichen J., Demierre G., Busato A., *et al.* — Is high prevalence of *Echinococcus multilocularis* in wild and domestical animals associated with disease incidence in humans ? *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, *7,* 408-412.

[23] Hofer S., Gloor S., Müller U., Mathis A., Hegglin D., Deplazes P. — High prevalence of *Echinococcus multilocularis* in urban red foxes *(Vulpes vulpes)* and voles *(Arvicola terrestris)* in the city of Zurich, Switzerland. *Parasitology*, 2000, *120*, 135-142.

[24] Ito A., Romig T., Takahashi K. — Perspective on control options for *Echinococcus multilocularis* with particular reference to Japan. *Parasitology*, 2003, *127*, S159-S172.

[25] Romig T., Bilger B., Dinkel A., Merli M., Thoma D., Will R., *et al.* — Impact of praziquantel baiting on intestinal helminths of foxes in southwestern Germany. *Helminthologia*, 2007, *44,* 137-144.

[26] Bresson-Hadni S., Mantion G.A., Vuitton D.A., Delabrousse E., Bartholomot B., Miguet J.P. — Alveolar echinococcosis in the Paris area. *Gastroen. Clin. Biol.*, 2004, *28,* 1147-1151.

[27] Schweiger A., Ammann R.W., Candinas D., Clavien P.A., Eckert J., Gottstein B., *et al.* — Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, *13*, 878-882.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1119-1130, séance du 17 juin 2008

DISCUSSION

M. Jean-Daniel SRAER

Existe-t-il une forme hépatique de cette parasitose chez le renard ? A-t-on (si tel n'est pas le cas) étudié les mécanismes par lesquels ces animaux se défendent ?

La forme normale hébergée chez le renard au niveau de l'intestin grêle est la forme adulte du parasite. A notre connaissance aucune forme hépatique (donc larvaire) n'a jamais été observée chez le renard. Il a cependant été observé chez le chien (plusieurs cas publiés par les collègues, vétérinaires de l'Institut de Parasitologie de Zurich), des formes larvaires hépatiques. Cependant, comme le renard, le chien joue normalement un rôle d'hôte définitif.

M. Pierre RONDOT

Les surfaces des prairies en Haute Saône ne sont-elles pas supérieures à celles du Doubs où les forêts sont nombreuses mais la maladie aussi plus fréquente ? Je voudrais évoquer le souvenir du Docteur Ledoux de Béranger qui, il y a soixante-dix ans, s'est intéressé à l'échinococcose alvéolaire.

Les plateaux du Haut-Doubs sont bien ceux qui montrent les plus grandes surfaces de prairie. Dans certaines communes d'altitude elles atteignent 100 % de la surface agricole utilisée. Le pourcentage de terres labourées, qui était équivalent à celui observé en plaine dans les années 1950, a considérablement diminué avec la spécialisation de la production vers le lait et le fromage de Comté dans les années 60. Nous avons montré dans des travaux publiés à la fin des années 1990 que cette évolution, en augmentant la connectivité des prairies et leur rendement, a conduit dans le Haut-Doubs à l'augmentation de l'amplitude des cycles de pullulation du campagnol terrestre, un des hôtes intermédiaires de l'échinocoque alvéolaire.

M. Jacques EUZÉBY

Les deux exposés présentés suscitent nombre de commentaires et de questions : la dualité granulosus et multilocularis a pendant longtemps opposé parasitologues et chirurgiens : en 1964, à un congrès tenu à Rome des représentants des deux disciplines ont failli en venir aux mains à ce sujet. Le chat, bien que n'étant pas un hôte de choix peut entretenir un cycle domestique, avec la collaboration de la souris. On a évoqué le traitement par le praziquantel ; qu'en est-il du méthyloestradiol, qui aurait des propriétés létales sur la membrane germinative ? Que pensez-vous de la souche Hokkaïdo ?E. granulosus et E. multilocularis ne sont pas les seules espèces à infester l'homme : cf E. vogeli et E. oligarthrus en Amérique du sud. Le vaccin qui a été évoqué est-il constitué d'un antigène E.g. 95 ou E.M. 95 ? L'homme n'est peut-être pas un hôte " accidentel " mais un hôte paraténique, non pas impasse parasitaire mais cul de sac évolutif ?

De nos jours, les arguments moléculaires et morphologiques, font reconnaître comme espèces *Echinococcus granulosus (sensu stricto), E. felidis, E. canadensis, E. equinus, E.*

ortleppi. Cet ensemble est groupé sous l'ancienne étiquette *E. granulosus (sensu lato)*. Sont également reconnus *E. multilocularis, E. vogeli, E. oligartrus*, ces deux dernières étant sud-américaines. Le nombre de cas d'échinococcose à *E. vogeli* et *E. oligarthus* est cependant extrêmement limité géographiquement et n'excède pas quelques patients connus. Une nouvelle espèce, *E. shiquicus*, proche d'*E. multilocularis* a été décrite en 2006, par des collègues de notre groupe de travail en Chine. Elle est endémique du plateau tibétain et circule via le renard tibétain *(Vulpes ferrilata)* et le pika des plateaux *(Ochotona curzoniae)*. Sa pathogénicité à l'homme est actuellement inconnue. *E. multilocularis* est une espèce pratiquement clonale et ne laisse apparaître un polymorphisme génétique qu'au niveau de cibles microsatellites de l'ADN nucléaire. Aucune différence de pathogénicité correspondant à des différences génétiques n'a été constatée. La distinction morphologique entre *E. m. multilocularis* et *E. m. sibiricencis* (limité aux îles du détroit de Behring) faite par Rausch et Schiller en 1954 se trouve cependant confirmée dans l'analyse de cibles d'ADN ribosomial nucléaire multilocus et d'ADN nucléaires simple locus, par des différences minimes. Un plus grand degré de polymorphisme a été observé au niveau de microsatellites nucléaires, et celui-ci fait l'objet de recherches très actives. En 1996, Stéphane Bretagne a montré l'existence d'un profil européen, d'un profil Behring/Hokkaïdo et d'un profil nord-américain. La sélection d'un certain nombre d'autres cibles microsatellites, dans le cadre de recherches dirigées à l'université de Franche-Comté par Renaud Piarroux en collaboration avec Bruno Gottstein, de l'université de Bern, en Suisse, permet depuis peu d'aborder la structure génétique des populations du parasite à des échelles spatiales emboîtées, Jean-Mathieu Bart, par exemple a mis en évidence, en 2006, des dizaines de génotypes différents dans des échantillons de parasite mondiaux et la nature clonale des métacestodes prélevés dans un seul champ proche de Fribourg, en Suisse ou dans un champ de l'île de St Laurent dans le détroit de Behring. Jenny Knapp a caractérisé en 2008 les populations parasitaires circulant chez le renard en Europe, où un plus grand polymorphisme génétique est observé dans les populations des zones traditionnelles d'endémie que dans les zones considérées comme étant récemment colonisées. La place réelle du chat et de la souris dans le cycle parasitaire, très passionnément débattue par les parasitologues dans le passé sur des bases factuelles parfois disparates et surévaluées (la possibilité d'un tel cycle domestique enflammait les imaginations), reste une question théoriquement ouverte (ces deux hôtes ont été trouvés infectés en plusieurs endroits du monde, jamais, à notre connaissance, en concomitance, le chat avec des vers très peu nombreux, mal formés, et contenant peu d'œufs, et pouvant aussi bien se nourrir de campagnols ou d'autres rongeurs, l'origine de l'infection des souris n'a jamais été déterminée et peut aussi bien provenir de nourriture souillée par les excréments d'autres carnivores, chiens ou renards : c'est à peu près tout ce qu'on sait du sujet). Le rôle du chat dans l'exposition de l'homme au parasite ne peut pas être formellement exclu, et, comme l'a souligné à plusieurs reprises Anne-Françoise Pétavy dans ses travaux, c'est un point important qui appellerait des recherches adaptées, mais elles sont difficiles à conduire. Il est par contre acquis que le binôme chat-souris, s'il existe, est actuellement totalement anecdotique dans l'entretien durable du cycle à une échelle qui expliquerait ses distributions locales, régionales et mondiales (ce qui ne préjuge pas de son devenir dans le temps de l'Evolution !) . Tous les indicateurs épidémiologiques et écologiques qui se sont accumulés au cours des années ont confirmé l'idée que le parasite est obligatoirement maintenu par un cycle « sauvage » impliquant au moins une espèce de renard (*V. vulpes* ou *V. ferrilata*), un grand nombre d'espèces de campagnols et quelques espèces de pikas. Nos travaux ont conduit à conceptualiser l'écologie de la transmission en terme systémique et à accepter la variabilité spatiale et temporelle de ces systèmes multi-agents. Dans certains villages tibétains où 15-20 % des chiens sont porteurs du parasite, l'essentiel de la biomasse

parasitaire se trouve alors vraisemblablement dans la population de chiens (une situation tout à fait exceptionnelle), mais des études comparatives que nous n'avons pas encore publiées indiquent qu'à elle seule, cette population ne semble pas être en mesure de maintenir durablement le parasite. La possession de chien est un facteur de risque important dans plusieurs études indépendantes menées en Chine, mais curieusement, celle de chat émerge dans une seule étude épidémiologique menée par nos collègues autrichiens, sans que l'on puisse tout à fait clarifier s'il s'agit d'une causalité biologique ou d'une concomitance statistique avec d'autres variables causales d'exposition. En ce qui concerne le vaccin, un vaccin EG95 (antigène d'*E. granulosus*), développé par Marschal Lightowers (Australie) et David Heath (Nouvelle-Zélande), contre l'échinococcose kystique, est actuellement utilisé à grande échelle, en particulier en Chine, après des études pilotes qui ont prouvé son efficacité, en particulier chez le mouton. C'est à notre connaissance un des rares vaccins anti-parasitaires réellement efficace. Ce vaccin, ainsi que son équivalent qui utilise l'antigène homologue d'*E. multilocularis*, EM95, a été testé expérimentalement et a une efficacité comparable chez le rongeur contre l'échinococcose alvéolaire. Il est évident que ce vaccin, qui serait théoriquement applicable à l'homme, n'aura jamais de développement, étant donné les contraintes de production des vaccins chez l'homme et le faible impact numérique de la maladie. A notre connaissance, aucun développement de pistes thérapeutiques utilisant le *méthyloestradiol* n'a fait l'objet d'études d'efficacité *in vivo*. Pour considérer l'homme comme un hôte paraténique d'*E. multilocularis*, il faudrait lui reconnaître la propriété d'accumuler passivement le parasite par infections successives, et de participer à sa transmission à un hôte définitif. Ce n'est pas le cas. Qu'il soit un cul de sac évolutif (nous ne voyons pas bien la différence avec le terme « impasse parasitaire »), ne fait guère de doute dans la mesure où son foie n'est jamais consommé par un hôte définitif (encore que cette situation anecdotique ne puisse pas tout à fait être exclue sur le plateau tibétain dans le cas de funérailles aquatiques, où le corps de la personne est laissé à l'eau). Le caractère accidentel des infections est évident et à notre connaissance, jamais délibéré, si c'est ce qu'on veut entendre par l'adjectif « accidentel ».

M. Pierre DELAVEAU

Quel est le régime alimentaire habituel des renards ? Quelles relations précises entre les fruits (myrtilles, fraises, framboises...) et les risques d'infestation chez l'homme ?

Les renards sont habituellement des prédateurs, d'un opportunisme teinté de certaines préférences. Ils consomment les ressources qui leur assurent le meilleur rapport coût/bénéfice en terme énergétique. En Europe et en zone rurale, ils sont principalement des prédateurs de campagnols, avec une préférence pour les campagnols de prairies (*Microtus arvalis* et *Arvicola terrestris*). En ville, ils n'hésitent pas à tirer parti des poubelles et aliments laissés accessibles par l'homme, ce qui est probablement une des causes de son extension actuelle aux milieux urbains. Seule l'absorption d'oncosphères (œufs) du parasite est contaminant pour l'homme. Les œufs peuvent se trouver sur le pelage des hôtes définitifs, ou sur de la nourriture souillée par les excréments d'un renard (ou d'un chien) infecté (et non l'urine, qui ne peut pas en contenir). De là, il est facile de considérer que tout végétal situé à plus de cinquante centimètres du sol, ne peut mécaniquement pas être infectant (ex. framboises). Pour les autres, la cuisson est la meilleure manière d'éliminer tout risque d'infection.

M. Charles-Joël MENKÈS

Quels sont la durée et le degré de congélation permettant de détruire avec certitude le parasite ?

La recommandation du *guideline* commun de l'Office international des épizooties et de l'Organisation mondiale de la santé est le maintien du matériel pendant au moins quatre jours à – 80° C. La congélation « familiale » à – 20° C ne tue pas les oncosphères.

M. Alain LARCAN

Appartenant à un département qui fut très touché (rouge sur votre carte), j'ai observé, dans les années 1965-1968, une vingtaine de cas d'EA Notre attention avait été attirée moins vers les myrtilles et fraises des bois que vers les migrations des renards parasités qu'en regardant la carte nous comparions à celle des grandes invasions passant de l'est, entre Rhin et Rhône, comme celles des Burgondes et des Alamans... Existe-t-il une carte des déplacements des renards parasités ?

Les renards ne sont pas connus pour « migrer » au sens accordé au terme dans la question. A leur émancipation, les jeunes se dispersent sans préférence directionnelle particulière, à la recherche d'un domaine vital d'où ils ne seront pas repoussés par un renard déjà présent. Ces déplacements sont de l'ordre de quelques kilomètres à quelques dizaines de kilomètres. Il a été exceptionnellement noté un déplacement dépassant 450 km en Amérique du nord. Parfois, notamment dans les villes où les ressources sont abondantes, les renards peuvent vivre en groupes familiaux plus ou moins lâches comptant plusieurs individus. Il est certain que les déplacements des hôtes définitifs (dont le renard et le chien) sont un moyen (le seul ?) pour le parasite de se propager sur de longues distances. On peut noter au passage que la destruction locale de renard, dont certains groupes de pression se font les avocats prétextant le contrôle de l'échinococcose alvéolaire, peut se révéler dangereuse et aller à l'inverse de l'effet escompté. Par exemple dans les villes, on observe un gradient décroissant de prévalence des zones rurbaines vers le centre. Détruire les renards au centre ville, présente donc le risque de libérer des territoires qui seront investis par les jeunes renards périphériques, plus contaminés. En tout état de cause, et en l'absence d'études spécifiques qui restent à conduire, la vermifugation ciblée au praziquantel, quand elle est possible et justifiée, est toujours préférable à la régulation des densités de renard (tir, piégeage, etc.).

M. André VACHERON

Quelle est la prévalence respective de l'échinococcose alvéolaire et de l'échinococcose hydatique en France ?

Actuellement, l'échinococcose kystique ne touche pratiquement en France que les populations migrantes, en provenance des pays d'endémie (Maghreb, Turquie, Moyen Orient, et pays de l'Europe centrale anciennement sous influence soviétique où la prévalence de la maladie a considérablement augmenté depuis les années 1980). Quelques cas « autochtones » très occasionnels ont été rapportés (Corse, et région de Marseille, où une « micro-épidémie » était survenue dans le début des années 1980, en relation avec

l'abattage familial urbain de moutons infectés de l'arrière-pays marseillais, lors de fêtes religieuses musulmanes). Il n'y a pas de données populationnelles précises, en l'absence d'enregistrement systématique des cas ; mais il est clair que le nombre annuel de cas d'échinococcose kystique « d'importation » sur l'ensemble du territoire français est très supérieur à celui des cas d'échinococcose alvéolaire (une quinzaine de cas/année pour cette dernière, d'après l'enregistrement proche de l'exhaustivité du Registre « FrancEchino », coordonné par l'équipe de Besançon).

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1131-1139, séance du 17 juin 2008

L'échinococcose alvéolaire : une maladie comparable à un cancer du foie à marche lente.

Mots-clés : Echinococcose. Échinococcus multilocularis. Échinococcose hépatique. Métastase tumorale

Alveolar echinococcosis : a disease comparable to a slow growing cancer

Key-words (Index medicus) : Echinococcosis. Echinococcus multilocularis. Echinococcosis, hepatic. Neoplasm metastasis

Solange BRESSON-HADNI *,** Jean-Philippe MIGUET***
Georges MANTION*,** Patrick GIRAUDOUX*,****,
Dominique-Angèle VUITTON*.

RÉSUMÉ

L'échinococcose alvéolaire, due au développement de la larve du taenia « Echinococcus multilocularis », touche le foie dans 97 % des cas. L'évolution se fait à bas bruit pendant de nombreuses années à la manière d'un cancer du foie, avec envahissement de proche en proche du parenchyme hépatique, des vaisseaux et des voies biliaires. L'intense réaction granulomateuse péri-parasitaire et la fibrose extensive qui lui succède, contribuent, tout autant que le développement du tissu parasitaire, à la gravité de cette infection. Des progressions de contiguïté avec envahissement des organes de voisinage, un essaimage à distance par voie hématogène peuvent aussi être observés. Les formes d'échinococcose alvéolaire purement extra-hépatiques sont exceptionnelles mais les praticiens exerçant en région d'endémie doivent être sensibilisés à ces formes cliniques particulières, dont la méconnaissance peut retarder considèrablement le diagnostic. Les circonstances de découverte se sont clairement modifiées au cours des vingt dernières années. Par le passé, l'affection se présentait cliniquement comme une affection néoplasique : ictère d'aggravation progressive, traduisant l'envahissement de la convergence biliaire, hépatomégalie d'allure pseudo-tumorale, dure, irrégulière en rapport avec une volumineuse lésion parasitaire, syndrome de Budd-Chiari chronique par atteinte des veines sus-hépatiques. Actuellement, du fait de la généralisation de l'échographie, il est fréquent de repérer cette parasitose à un stade asymptomatique.

* Centre Collaborateur OMS pour la Prévention et le Traitement des Échinococcoses humaines, CHU Jean Minjoz et Université de Franche-Comté-25030 Besançon.
** Unité de Transplantation hépatique, CHU Jean Minjoz
*** Hépatologie, CHU Jean Minjoz
**** Unité mixte de Recherche CNRS/UFC « Chronoenvironnement » CHU Jean Minjoz

Tirés à part : Professeur Solange Bresson-Hadni, adresse ci-dessus
Article reçu et accepté le 25 mai 2008

C'est au radiologue, devant la découverte fortuite d'une « tumeur hépatique » de savoir évoquer le diagnostic d'échinococcose alvéolaire. L'affection peut aussi se révéler par des complications : épisodes angiocholitiques liés à la mise en communication de la lésion avec la lumière des voies biliaires, ou à la présence de calculs pigmentaires en amont d'une sténose biliaire parasitaire, tableaux d'abcès hépatique par nécrose centro-parasitaire, hématémèse par rupture de varices oesophagiennes en cas d'extension parasitaire au niveau de la veine porte. Les métastases, essentiellement pulmonaires peuvent être révélatrices de l'affection dans 5 % des cas.

SUMMARY

Alveolar echinococcosis, a parasitic disease due to the larval stage of the cestode Echinococcus multilocularis, is initially located in the liver in 97 % of cases. Progression is very slow and the disease remains silent for many years. The developing larva behaves like a slow-growing liver tumor that gradually invades the liver parenchyma, vessels and bile ducts. Marked granulomatosis around the larva, and the subsequent strong reactive fibrosis, contribute to the severity of the disease. Gradual extension to adjacent organs and distant metastases due to haematogenous spread can also occur. Purely extrahepatic alveolar echinococcosis is rare, but physicians in endemic areas should be aware of this possibility. Diagnostic methods have dramatically improved over the past twenty years. The clinical presentation used to be similar to that of liver cancer, with slowly progressive jaundice (due to involvement of the hilum), huge, hard and irregular hepatomegaly, and a chronic Budd-Chiari syndrome due to hepatic vein involvement. Currently, with extensive use of abdominal ultrasonography, alveolar echinococcosis is commonly diagnosed when still asymptomatic. Alveolar echinococcosis may also be revealed by a complication, such as cholangitis due to communication between the parasite mass and the lumen of a bile duct or to pigment stones accumulating above a parasitic biliary stenosis ; liver abscess related to centro-parasitic necrosis ; or hematemesis due to esophagal varices in case of portal vein involvement. Metastases, especially in the lungs, reveal the disease in 5 % of cases.

L'échinococcose alvéolaire (EA) est une cestodose larvaire qui se développe dans le foie dans 97 % des cas. Alors que l'échinococcose kystique est comparée à une tumeur bénigne du foie, l'EA, heureusement beaucoup plus rare, se comporte comme un cancer d'évolution très lente, envahissant de proche en proche les axes vasculaires et biliaires ainsi que les organes de voisinages [1-8]. Des localisations à distance, par diffusion hématogène, principalement pulmonaires, peuvent également être observées, parfois révélatrice de l'affection.

L'ATTEINTE HEPATIQUE

Macroscopiquement, la masse parasitaire peut se présenter en surface sous une forme nodulaire pseudo-métastatique, avec des structures nodulaires dures, blanchâtres, apparemment isolées les unes des autres, mais ne comportant pas en leur centre d'ombilication, contrairement aux métastases cancéreuses hépatiques. Plus

FIG. 1. — Lésion d'échinococcose du foie gauche typique, ressemblant à un cancer infiltrant (vue opératoire)

fréquemment, la lésion parasitaire a l'aspect d'un vaste placard blanc jaunâtre aux contours irréguliers, émettant des prolongements vers le tissu hépatique adjacent (figure1) [1-6]. L'aspect macroscopique de ces formes confluentes d'EA s'apparente à celui d'un cancer primitif du foie. Ces lésions sont de consistance extrêmement dures, pierreuses, en raison du développement d'une importante réaction fibro-inflammatoire, non observée dans l'échinococcose kystique. A la coupe, l'aspect est très caractéristique : la masse est creusée d'une multitude de cavités irrégulières dont la taille varie de quelques millimètres à quelques centimètres, reproduisant l'aspect classique en bois vermoulu ou en pain bis. Les volumineuses lésions d'EA se nécrosent volontiers en leur centre (figure 2).

Les symptômes cliniques traduisent habituellement soit une lésion volumineuse, soit une complication liée à l'extension ou à la compression des structures vasculaires ou biliaires [1-8]. L'hépatomégalie est parfois très importante, d'allure pseudo-tumorale, dure, irrégulière ; elle traduit parfois seulement l'hypertrophie compensatrice du foie. Sa découverte, avec un état général conservé, doit, en zone d'endémie, faire évoquer le diagnostic (figure 3). L'ictère est un symptôme révélateur moins fréquent que par le passé (près de la moitié des cas avant 1980 versus un cas sur quatre actuellement) [9]. Il peut s'agir d'un ictère pseudonéoplasique secondaire à l'envahissement de la convergence biliaire par le processus parasitaire, ou d'épisodes angiocholitiques liés à la mise en communication de la lésion avec la lumière des voies biliaires (à l'origine d'une infection bactérienne et/ou de la migration de débris parasitaires), soit à la présence de calculs pigmentaires développés en amont d'une

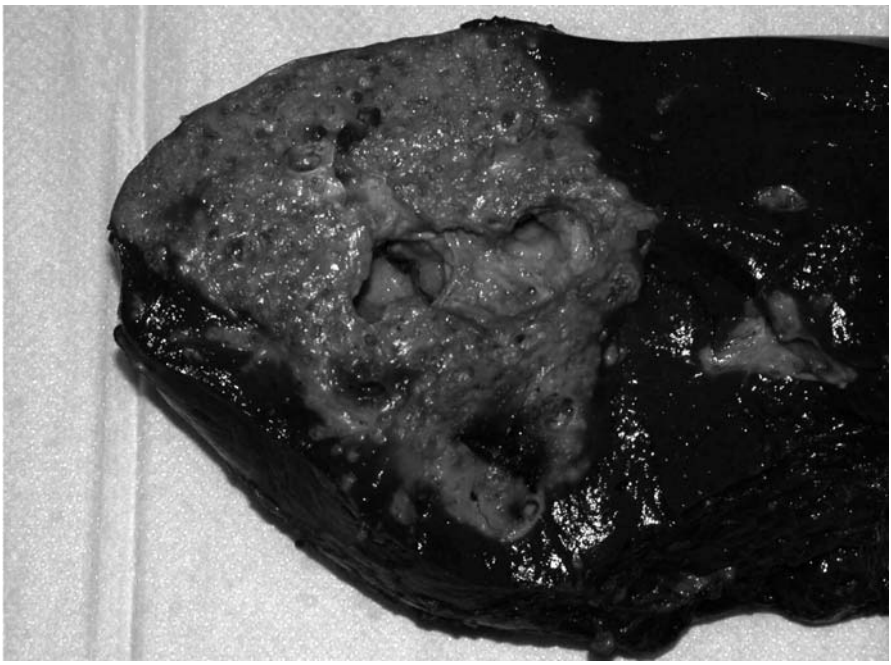


Fig. 2. — Échinococcose alvéolaire — aspect à l'ouverture de la masse parasitaire du foie droit avec cavité nécrotique abcédée centrale, entouré de l'aspect caractéristique en « pain bis » correspondant aux vésicules parasitaires (pièce opératoire).

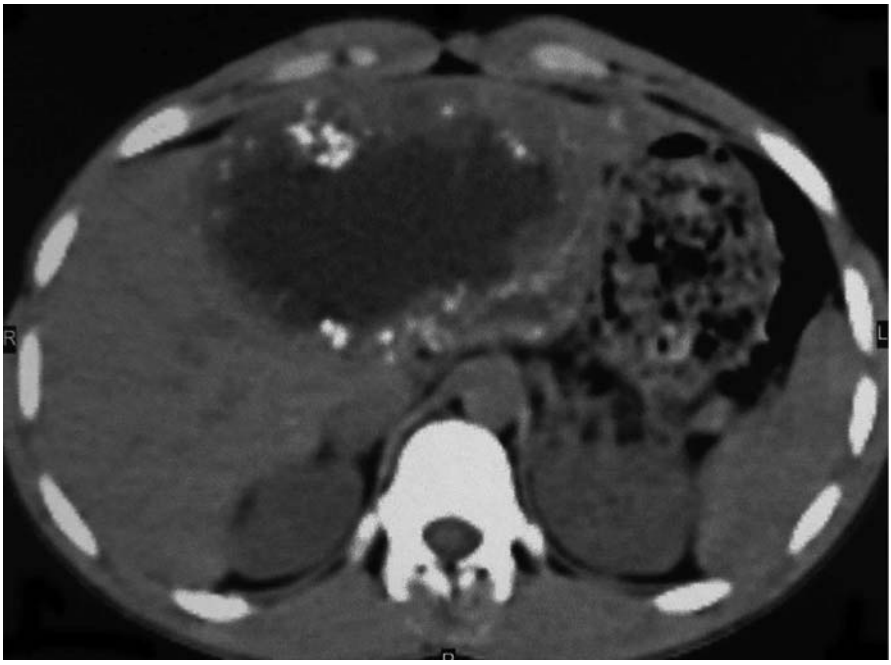


Fig. 3. — Tomodensitométrie abdominale montrant une volumineuse lésion d'échinococcose alvéolaire largement nécrosée envahissant le lobe gauche du foie et la convergence biliaire. L'affection avait été découverte par la palpation d'un lobe gauche du foie d'allure tumorale chez un patient par ailleurs en bon état général.

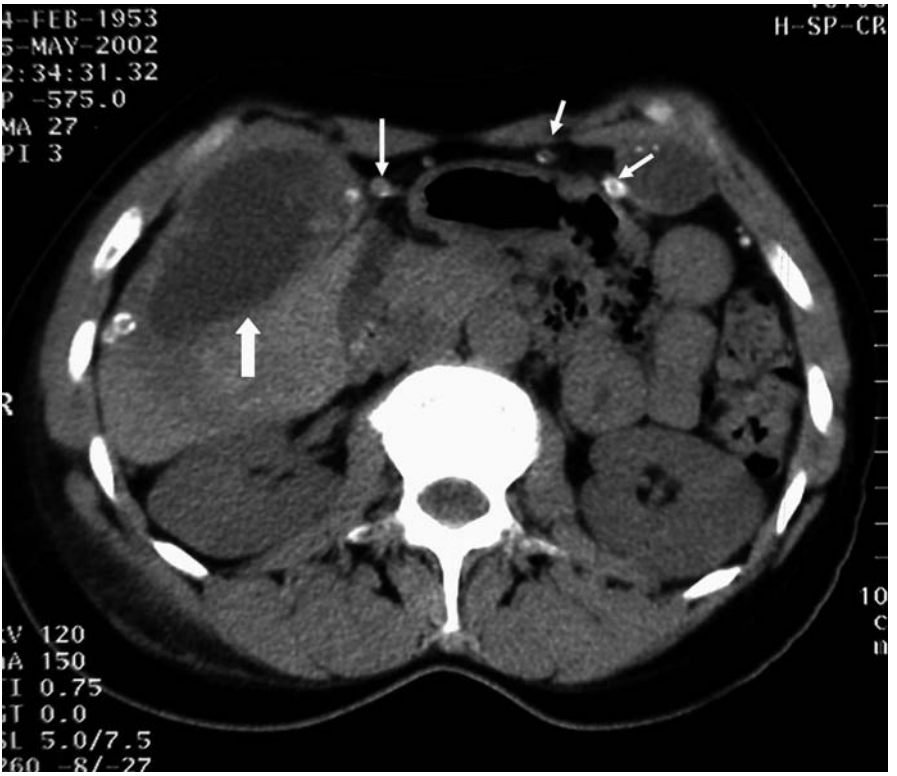


FIG. 5 : tomodensitométrie abdominale montrant une lésion d'échinococcose alvéolaire du foie droit (flèche grasse) associée à de multiples localisations péritonéales calcifiées (flèches fines)

sténose parasitaire. Dans les cas d'obstruction progressive des voies biliaires intrahépatiques, le prurit peut précéder l'ictère de plusieurs mois. La nécrose centrale de la masse parasitaire peut être à l'origine de tableaux d'abcès hépatiques par surinfection bactérienne et/ou fungique. Les compressions (ou l'envahissement) vasculaires peuvent aussi être un mode de révélation. Selon la localisation de la lésion, il peut s'agir d'un syndrome de Budd Chiari chronique par atteinte des veines sus-hépatiques, ou d'un tableau d'hypertension portale ou cave. Le mode de progression extrêmement lent du métacestode permet, dans ces formes « vasculaires » d'EA, le développement de réseaux de veines collatérales souvent très impressionnantes (figure 4), qui selon le siège de l'obstacle fibro-parasitaire, correspondent à des anastomoses veineuses porto-sus-hépatiques, des varices pariétales abdominales et thoraciques, des voies de dérivations par le système lombo-azygos ou un cavernome portal.

L'EXTENSION AU-DELA DU FOIE

Elle est d'observation plus rare actuellement en raison, d'une part, d'une plus grande fréquence des formes diagnostiquées à un stade « précoce », accessible à un geste chirurgical limité et curateur et, d'autre part, aux progrès acquis en matière de prise en charge médicale des malades présentant des lésions d'emblée inextirpables au moment du diagnostic.

Progression de contiguïté

En fonction de la localisation de la masse parasitaire, des progressions de voisinage peuvent être observées le long du pédicule hépatique, parfois jusque dans le rétro-péritoine. Le tronc coeliaque peut être englobé dans le tissu parasitaire. La paroi diaphragmatique peut être également infiltrée, et au-delà, parfois la base pulmonaire droite, le péricarde, la paroi de l'oreillette droite. Des bourgeons parasitaires peuvent faire effraction dans la lumière de la veine cave inférieure et progresser jusque dans la lumière de l'oreillette droite. L'extension parasitaire peut également concerner les glandes surrénales, les reins, la paroi gastrique, le péritoine (figure 5)...[10-12]. Le tissu parasitaire peut aussi progresser dans les tissus mous et les masses musculaires de voisinage. Il peut exceptionnellement provoquer des lésions inflammatoires, indurées, au niveau de la paroi abdominales, par progression de contiguité le long du ligament rond. Ces lésions peuvent constituer le mode de révélation de l'EA. Il est important, en région d'endémie, d'en avoir connaissance et d'envisager sans délai la réalisation d'une biopsie qui permettra d'éviter des retards diagnostiques [13].

Métastases

Des métastases pulmonaires sont identifiées dans 20 % des cas lors de l'évaluation initiale d'extension [14] ; elles révèlent l'infection dans 5 % des cas. Elles peuvent se présenter sous l'aspect d'un « lâcher de ballon » pulmonaire ou sous forme de lésions uni ou pauci-nodulaires, généralement périphériques, contenant parfois des calcifications. Les métastases cérébrales sont exceptionnelles, observées dans 1 % des cas et concernant essentiellement des patients présentant aussi des métastases pulmonaires, ou sous traitement immunosupresseur [15, 16]. D'autres localisations ont été exceptionnellement rapportées : os, rate, thyroïde, glandes lacrymales....

FORMES PUREMENT EXTRA-HEPATIQUES

Des formes purement pancréatiques ont été rapportées [17]. D'exceptionnelles formes ganglionnaires parfois graves et mutilantes ont été également décrites [18]. Il

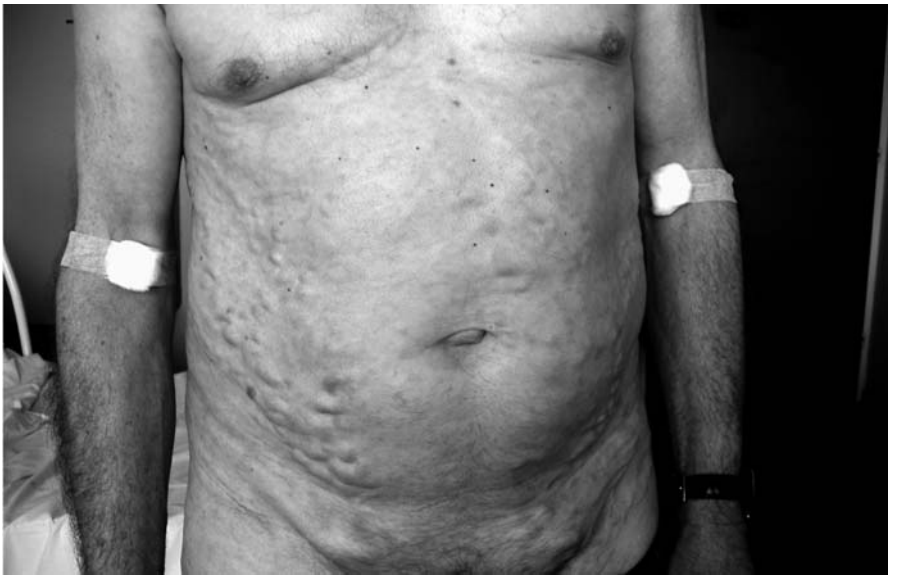


FIG. 5. — Syndrome cave inférieure avec importante circulation collatérale pariétale abdominale chez un patient atteint d'une échinococcose alvéolaire inextirpable, ayant envahi les veines sus-hépatiques droite et gauche et la veine cave inférieure.

s'agissait dans ce cas d'un mode de contamination très particulier, extra-digestif, secondaire à une morsure par un mammifère infecté. La progression s'était faite par la circulation lymphatique jusqu'au relais ganglionnaires. Les praticiens des régions d'endémie méritent d'être sensibilisés à ces formes cliniques particulières d'EA. Leur méconnaissance peut en effet être à l'origine de retard parfois considérable au diagnostic, alors qu'à l'inverse, sa seule évocation permet la réalisation des tests sérologiques spécifiques et /ou d'examens anatomo-pathologiques orientés permettant rapidement d'affirmer le diagnostic.

CONCLUSION

L'échinococcose alvéolaire est caractérisée par une localisation hépatique très préférentielle, une phase de latence clinique très longue, des modes de révélation variés. L'hépatomégalie d'allure pseudo-tumorale et l'ictère nu ou d'angiocholite, symptômes révélateurs habituels juqu'à il y a une vingtaine d'années, et traduction d'une maladie souvent évoluée, sont aujourd'hui moins fréquents au moment du diagnostic. En effet, cette parasitose est actuellement repérée plus précocemment du fait de la généralisation de l'échographie et de la sensibilisation des médecins exerçant en zone d'endémie. La découverte fortuite d'une « tumeur hépatique » par l'échographie est désormais une circonstance non rare de diagnostic de cette parasitose, avec pour corollaire une amélioration nette du pronostic.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Miguet J-PH., Bresson-Hadni S. — Alveolar echinococcosis of the liver. *J. Hepatol.,* 1989, *8*, 373-379.

[2] Gillet M., Bresson-Hadni S. — L'échinococcose alvéolaire hépatique. *La Revue du Praticien,* 1991, *19*, 1805-1811.

[3] Bresson-Hadni S., Bartholomot B., Miguet J-PH. *et al.* — L'échinococcose alvéolaire hépatique. *Hepato-Gastro*., 1997, *2 (4)*, 151-164.

[4] Bresson-Hadni S., Vuitton D.A. — Echinococcoses. *La Revue du Praticien*, 2001, *51*, 2091-2098.

[5] Vuitton D.A., Bresson-Hadni S., Delabrousse E. *et al.* — Foie et maladies parasitaires. *Gastroenterol.Clin.Biol.,* 2004, *28*, 1122-1137.

[6] Bresson-Hadni S., Piarroux R., Bartholomot B., Miguet J-PH., Mantion G., Vuitton D.A. — Échinococcose alvéolaire. *EMC Hépato-Gastroentérologie,* 2005, *2,* 86- 104.

[7] Mc Manus D., Zhang W., Li J., Bartley P.B. — Echinococcosis. *Lancet,* 2003, *362,* 1295-1304.

[8] Craig PH. — Echinococcus multilocularis. *Curr. Opin. Infect. Dis.,* 2003, *16* , 437-434.

[9] Bresson-Hadni S., Vuitton D.A., Bartholomot B. *et al.* — A twenty-year history of alveolar echinococcosis : analysis of a series of 117 patients from eastern France. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2000, *12*, 327-336.

[10] Czermak B.V., Unsinn K.M., Gotwald T., *et al.* — Echinococcus multilocularis revisited. *AJR.,* 2001, *176*, 1207-1212.

[11] Taneja K., Gothi R., Kumar K. *et al.* — Peritoneal Echinococcus multilocularis infection : CT appearance. *J. Comput. Assist. Tomogr.,* 1990, *14*, 493-494.

[12] Czermak B.V., Akhan O., Hiemetzberger R., *et al.* — Echinococcosis of the liver. Abdom. Imaging., 2008, *33*, 133-143.

[13] Bresson-Hadni S., Humbert PH., Paintaud G. *et al.* — Skin localization of alveolar echinococcosis of the liver. *J. Am. Acad. Dermatol*., 1986, *34*, 873-877.

[14] Bresson-Hadni S., Vuitton D.A., Didier D. — Métastases pulmonaires de l'échinococcose alvéolaire : fréquence et mécanismes de survenue. *Presse Med*., 1989, *18*, 83.

[15] Algros M.P., Majo P., Bresson-Hadni S. *et al.* — Intracerebral alveolar echinococcosis. *Infection,* 2003, *31* , 63-65.

[16] Bresson-Hadni S., Koch S., Beurton I., *et al.* — Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis : long-term evaluation in 15 patients.*Hepatology*, 1999, *30*, 857-864.

[17] Frossard J.L., Amenian B., Gottstein B. et *al.* — A case of alveolar echinococcosis restricted to the pancreas. *Am .J. Gastroenterol*., 1997, 92 (11), 2117-9.

[18] Reuter S., Seitz H.M., Kern P. Junghanss T. — Extrahepatic alveolar echinococcosis without liver involvement : a rare manifestation. *Infection,* 2000, *28*, 187-192.

DISCUSSION

M. André-Laurent PARODI

Existe-t-il une éosinophilie sanguine dans l'EA ? Si oui, peut-elle orienter vers un diagnostic ?

Une hyperéosinophilie sanguine n'est pas habituelle au cours de l'échinococcose alvéolaire : une hyperéosinophilie supérieure à 7 % est retrouvée chez environ 10 % des malades. Une hyperéosinophilie marquée de l'ordre de 30 à 60 % n'a été observée que trois fois dans notre série de près de trois cents patients, pris en charge au CHU de Besançon au cours des trente dernières années. Elle était contemporaine d'embolie pulmonaire parasitaire à répétition, et dans un cas, elle s'accompagnait de manifestations anaphylactiques. Une observation similaire au CHU de Dijon nous a confirmé récemment qu'une hyperéosinophilie importante chez un patient atteint d'EA devait faire rechercher une dissémination métastatique par thrombus parasitaires en cours de constitution.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1141-1150, séance du 17 juin 2008

Echinococcose alvéolaire : comment affirme-t-on le diagnostic ?

Mots-clés : Echinococcose alvéolaire, *Echinococcus multilocularis,* Diagnostic, Ultra-Sonographie, Sérologie specifique.

Alveolar echinococcosis : how to confirm the diagnosis ?

Key-words (Index medicus) : Alveolar Echinococcosis, *Echinococcus multilocularis,* Ultrasonography, Specific Serology.

Solange BRESSON-HADNI *,**, Eric DELABROUSSE*,*** ,
Frédéric GRENOUILLET*,****, Georges MANTION*,**,
Dominique-Angèle VUITTON*.

RÉSUMÉ

L'échographie est l'examen morphologique de base pour établir le diagnostic d'échinococcose alvéolaire. L'aspect échographique habituel de cette cestodose larvaire est celui, très évocateur, d'une lésion d'échostructure hétérogène, à prédominance hyperéchogènes, correspondant au tissu fibreux, de contour irrégulier, mal défini, d'aspect nodulaire ou infiltratif. Des zones hypoéchogènes traduisant des foyers de nécrose centro-parasitaire s'associent à des foyers de calcification. Dans 25 % des cas, le diagnostic est moins aisé, du fait d'aspects atypiques vis-à-vis desquels les radiologues des zones d'endémie doivent être sensibilisés. Les tests sérologiques spécifiques, ELISA et western blot en particulier, confirment habituellement le diagnostic. La ponction transcutanée des lésions à visée diagnostique n'est de ce fait qu'exceptionnellement indiquée. D'autres techniques d'imagerie sont indispensables pour, d'une part affiner la démarche diagnostique, et, d'autre part, apprécier l'extension des lésions, en particulier au niveau des axes vasculo-biliaires, permettant de guider au mieux le choix thérapeutique. La tomodensitométrie peut repérer d'autres localisations parasitaires de petite taille non repérées en échographie. Elle permet une étude précise des lésions surtout en cas de calcifications importantes ayant pu gêner l'examen échographique. L'imagerie par résonnance magnétique est intéressant en cas de doute diagnostique : les multiples vésicules parasitaires peuvent être visualisées au sein des lésions florides d'échinococcose alvéolaire,

* Centre Collaborateur OMS pour la Prévention et le Traitement des Echinococcoses humaines. C.H.U Jean Minjoz et Université de Franche-Comté-25030 Besançon.
** Unité de Transplantation hépatique, CHU Jean Minjoz
*** Service de Radiologie Viscérale. CHU Jean Minjoz
**** Laboratoire de Parasitologie. CHU jean Minjoz

Tirés à part : Professeur Solange Bresson-Hadni, même adresse
Article reçu et accepté le 25 mai 2008

apparaissant en hypersignal en pondération T2. C'est une excellente technique pour apprécier les envahissements vasculaires en particulier cave et sus-hépatique et l'extension de contiguité. Elle peut être couplée à une bili-IRM pour préciser au mieux l'envahissement des voies biliaires, notamment au niveau de la convergence.

SUMMARY

Ultrasonography is the first-step exam for the diagnosis of alveolar echinococcosis. Liver involvement commonly appears as an ill-defined infiltration of the liver parenchyma. Lesions are heterogeneous and in most cases hyperechoic, related to fibro-parasitic tissue associated to scattered calcifications. Hypoechoic foci can also be observed, related to necrosis. In 25 % of the cases, ultrasonography discovers atypical aspects that must be known by radiologists working in endemic region for alveolar echinococcosis. Specific serological tests, particularly ELISA and western blot, usually confirm the diagnosis. Therefore, per-cutaneous punction is exceptionally needed to assess the diagnosis. Other imaging techniques are very useful to complete the diagnosis step and to specify vascular and biliary extension, a crucial information for the therapeutic choice. Computed tomography may show small additional parasitic foci, non visualized by ultrasonography. It allows an accurate examination of the lesions particularly in case of very calcified images that could have made ultrasonographic analysis more difficult. Magnetic resonance imaging may be useful for diagnosis showing on T2 weighted images, in cases of fertile lesions, numerous clustered small cysts. Moreover, it is an excellent technique to analyse vascular involvement, particularly for vena cava and hepatic veins, and to diagnose involvement of adjacent organs. Coupled to cholangio-MR, it allows a precise examination of the biliary tree invasion, particularly in the hilum area.

UN EXAMEN CLE POUR LE DIAGNOSTIC : L'ECHOGRAPHIE ABDOMINALE

L'échographie permet de repérer la lésion parasitaire et d'identifier ses différents constituants. Dans la majorité des cas, les aspects échographiques sont très caractéristiques et ne posent pas de difficultés diagnostiques. La séméiologie échographique est polymorphe et reflète la complexité du contenu des lésions, où s'associent, de façon très variable, vésicules parasitaires, nécrose, micro- et macro-calcifications plus ou moins confluentes et fibrose [1-3].

- **Aspects typiques** : l'aspect habituel, rencontré trois fois sur quatre, est celui d'un processus expansif intra-hépatique pseudo-néoplasique, d'échostructure hétérogène, à prédominance hyperéchogène, de contours irréguliers, mal définis, d'aspect nodulaire ou infiltratif (figure 1). Le tissu fibro-parasitaire est hyperéchogène, en raison de très nombreuses interfaces dues aux travées fibreuses, aux fragments cuticulaires, aux parois des alvéoles, généralement de trop petite taille pour être distinguées. Les plages de nécrose sont de contours irréguliers, anfractueux, plus ou moins confluentes, de siège central, d'aspect transsonore pseudo-liquidien. Les calcifications se présentent soit sous forme d'amas nodulaires, avec

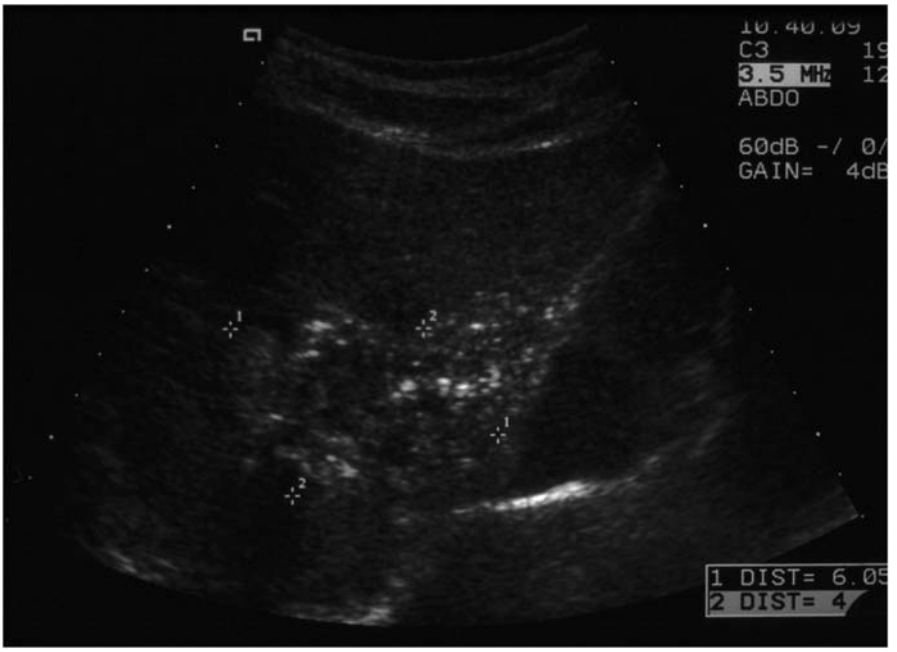


FIG. 1. — examen échotomographique d'une lésion d'échinococcose alvéolaire. Aspect typique sous la forme d'une plage hétérogène aux contours mal définis. Semis de foyers hyper-échogènes correspondant aux amas de calcifications au sein du tissu parasitaire.

cône d'ombre acoustique postérieur net, soit sous forme de semis de micro-calcifications se traduisant par une absorption rapide du faisceau ultrasonore. L'échographie permet une première évaluation de la lésion. Elle montre une extension hilaire, une éventuelle dilatation des voies biliaires intra-hépatiques et une extension extra-hépatique de contiguïté, en particulier rétropéritonéale. Couplée au Doppler pulsé et couleur, elle permet de rechercher la compression, l'engainement ou l'envahissement des structures portes, des veines sus-hépatiques et de la veine cave inférieure, et de mettre en évidence des signes d'hypertension portale, d'abcès, d'obstacle biliaire. Cependant, en raison du caractère très absorbant de la masse parasitaire et du contingent calcifié, l'échographie ne permet généralement pas une délimitation précise des lésions, dont les contours postérieurs sont mal appréciés. Elle sous-estime les calcifications et méconnaît souvent les extensions extra-hépatiques de contiguïté.

- **Aspects atypiques** [4] : dans un quart des cas, l'échographie repère des formes atypiques d'échinococcose alvéolaire. Afin de ne pas retarder ou méconnaître le diagnostic, ces autres aspects de l'EA doivent absolumment être connus des radiologues :

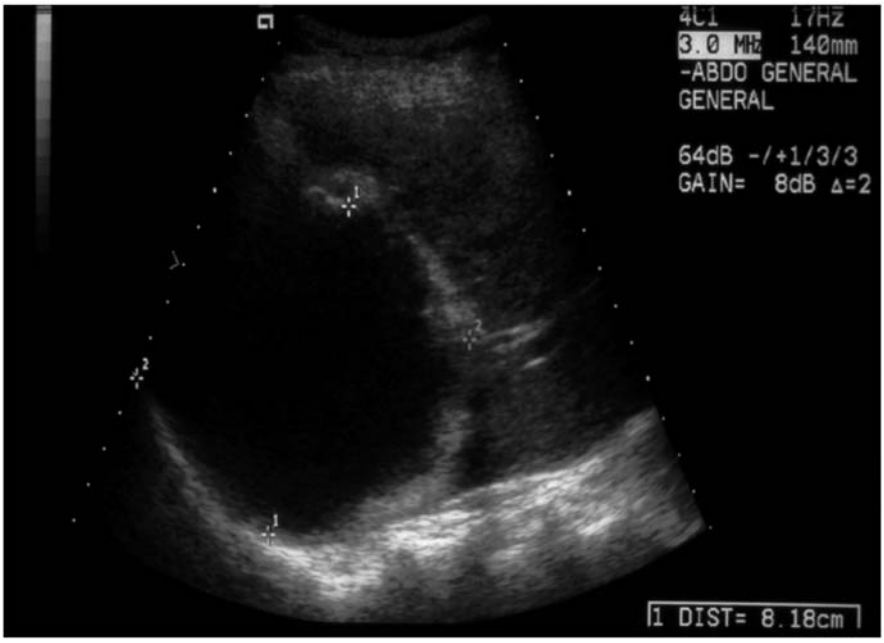


Fig. 2. — examen échotomographique d'une lésion d'échinococcose alvéolaire atypique. Forme pseudo-kystique très largement nécrosée

- ***Formes focales homogènes*** qui correspondent à des lésions débutantes de la maladie. Il s'agit d'un nodule de petite taille, inférieur à 2 cm, soit hypoéchogène, soit hyperéchogène, pouvant être pris à tort pour un angiome du foie.
- ***Formes pseudo-kystiques ou cavitaires*** (figure 2) dues à une nécrose centrale massive, ne laissant en périphérie qu'une fine couronne de tissu péri-lésionnel partiellement calcifié. Elles peuvent faire suspecter à tort un cystadénome ou un cystadénocarcinome [5]. Cet aspect est également fréquemment rencontré lors des récidives après chirurgie palliative, laissant en place les reliquats parasitaires au contact des gros vaisseaux.
- ***Formes massivement calcifiées*** habituellement de petites tailles, quelquefois limitées à une calcification punctiforme, souvent plus volumineuses, pouvant mesurer jusqu'à 3 cm, et alors volontiers associées à des phénomènes de rétraction. Elles peuvent correspondre à des foyers abortifs d'échinococcose alvéolaire.

UNE DEUXIEME ETAPE POUR AFFIRMER LE DIAGNOSTIC : LA REALISATION DES TESTS SEROLOGIQUES SPECIFIQUES

La sensibilité de la sérologie (ELISA et western blot, en particulier) dans l'EA est, dans les circonstances habituelles du diagnostic, en France, excellente, mais pas tout

à fait parfaite [6-8]. Environ 5 % des cas dans les grandes séries d'EA ont une sérologie négative.

En dehors de la sérologie, les examens biologiques apportent peu au diagnostic [1-4]. Une cholestase anictèrique, manifestée par des valeurs parfois très élevées de la gammaglutamyl transpeptidase (GGT) et de phosphatases alcalines, peut précéder l'ictère de plusieurs mois, voire années. Les transaminases peuvent être modérément élevées, mais aussi tout à fait normales. La quasi-normalité des tests hépatiques, contrastant avec des lésions parfois volumineuses, est également un élément d'orientation. La GGT et les phosphatases alcalines n'augmentent habituellement qu'en cas d'extension du processus parasitaire au niveau de la convergence biliaire, annonçant, avec l'élévation de la protéine-C-réactive, la survenue de complications obstructives biliaires. L'accélération de la vitesse de sédimentation est très habituelle au cours de l'EA, liée à une hyperimmunoglobulinémie polyclonale, en dehors de tout épisode de surinfection bactérienne. L'hyperéosinophilie est exceptionnelle et ne s'observe réellement que dans de rares cas de migration hématogène de fragments parasitaires. Leuconeutropénie et thrombopénie accompagnent l'hypertension portale. Enfin, les signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire sont exceptionnels en dehors de très rares cas de cirrhose biliaire secondaire à un stade avancé.

LES AUTRES EXAMENS MORPHOLOGIQUES PERMETTENT UNE ÉVALUATION PRÉ-THÉRAPEUTIQUE DES LÉSIONS

La tomodensitométrie permet de mieux apprécier le nombre, la taille et la topographie exacte des lésions, surtout quand les calcifications de la lésion sont importantes et nuisent à l'analyse échographique. La tomodensitométrie montre particulièrement bien les calcifications (figure 3 A-B, 4A), et le discret renforcement périlésionnel après opacification vasculaire, qui traduit la réaction granulomateuse périparasitaire [9,10].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la meilleure technique pour analyser les contenus des foyers parasitaires, mais elle montre mal les calcifications (figure 4B). C'est une excellente technique pour apprécier les envahissements vasculaires, en particulier cave et sus-hépatiques et l'extension de contiguïté. La bili-IRM qui peut être réalisée dans le même temps, va permettre d'étudier les extensions biliaires, particulièrement au niveau de la convergence [9, 10] (figure 5).

Ces techniques d'imagerie ont détrôné l'artériographie coeliomésentérique, la cavographie et l'opacification des voies biliaires par ponction percutanée qui n'ont plus que des indications limitées.

Les tomodensitométries thoraciques et cérébrales sont réalisées dans l'évaluation pré-opératoire.

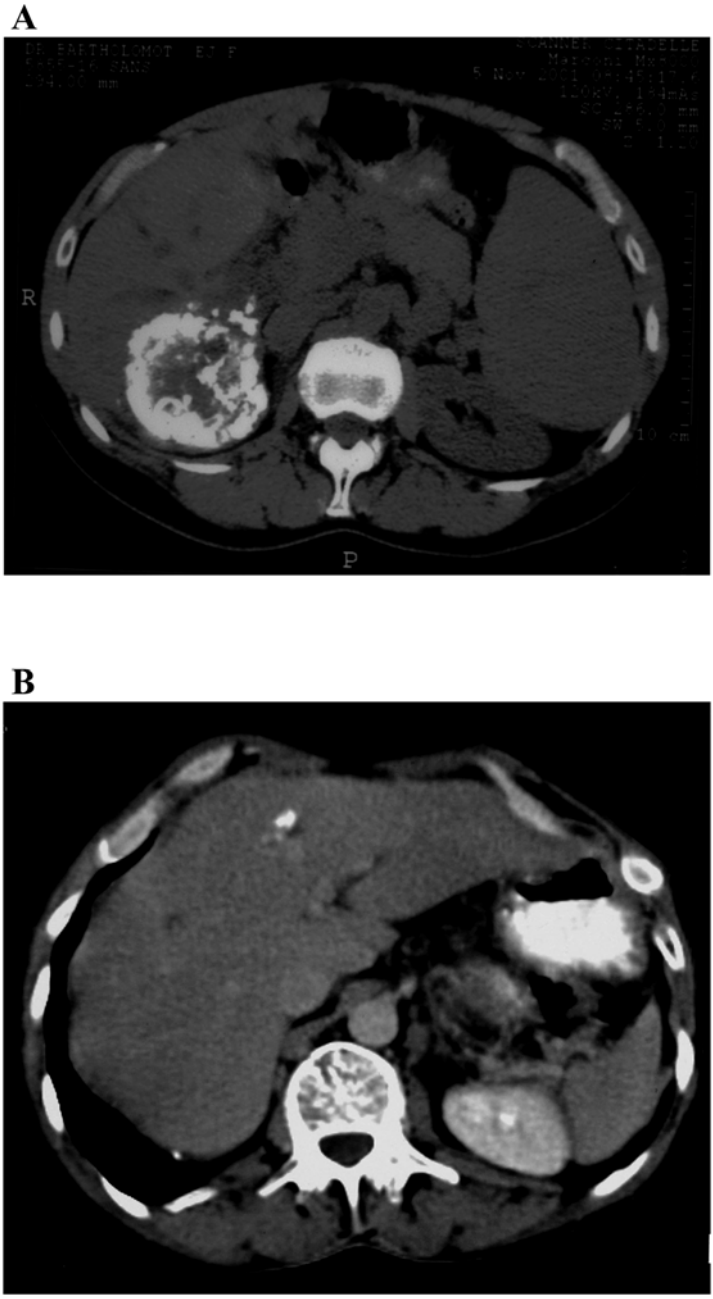


Fig. 3 A-B. — examen tomo-densitométrique de lésions d'échinococcose alvéolaire.**3A** : lésion présentant un important contingent calcifié, bien analysable par cette technique d'imagerie. **3B** : échinococcose abortive : petite lésion entièrement calcifiée

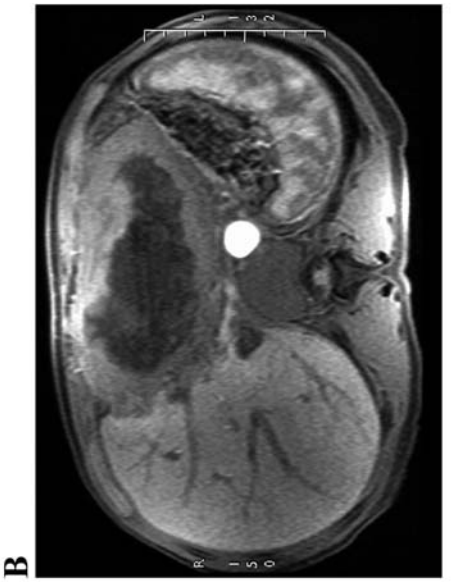


FIG. 4. — vaste lésion d'échinococcose alvéolaire s'étendant vers la partie gauche de la convergence biliaire. **A** : aspect tomodensitométrique : mosaïque de densités avec nécrose centrale hypodense entourée par le tissu fibro-parasitaire aux contours mal définis et foyer de calcifications hyperdense dans la partie gauche de la lésion. **B :** aspect IRM : les calcifications ne sont pas visualisées. L'injection de gadolinium n'entraine pas de rehaussement de la masse parasitaire. **C :** identification des vésicules parasitaires en hyper signal en pondération T2 (flèches). Au centre de la lésion, la cavité de nécrose apparaît en hyper-signal T2 homogène.

FIG. 5. — Bili-IRM permettant d'étudier l'extension du processus parasitaire aux voies biliaires. La lésion du foie droit s'étend le long du pédicule hépatique avec infiltration de la partie haute de la voie biliaire principale (flèches).

L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE PEUT ETRE UTILE EN CAS DE DOUTE DIAGNOSTIQUE

C'est en effet la meilleure technique pour analyser le contenu des foyers parasitaires. Elle méconnait par contre les calcifications. Les multiples vésicules parasitaires, de moins d'un centimètre, peuvent être visualisées, apparaissant en hypersignal en pondération T2 : cette image en « rayon de miel » est pathognomonique de l'affection et peut permettre d'identifier des formes florides d'EA [8] (figure 4C).

LES PONCTIONS A VISEE DIAGNOSTIQUE NE DOIVENT PAS ETRE SYSTEMATIQUES

La ponction transcutanée des lésions d'EA n'a jamais été suivie de choc anaphylactique. Cependant, elle est n'est pas indiquée car les données d'imagerie et les tests sérologiques apportent désormais suffisamment d'arguments pour établir le dia-

gnostic et la preuve anatomo-pathologique est généralement fournie à l'occasion d'une intervention chirurgicale.

Dans les exceptionnels autres cas, une ponction per-cutanée sous guidage ultrasonographique permet l'analyse histopathologique des lésions et confirme le diagnostic [11]. Pour ces formes hépatiques atypiques, et surtout pour les localisations extra-hépatiques, un diagnostic par amplification génique est actuellement possible (PCR) [12,13].

BIBLIOGRAPHIE

[1] Bresson-Hadni S., Bartholomot B., Miguet J-PH. *et al.* — L'échinococcose alvéolaire hépatique. *Hepato-Gastro.*, 1997, *2 (4)*, 151-164.

[2] Bresson-Hadni S., Miguet J-PH., Vuitton D.A. — Echinococcoses hépatiques. *In :* Hépatologie Clinique. Ed Benhamou JP, Bircher J, Mc Intyre N, Rizetto M, Rodès J. Médecine Sciences Flammarion (2e édition), 2002, 1066-1076.

[3] Bresson-Hadni S., Piarroux R., Bartholomot B., Miguet J-PH., Mantion G., Vuitton D.A. — Echinococcose alvéolaire. *EMC Hépato-Gastroentérologie,* 2005, *2,* 86- 104.

[4] Vuitton D.A., Bresson-Hadni S., Delabrousse E. *et al.* — Foie et maladies parasitaires. *Gastroenterol.Clin.Biol.,* 2004, *28*, 1122-1137.

[5] Bresson-Hadni S., Mantion G.A., Vuitton D.A. *et al.* — Echinococcose alvéolaire en région parisienne... *Gastroenterol. Clin. Biol.,* 2004, *28,* 1147-1151.

[6] Gottstein B., Hemphill A. — Immunopathology of echinococcosis. *Chem. Immunol.*, 1997, 66, 177-208.

[7] Liance M, Janin V, Bresson-Hadni S. *et al.* — Immunodiagnosis of Echinococcus infections : confirmatory testing and species differentiation by a new commercial Western. Blot. *J. Clin. Microbiol.,* 2000, *38,* 3718-3721.

[8] Ito A., Xiao N., Liance M. *et al.* — Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with affinity-purified Em18 and an ELISA with recombinant Em18 for differential diagnosis of alveolar echinococcosis : results of a blind test. *J. Clin. Microbiol.,* 2002 ; *40*, 4161-165.

[9] Bresson-Hadni S., Delabrousse E., Blagosklonov O., *et al.* — Imaging aspect and non-surgical interventional treatment in human alveolar echinococcosis. *Parasitology International,*2006, *55,* S267-S272.

[10] Czermak B.V., Akhan O., Hiemetzberger R., *et al.* — Echinococcosis of the liver. *Abdom. Imaging.*, 2008, *33*, 133-143.

[11] Bresson-Hadni S., Vuitton D.A., Bartholomot B., *et al.* — A twenty-year history of alveolar echinococcosis : analysis of a series of 117 patients from eastern France. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.*, 2000, *12*, 327-336.

[12] Frossard J.L., Amenian B., Gottstein B., *et al.* — A case of alveolar echinococcosis restricted to the pancreas. *Am J Gastroenterol.,* 1997, *92 (11)*, 2117-9.

[13] Myjak P., Nahorski W., Pietriewicz H., *et al.* — Molecular confirmation of human alveolar echinococcosis in Poland. *Clin. Inf. Dis.,* 2003, *37*, 121-125.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, n° 6, 1141-1150, séance du 17 juin 2008

DISCUSSION

M. Pierre GODEAU

Quel est l'intérêt du pet scan : pour la différenciation entre lésions actives et abortives ? Et pour le dépistage des lésions métastatiques ?

L'évaluation des lésions d'échinococcose alvéolaire par la tomographie par émission de positrons après incorporation [^{18}F] Fluoro-Deoxyglucose (Tep-scan) peut permettre d'avoir une approche morpho-fonctionnelle des lésions d'échinococcose alvéolaire en appréciant indirectement la viabilité parasitaire : en effet, dans les formes florides d'échinococcose alvéolaire, le Fluoro-Deoxyglucose est incorporé dans la couronne inflammatoire périparasitaire du fait d'une intense activité métabolique des cellules immunitaires. L'intérêt de cet examen se situe plus dans le cadre du suivi des patients atteints de lésions d'échinococcose alvéolaire inopérables, qui vont poursuivre un traitement parasitostatique par albendazole au long cours : il est possible d'observer une diminution et parfois une extinction du signal d'hyperactivité périlésionnelle au fil du temps, traduisant manifestement une efficacité du traitement. Cet examen peut effectivement permettre de repérer des localisations métastatiques, mais à l'heure actuelle, à l'étape diagnostique, la tomodensitométrie thoracique et une exploration morphologique cérébrale classique (tomodensitométrie ou IRM) restent les examens de référence dans le cadre de la recherche de ces éventuelles localisations métastatiques parasitaires.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1151-1158, séance du 17 juin 2008

Le traitement de l'échinococcose alvéolaire humaine : une approche multidisciplinaire

Mots-clés : Maladies du foie/chirurgie. Benzimidazoles. Organisation Mondiale de la Santé. Recommandations

Treatment of alveolar echinococcosis : a multidisciplinary task

Key-words (Index medicus) : Liver diseases/surgery. Benzimidazoles. World Health Organisation. Guideline

Georges MANTION **,***, Solange BRESSON-HADNI**,***, Dominique-Angèle VUITTON**, Hao WEN****, Yves CHAPUIS*, Michel GILLET*****

RÉSUMÉ

L'échinococcose alvéolaire est caractérisée par une grande latence clinique mais en l'absence de traitement, la mortalité atteint 80 % dans les dix ans après le diagnostic. Ceci est dû à l'absence de traitement médicamenteux totalement et rapidement efficace à l'heure actuelle. La chirurgie demeure le premier choix pour guérir environ 30 % des patients en retirant toute la masse parasitaire avec une marge de sécurité suffisante et dans un certain nombre de cas avec des procédés complexes de reconstruction vasculaire et biliaire. La transplantation hépatique peut être indiquée si une hépatectomie partielle est insuffisante pour obtenir la guérison chez des patients très sélectionnés présentant des complications sévères menaçant leur vie (environ 5 % des cas). Les procédures de radiologie ou d'endoscopie interventionnelle sont utiles pour drainer les abcès intrahépatiques ou les voies biliaires quand l'exérèse chirurgicale n'est pas possible ou pour préparer celle-ci. Dans tous les cas, le traitement parasitostatique par les dérivés benzimidazolés, principalement l'albendazole, en administration continue est recommandé pendant deux ans après résection radicale ou à vie pour les patients inopérables.

* Membre de l'Académie nationale de médecine
** Centre Collaborateur OMS pour la prévention et le traitement des échinococcoses humaines, CHU Besançon
*** Unité de Transplantation hépatique, CHU Besançon —
**** Université Médicale du Xinjiang — First Teaching Hospital URUMQI — PR China.
***** CHUV — Lausanne — CH

Tirés à part : Professeur Georges Mantion, adresse ci-dessus
Article reçu et accepté le 25 mai 2008

SUMMARY

Alveolar echinococcosis is characterized by a long asymptomatic period but, without treatment, up to 80 % of patients may die within ten years of diagnosis. Owing to a lack of fast-acting and fully effective chemotherapy, partial radical hepatic resection is the only chance of cure. One-third of patients are now treated in this way, and complex vascular and biliary reconstruction procedures are sometimes necessary. Liver transplantation may also be indicated for highly selected patients (about 5 %) with life-threatening complications after failure of other treatments. Interventional radiology and endoscopy can be used to drain liver abscesses and/or infected and obstructed bile ducts, either as palliative procedures or as a bridge to radical resection. Parasitostatic benzimidazole therapy, especially based on continuous albendazole administration, is mandatory for at least two years after radical resection, and for life in inoperable patients.

Les perspectives thérapeutiques efficaces ont été longtemps limitées dans la prise en charge de l'échinococcose alvéolaire (EA). Avec le développement de la chirurgie hépatique, les premiers cas de résection hépatique ont été rapportés mais au prix d'une mortalité très élevée [1] ou d'une résection incomplète exposant à la survenue d'autres complications [2]. En 1980, la maladie apparaissait encore difficilement curable [3]. A l'heure actuelle, la maladie garde un mauvais pronostic en l'absence de traitement avec un taux de mortalité de 80 % dans les dix ans après le diagnostic. Seules les formes abortives ne justifient pas de traitement. Les différents traitements permettent, dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire réunissant hépatologues, radiologues, endoscopistes et chirurgiens, une prise en charge plus efficace avec une guérison possible dans 30 à 40 % des cas et une stabilisation dans presque tous les autres et une amélioration réelle de la qualité de vie des malades. Ces différents traitements doivent bien entendu être adaptés à la topographie des lésions et proportionnés aux symptômes.

Les séries publiées sont actuellement limitées à quelques groupes dans le monde avec des cohortes de malades rarement importantes. Une meilleure évaluation de ces traitements doit être possible avec l'analyse topographique plus précise des lésions grâce à la classification OMS facilement reproductible et encore insuffisamment utilisée [4].

Le traitement chirurgical est actuellement essentiellement indiqué pour réaliser l'exérèse radicale de la masse parasitaire [1-10]. Pour réduire le risque de récidive et assurer la guérison des malades, une marge de sécurité de 2 cms est recommandée au niveau de la tranche de section [2]. La définition de cette marge de sécurité s'appuie sur des travaux anciens et limités. Elle mérite d'être rapidement réévaluée pour éviter de priver de chance de guérison un certain nombre de patients. Le type habituel d'exérèse correspond à une **hépatectomie réglée** dont l'importance est adaptée au volume et à la topographie de la lésion avec un taux de mortalité variant de 0 à 2 %. En cas de lésions périphériques, les résections sont simples. En cas d'atteinte hilaire associée, l'atteinte biliaire est constante et les atteintes vasculaires fréquentes et la

chirurgie proche de celle des cancers hilaires type tumeur de Klatskin. L'analyse rétrospective de cent dix-sept cas franc-comtois pris en charge au CHU de Besançon entre 1972 et 1993 a montré que les résections curatives avaient concerné 24 % des malades traités dans la période récente de cette étude (1983-1993). Dans la décennie précédente, seulement 3 % des malades avaient pu bénéficier d'un tel traitement [6]. Aujourd'hui, une ablation chirurgicale à visée curative est possible dans 30 % des cas colligés dans le cadre du réseau national FrancEchino [11]. Cette évolution est liée au progrès de la chirurgie hépatique qui permet des exérèses radicales éventuellement élargies aux organes de voisinage (diaphragme, glande surrénale droite) avec reconstructions biliaires ou vasculaires (veine porte, veine cave inférieure rétrohépatique) plus ou moins complexes permettant de rendre complètement extirpables des formes déjà évoluées. La première hépatectomie élargie avec reconstruction biliaire pour EA a été décrite par *Chalnot et Grosdidier* de Nancy en 1958 [12]. Vingt-neuf interventions de ce type ont été réalisées plus récemment par notre groupe avec reconstruction biliaire dans tous les cas, reconstruction portale dans huit cas et reconstruction cave dans six cas (publication en cours). L'avenir dira si les possibilités de chirurgie partielle ex-situ ex-vivo sont applicables à cette pathologie.

Dans les formes diagnostiquées par le dépistage des populations exposées, l'exérèse chirurgicale assure la guérison dans pratiquement 100 % des cas [1].

La seule évaluation thérapeutique à long terme publiée par le groupe de Zurich analysant le suivi de cent-treize patients porteurs d'une EA de 1976 à 2003 indique une survie significativement supérieure chez les patients traités par résection hépatique à visée curative y compris dans le cas d'exérèses élargies par rapport aux patients traités médicalement [10].

La transplantation hépatique (TH) peut concerner les patients très sélectionnés présentant des complications graves non contrôlées par les autres traitements. Au cours des vingt dernières années, la TH a été réalisée chez cinquante-quatre patients présentant une EA incurable dans dix-huit centres dans le monde [13-20]. Notre centre a été pionnier dans ce domaine avec vingt-deux greffes réalisées pour cette indication. Pour l'ensemble des cinquante-quatre patients, le délai moyen entre le diagnostic et la TH a été de cinq ans. Des difficultés techniques majeures ont été observées pendant l'opération du fait d'interventions précédentes chez 72 % des malades ou de l'envahissement locorégional de la maladie dans 86 % des cas. La survie actuarielle à cinq ans était de 71 % et la survie sans récidive de 58 %, ce qui reste quand même supérieur aux résultats du Registre européen de TH en matière de cancer du foie. Le risque de récidive paraît lié à une évaluation préopératoire incomplète, à un traitement immunosuppresseur trop intense et à l'absence de traitement parasitostatique périopératoire [21, 22]. A partir de ces expériences, il apparaît que les indications spécifiques de TH dans cette maladie doivent être limitées aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère par cirrhose biliaire secondaire ou syndrome de Budd-Chiari, ou une angiocholite résistante aux antibiotiques, pour lesquels une hépatectomie limitée n'est pas suffisante pour

retirer toute la masse parasitaire mais pour lesquels l'hépatectomie totale même élargie sera radicale et qui ne présentent pas de localisation parasitaire extrahépatique (poumons, cerveau, rate). Ceci correspond certainement à moins de 5 % des malades.

A l'heure actuelle, **les hépatectomies partielles palliatives appelées réductionnelles** par les auteurs russes dans les années 1970 n'ont plus de place dans cette pathologie. Elles génèrent en effet des complications sévères à type de fistule biliaire ou de suppuration chronique amenant à des réinterventions itératives [7].

Pour les mêmes raisons, **les autres interventions chirurgicales palliatives**, telles que drainage biliaire externe, drainage de collection parasitaire infecté, dérivation portocave ou encore dérivation biliaire intrahépatique ont vu leur indication se réduire : 26 % des cas dans la période 1982-2000 à 8 % des cas dans la période 2001-2005 [11]. L'indication chirurgicale au niveau des localisations extrahépatiques reste exceptionnelle et limitée à des cas particuliers [23].

Actuellement, **les gestes de radiologie et d'endoscopie interventionnelles** remplacent avantageusement l'approche chirurgicale palliative [21]. Associés à une antibiothérapie systémique, ils assurent un traitement efficace des complications septiques de la maladie. Il s'agit principalement des drainages biliaires externes possiblement internalisés secondairement, des drainages percutanés de collection parasitaire ou la mise en place endoscopique de prothèse pour les sténoses biliaires isolées voire d'endoprothèses vasculaires [24]. Ces gestes peuvent être réalisés à visée palliative ou comme préparation à un geste d'exérèse radicale secondaire. Dans ce cas, ils permettent une diminution de la morbidité opératoire en particulier par l'absence d'adhérence liée aux interventions itératives.

Le traitement médical par albendazole est actuellement le dénominateur commun de toutes les options thérapeutiques [2, 25]. L'albendazole (Eskazole®) est un composé de la famille des benzimidazolés qui agit sur les larves d'EA en bloquant leur consommation de glucose. L'administration cyclique classiquement recommandée a actuellement tendance à être abandonnée au profit d'un traitement continu (10 à 15 mg/kg/j) en deux prises au cours d'un repas riche en graisses. Les principaux effets secondaires sont une élévation de l'activité sérique des aminotransférases (3 à 16 % des cas), une leuconeutropénie (< 5 % des cas), une alopécie (< 3 % des cas). Le principal métabolite de l'albendazole, l'albendazole sulfoxide, peut être dosé dans le sérum. La concentration optimale est située entre 1 000 et 3 000 μmol/l. Notre centre est le seul à pratiquer ce dosage en France. En cas d'intolérance à l'albendazole, il est possible de recourir au mébendazole. En pratique, le traitement par albendazole est débuté dès que le diagnostic est établi.

Dans la majorité des cas, l'effet n'est manifestement que parasitostatique avec une stabilité des lésions radiologiques et le traitement doit être poursuivi à vie. Des données récentes s'appuyant sur le suivi séquentiel de nouveaux marqueurs sérologiques [26] et le Pet-scan [27] suggèrent toutefois que pour certains malades l'effet pourrait être plus important et probablement parasitolytique.

L'analyse du registre du réseau FrancEchino montre que 54 % des patient ont reçu le traitement médical dans la période 1982-2000 contre 88 % depuis 2001. Dans notre série personnelle, 46 % des malades pris en charge entre 1994 et 2004 ont été traités exclusivement médicalement. Chez les patients inopérables, le traitement par albendazole au long court peut prolonger de manière significative la survie qui passe de 20 à 25 % à environ 80 % à dix ans [25]. Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé [2] pour le traitement antiparasitaire sont les suivantes : si une ablation chirurgicale a priori curative est réalisée, le traitement par albendazole est maintenu pendant deux après la chirurgie ; dans les cas très particuliers d'une TH, il est indispensable de s'assurer au préalable de la bonne tolérance du médicament qui devra être réintroduit le plus tôt possible après la greffe ; dans les cas où l'exérèse s'avère finalement incomplète et dans tous les cas inopérables ou inopérés, le traitement doit être maintenu à vie. Dans tous ces cas, l'adhésion du malade à un suivi régulier en milieu spécialisé comportant surveillance clinique, biochimique, sérologique et morphologique est essentielle.

EN CONCLUSION

Au cours des vingt dernières années, les ressources thérapeutiques disponibles pour prendre en charge les patients atteints d'EA ont permis de modifier notablement leur survie et leur qualité de vie. Cependant, les progrès proviennent plus d'une meilleure organisation de la mise en œuvre de ces ressources, en conformité avec les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé pour le traitement de cette affection [2], que d'innovations thérapeutiques. En effet, dès 1987, toutes ces ressources étaient à disposition. Le suivi attentif des patients par des équipes spécialisées, l'administration continue de l'albendazole et non par cures discontinues, le recul net des interventions de résection hépatique palliative, l'avancée des techniques de radiologie interventionnelle qui autorisent parfois secondairement des résections curatives, la définition des (rares) indications de transplantation, sous couvert d'une chimiothérapie qui pallie les effets permissifs pour le parasite de l'immunosuppression, ont contribué aux progrès observés. Cela ne doit pas faire oublier qu'il n'existe toujours pas de chimiothérapie anti-parasitaire totalement satisfaisante contre *E. multilocularis* et que même si, en théorie, un vaccin pourrait être développé sur la base du vaccin Eg95 [28], il est probablement illusoire de l'envisager pour une maladie rare comme l'EA. Un essai thérapeutique du nitazoxanide chez des malades allemands, suisses et français est actuellement en cours et l'interféron-alpha2a devrait logiquement faire l'objet d'un essai « pilote ».

Les recommandations pour la prévention, doivent être simples pour être efficaces et proportionnées au risque : savoir que ni la congélation ni aucun des antiseptiques connus ne détruisent les œufs d'*E. multilocularis* ; cuire avant leur consommation les végétaux cueillis dans des zones exposées aux carnivores contaminés ; ne pas toucher les renards même morts, qui désormais deviennent des animaux plus

familiers, et si c'est indispensable porter des gants ; utiliser le praziquantel, seul actif contre le ver adulte, pour le déparasitage des animaux familiers ; et surtout suivre les règles élémentaires d'hygiène comme le simple lavage des mains qui réduisent le risque et ont le mérite de protéger contre un ensemble de maladies infectieuses.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Kasai Y., Koshino I., Kawanishi N., Sakamoto H., Sasaki E. *et al.* — Alveolar echinococcosis of the liver. Studies on 60 operated cases. *Ann. Surg.,* 1980, *191*, 145-52.

[2] WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull. World Health Organ,* 1996, *74*, 231-42.

[3] Mosimann F. — Is alveolar hydatid disease of the liver incurable ? *Ann. Surg*., 1980, *192*, 118-23.

[4] Kern P., Wen H., Sat N., Vuitton D.A., Gruener B. *et al.* — WHO classification of alveolar echinococcosis : principles and application. *Parasitology International,* 2006, *55*, S283-87.

[5] Wilson J.F., Raisch R.L., Wilson F.R. — Alveolar hydatid disease. Review of the surgical experience in 42 cases of active disease among Alaskan Eskimos. *Ann. Surg.,* 1995, *221*, 315-23.

[6] Bresson-Hadni S., Vuitton D.A., Bartholomot B., Heyd B., Godart D. *et al.* — A twenty-year history of alveolar echinococcosis : analysis of a series of 117 patients from eastern France. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.,* 2000, *12*, 327-36.

[7] Bresson-Hadni S., Mantion G.A. — Que reste-t-il du traitement chirurgical de l'échinococcose alvéolaire ? *La Lettre de l'Hépato-Gastroentérologue,* 2002, *V*, 118-123.

[8] Charbonnet P., Bühler L., Sagnak E., Villiger P., Morel P. *et al.* — Devenir à long terme des malades opérés et traités pour échinococcose alvéolaire. *Ann. Chir.,* 2004, *129*, 332-6.

[9] Partensky C., Landraud R., Valette P.J., Bret P., Paliard P. — Radical and nonradical hepatic resection for alveolar echinococcosis : report of 18 cases. *World J. Surg.*, 1990, *14*, 654-9.

[10] Kadry Z., Renner E.C., Bachmann L.M., Attigah N., Renner L.E. *et al.* — Evaluation of treatment and long-term follow-up in patients with hepatic alveolar echinococcosis. *Br. J. Surg.,* 2005, *92*, 1110-6.

[11] Piarroux M., Bresson-Hadni S., Capek I., Knapp J., Watelet J. — Surveillance de l'échinococcose alvéolaire en France : bilan de cinq années d'enregistrement 2001-2005. *BEH*, 2006, *27-28*, 206-8.

[12] Chalnot P., Grosdidier J. — Echinococcose alvéolaire du foie. Hépatectomie droite élargie. *Mém. Acad. Chir.*, 1958, *84*, 295-300.

[13] Chapuis Y., Houssin D., Bronzes S., Orgera D. — Transplantation hépatique dans l'échinococcose alvéolaire. *Chirurgie,* 1987, *113*, 634-40.

[14] Bresson-Hadni S., Franza, Miguet J.P., Vuitton D.A., Lenys D. *et al.* —Orthotopic liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis of the liver : report of 17 cases. *Hepatology,* 1991, *13*, 1061-70.

[15] Mboti B., Van de Stadt J., Carlier Y., Peny M., Jacobs F., Bourgeois *et al.* — Long-term disease-free survival after liver transplantation for alveolar echinococcosis. *Acta Chir. Belg.,* 1996, *96*, 229-32.

[16] Koch S., Bresson-Hadni S., Miguet J-P.H., Crumbach J-P., Gillet *et al.*, Kürtz S. and european colloborating clinician. — Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis : a 45-case european collaborative report. *Transplantation,* 2003, *75*, 856-63.

[17] Xia D., Yan L.N., Zeng Y., Cheng N.S., Wen T.F. *et al.* — Orthotopic liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis : report of five cases from west China. *Transplantation Proceedings,* 2003, *37*, 2181-84.

[18] Chomics L., Szubert A., Fiedor P., Stefaniak J., Myjak P. *et al.* — Human cystic and alveolar echinococcoses as indication of liver transplantation. *Transplantation Proceedings,* 2003, *35,* 2260-1.

[19] Bresson-Hadni S., Koch S., Miguet J-P.H., Gillet M., Mantion G.A. *et al.* — Indications and results of liver transplantation for echinococcosis alveolar infection : an overview. *Langenbecks Arch. Surg.,* 2003, *388*, 231-8.

[20] Li F., Yang M., Il B.O., Yan Lunang, Zen Y., Wen T. *et al.* — Initial clinical results of orthotopic liver transplantation for hepatic alveolar echinococcosis. *Liver Transplantation,* 2007, *13*, 924-6.

[21] Bresson-Hadni S., Koch S., Beurton I., Vuitton D.A., Bartholomot B. *et al.* — Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis : long-term evaluation in 15 patients. *Hepatology,* 1999, *30*, 857-64.

[22] Mosimann F., Bettschart V., Meuli R. — Mediastinal recurrence of alveolar echinococcosis after liver transplantation. *Liver Transplantation,* 2003, *9*, 97-8.

[23] Etievent J.P., Vuitton D., Allemand H., Weill F., Gandjbakhch J. *et al.* — Pulmonary embolism from a parasitic cardiac clot secondary to hepatic alveolar echinococcosis. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1986, *27*, 671-4.

[24] Vogel J., Gorich J., Kramme E., Merkle E., Sokiranski R. *et al.* — Alveolar echinococcosis of the liver : percutaneous stent therapy in Budd-Chiari syndrome. *Gut*, 1996, *39*, 762-4.

[25] Reuter S., Jensen B., Buttenschoen K., Kratzer W., Kern P. — Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis : a comparative study and review of the literature. *J. Antimicrob. Chemother,* 2000, *46*, 451-6.

[26] Reuter S., Buck A., Manfras S., Kratzer W., Seitz H.M. *et al.* — Structured treatment interruption in patients with alveolar echinococcosis. *Hepatology*, 2004, *39*, 509-17.

[27] Ehrhardt A.R., Reuter S., Buck A.K., Haenle M.M., Mason R.A. *et al.* — Assessment of disease activity in alveolar echinococcosis : a comparison of contrast-enhanced ultrasound, three-phase helical CT and [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. *Abdom. Imaging,* 2007, *32*, 730-6.

[28] Gauci C., Merli M., Muller V., Chow C., Yagi K. *et al.* — Molecular cloning of a vaccine antigen against infection with the larval stage of Echinococcosis multilocularis. *Infect Immun.*, 2002, *70*, 3969-72.

DISCUSSION

M. Pierre DELAVEAU

Comment vos malades ont-ils été infestés ?

Un nombre important de malades a été infesté (probablement près de 50 %) par un contact direct avec un renard (mort ou vivant). Pour tous, il y a la notion d'un séjour plus ou moins long en zone d'endémie (sans plus précision).

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1151-1158, séance du 17 juin 2008

M. Jacques HUREAU

Y-a-t-il un risque d'essaimage au cours de la chirurgie ? Si oui, quelles précautions prendre ? De même, y a-t-il risque de contamination pariétale par exemple, au cours de la ponction en radiologie interventionnelle ?

Le risque d'essaimage au cours de la chirurgie ou des ponctions percutanées de la radiologie interventionnelle n'est pas classique (pas de cas décrit dans la littérature). L'explication tient probablement au fait que le parasite est situé en zone fibreuse et que les cavités kystiques de la maladie ne contiennent que des tissus de nécrose (ceci est très différent du kyste hydatique). Néanmoins, nous venons d'observer deux cas (en cours de publication) d'atteinte péritonéale diffuse qui correspondent certainement à une rupture de lésions hépatiques dont les circonstances ne sont pas évidentes. Ces observations pourraient donc amener à réfléchir sur un éventuel risque d'essaimage lors des manipulations des lésions. Pour l'instant, néanmoins il n'y a pas de recommandation par rapport à ce risque.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1159-1173, séance du 10 juin 2008

COMMUNICATION

Modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone (SPRMs) : perspectives médicales

Mots-clés : Progesterone. Récepteur steroïdes. Contraceptifs oraux. Fibrome. Endometriose. Tumeurs du sein.

Selective progesterone receptor modulators : future clinical applications

Key-words (Index medicus) : Progesterone. Receptors, steroid. Contraceptives, oral. Fibroma. Endometriosis. Breast neoplasms

Philippe BOUCHARD *,**, Sophie OUZOUNIAN*,**,
Nathalie CHABBERT-BUFFET**,***

RÉSUMÉ

Les dérivés antagonistes de la progestérone appartiennent à la grande famille des SPRMs ou ligands spécifiques des récepteurs de la progestérone. Par leur effet très remarquable sur l'endomètre, ils constituent un des grands progrès de la gynécologie puisqu'ils peuvent constituer un traitement remarquable, non chirurgical, des fibromes, en réduisant leur volume d'une part, et en inhibant les saignements qui sont une complication fréquente et invalidante de ces tumeurs bénignes. D'autre part, ces molécules pourraient avoir un intérêt dans le traitement de l'endométriose. Enfin, ces composés peuvent constituer un grand progrès en contraception, puisqu'ils peuvent être utilisés sans estrogène et sans modifier l'environnement estrogènique endogène de la femme.

SUMMARY

Progesterone antagonists belong to the family of selective progesterone receptor modulators. SPRMs already have several applications in women's health. Their main value lies in their effect on endometrium. For example, they can be used to reduce tumor volume and uterine bleeding before uterine myoma surgery. They are also being evaluated for the treatment of endometriosis, and for estrogen-free contraception.

* Endocrinologie, Hôpital Saint Antoine, 184 rue du Faubourg Saint Antoine — 75012 Paris.
** EA 1533 UPMC Univ. Paris 06
*** Gynécologie Hôpital Tenon.

Tirés à part : Professeur Philippe Bouchard, même adresse
Article reçu le 24 décembre 2007, accepté le 3 mars 2008

La progestérone, sécrétée durant la phase lutéale par le corps jaune ovarien sous l'effet de la LH, est un régulateur fondamental de la fonction reproductive chez la femme [1, 2] .

Les applications actuelles de la progestérone ou de ses dérivés progestatifs plus puissants sont essentiellement la contraception, et le traitement de la ménopause.

Les stéroïdes qui se lient aux récepteurs de la progestérone appartiennent, en fait, à une classe, plus large, qu'on appelle les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone ou SPRMs (Selective Progesterone Receptor Modulators). Les SPRMs peuvent reproduire l'effet de la progestérone, l'antagoniser, voire avoir des effets propres de manière différente selon les organes. Ceci est une particularité remarquable de cette classe thérapeutique.

Mécanisme d'action de la Progestérone et des SPRMs : modulation intracellulaire tissu spécifique de la transcription

La progestérone, ainsi que les différents SPRMs, agissent en se fixant sur des récepteurs nucléaires spécifiques. Le récepteur de la progestérone a été décrit pour la première fois dans l'utérus en 1970 [3]. Le récepteur de la progestérone partage avec les autres récepteurs nucléaires une structure comportant trois domaines fonctionnels principaux. En l'absence de progestérone, le récepteur est « inactif », associé à un ensemble de protéines, notamment les protéines de choc thermique ($hsp_{s)}$. En présence de progestérone il se produit une série d'événements intracellulaires qui permettent au récepteur lié à la progestérone de moduler la transcription des gènes cibles de celle-ci.

Il existe trois isoformes principales du récepteur de la progestérone issues du même gène : PRA, PRB et PRC (Figure 1), dont la localisation tissulaire et les fonctions ne sont pas identiques. Ces trois isoformes sont codées par le même gène mais la transcription du gène peut être activée en trois sites distincts, aboutissant à la synthèse de trois ARN messagers différents. PR-A ne diffère de PR-B que par le fait qu'il ne contient pas les 164 premiers acides aminés du domaine N terminal. PR-B est activateur de la transcription, PR-A a une activité agoniste moindre *in vitro* et peut réprimer non seulement l'activité transcriptionnelle du récepteur B mais également celle des autres récepteurs stéroidiens [4]. PRC est exprimée dans le cytoplasme des cellules chorio-amniotiques et placentaires. Cette isoforme, très courte ne peut pas lier l'ADN, elle est donc incapable de moduler directement la transcription des gènes cibles de la progestérone. Elle semble par contre pouvoir lier PRA ou PRB et empêcher leur action biologique. Ce mécanisme serait notamment impliqué dans le déclenchement de la parturition [5].

Le rôle spécifique des isoformes A et B de PR a pu être étudié chez les souris invalidées pour ce récepteur. Chez la souris, le rôle essentiel de PR-A semble être de permettre l'action antiproliférative de la progestérone sur l'endomètre, et celui de

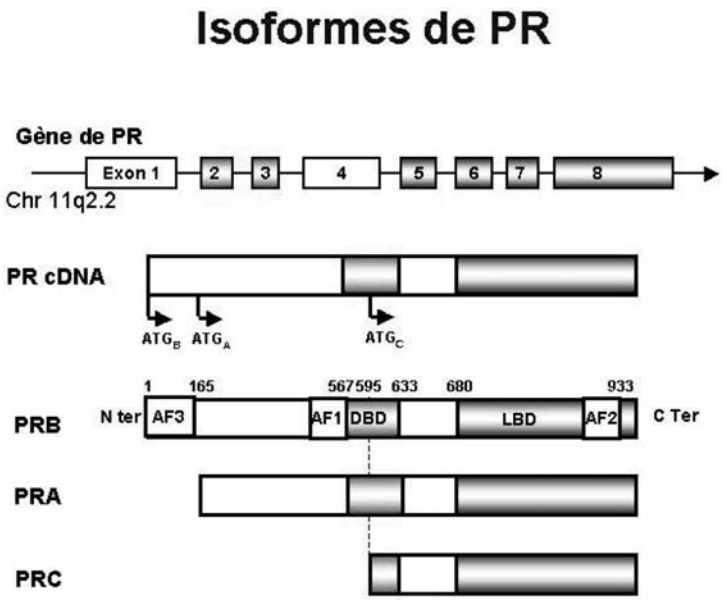


Fig. 1. — Structure primaire des isoformes de PR : LBD domaine de liaison au ligand, DBD domaine de liaison à l'ADN, AF 1, 2, et 3 : domaines d'activation de la transcription 1, 2 et 3, ID : domaine inhibiteur, ATG A et B : sites d'initiation de la transcription des isoformes A et B.

PR-B de permettre la prolifération normale et la différenciation de l'épithélium mammaire en réponse à la progestérone [6, 7].

Il apparaît donc un premier niveau possible de modulation de l'effet de la progestérone dans les tissus cibles, en fonction du rapport des deux isoformes de PR, de manière tissu-sélective. Cependant il existe d'autres niveaux de complexité [6, 8]. La structure de PR est influencée par la nature du ligand avec lequel il interagit. Les agonistes, les antagonistes et les agonistes partiels provoquent chacun des modifications de conformation distinctes dans la structure du récepteur. L'activité biologique du ligand peut être partiellement prédite sur la base de la conformation qu'il provoque sur PR [9]. Par ailleurs, des cofacteurs associés aux récepteurs modulent l'activité transcriptionnelle des récepteurs nucléaires : les coactivateurs augmentent l'activité transcriptionnelle de PR et les corépresseurs la diminuent [10, 11] (Figure 2). Enfin, il a été démontré que PR peut interagir avec d'autres voies de signalisation (jak-stat, fos-jun...), ce qui participe également à la régulation de la transcription des gènes cibles. Ces interactions sont cruciales à connaître pour interpréter les effets rencontrés en clinique.

En dehors de ses effets génomiques, via son récepteur nucléaire, il a été décrit des effets non génomiques de la progestérone, plus rapides [12]. Deux familles de

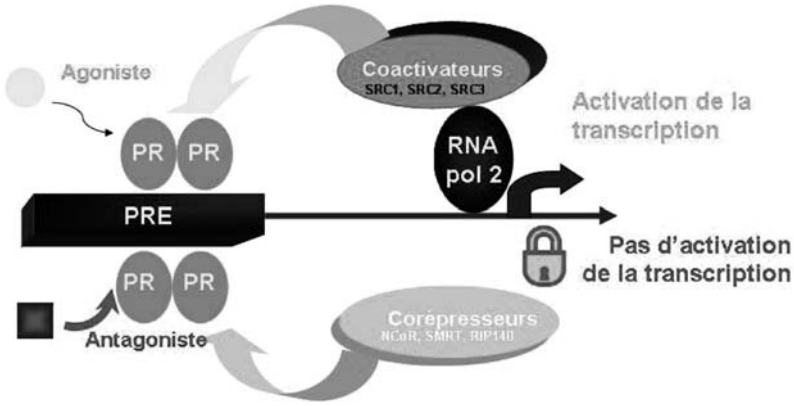


Fig. 2. — Mécanisme moléculaire d'action des ligands du récepteur à la progestérone. En présence d'un ligand agoniste, PR interagit avec des coactivateurs et la transcription est activée. En présence de ligand antagoniste, PR interagit avec des corépresseurs et il n'y a plus d'activation de la transcription.

récepteurs membranaires à la progestérone ont été décrites : la famille, pGMRC1 et 2 et la famille mPRα, mPRβ, mPRγ qui comportent des récepteurs dont la structure s'apparente à celles des récepteurs couplés aux protéines G.

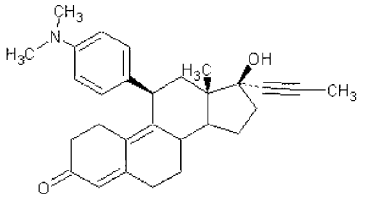
La progestérone peut également se lier sur d'autres récepteurs non spécifiques, comme le récepteur de l'ocytocine, ou le récepteur GABA dans le système nerveux central [13].

Les SPRMs : spectre d'activité et molécules actuelles (Figure 3)

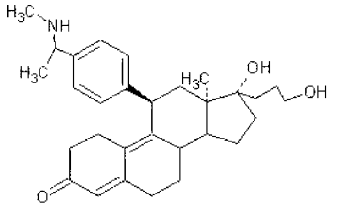
Le premier antagoniste des récepteurs de la progestérone, la mifépristone (initialement RU 486), a été mis au point au début des années 1980 [14]. Elle se comporte comme un antiprogestérone en présence de la progestérone, et a des effets agonistes (progestatifs) en l'absence de progestérone dans certains modèles [15].

Une nouvelle classe de molécules qui fonctionnent comme des modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone et peuvent avoir une action agoniste ou antagoniste s'est donc développée. L'activité des composés dépend de leur structure et de différents paramètres modulant leur activité [16] : type de tissu, dose, durée du traitement et enfin présence ou absence de progestérone.

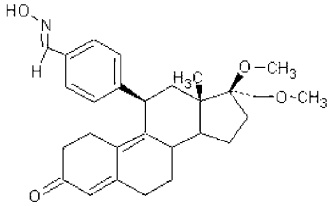
La plupart des composés en cours de développement sont des dérivés stéroïdiens. Différents composés sont actuellement en phase de développement clinique (tableau 1) : la mifépristone est déjà commercialisée, le VA 2914 et l'asoprisnil sont en phase de développement. Enfin, le Proellex® est un composé dont les seules publications sont retrouvées sur le site du fabriquant et dont la structure détaillée et



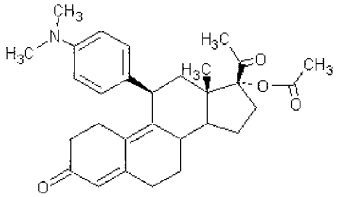
Mifépristone



Onapristone



Aloprisnil (J 867)



Ulipristal (VA 2914)

FIG. 3. — Structure chimique de ligands du récepteur de la progestérone

TABLEAU 1. — Applications cliniques potentielles des SPRMs

Administration ponctuelle
Interruption médicale de grossesse* Induction du travail* Mort fœtale* Contraception d'urgence Potentiellement Fécondation *in vitro*
Administration prolongée
Fibromes, notamment en utilisation préopératoire Métrorragies sous progestatifs Endométriose Contraception Traitement des syndromes dépressifs Cancer du sein (prévention)

le mécanisme d'action précis ne sont pas indiquées. Sa structure globale le rapproche du VA2914

Des composés non stéroïdiens sont également à l'étude, à un stade de développement moins avancé.

Utilisation clinique des SPRMs

Les indications potentielles des SPRMs sont très nombreuses et certaines applications sont déjà légales dans de nombreux pays, comme l'interruption de grossesse (volontaire ou thérapeutique), ou proche de la mise sur le marché comme la contraception d'urgence.

Interruption de grossesse

L'interruption de grossesse par méthode médicamenteuse consiste en l'administration de mifépristone et de prostaglandines pour faciliter l'expulsion du conceptus. La dose de mifépristone préconisée est de 600 mg, mais les études récentes suggèrent que des doses plus faibles [17, 18] sont également efficaces. La mifépristone est également utilisée pour l'interruption thérapeutique de grossesse, la prise en charge des morts fœtales in utero, et le déclenchement du travail [19]. Elle induit la maturation cervicale.

La mifépristone est une molécule bien tolérée. Les seuls effets secondaires décrits sont des douleurs abdominales liées aux contractions utérines, des nausées et des vomissements également induits par les prostaglandines. Des cas d'endométrites associées à des chocs septiques mortels à Clostridium Sordellii ont été décrits [20]. Le lien entre mifépristone et infection n'a pas été démontré mais impose tout de même aux praticiens d'être vigilants dans la surveillance des femmes après interruption médicamenteuse de grossesse.

Contraception

Bien que les contraceptifs oraux estroprogestatifs soient très efficaces, le risque métabolique et thromboembolique associé à l'éthinyl-estradiol, rend nécessaire le développement de méthodes alternatives sans estrogènes. Actuellement les deux solutions disponibles sont les pilules micro progestatives, qui ont l'AMM en contraception, et l'utilisation de progestatifs macro dosés (à dose anti gonadotrope) dans certains contextes particuliers, qui n'ont pas l'AMM en contraception. Le principal effet secondaire des pilules progestatives microdosées est le contrôle insuffisant du cycle avec la survenue de saignements intempestifs. Avec les molécules les plus dosées une inhibition de la sécrétion ovarienne d'estrogènes, et donc une ménopause thérapeutique, inacceptable, survient. Enfin, l'effet potentiellement néfaste des progestatifs sur le sein a été suggéré dans l'étude WHI [21] et, récemment par Fabre [22]. Dans ce contexte, il pourrait être intéressant d'utiliser des molécules ayant un effet antagoniste sur le sein.

Les effets contraceptifs potentiels des SPRMs sont multiples. La mifépristone inhibe la capacité des estrogènes à provoquer le pic de LH et modifie la maturation folliculaire [23]. Elle a également un rôle sur l'endomètre en empêchant l'implantation. Administrée à faible dose en continu la mifépristone bloque l'ovulation, sans empêcher le développement folliculaire [24]. Ceci lui confère un potentiel contraceptif sans induire de déficit estrogénique. De plus un effet direct intra ovarien de la mifépristone a été suggéré [25]. Enfin la mifépristone peut induire une lutéolyse partielle ou totale en fonction de la date d'administration. En phase lutéale précoce, la mifépristone n'entraîne en général qu'une lutéolyse partielle, en phase lutéale tardive, la lutéolyse induite par la mifépristone est en règle générale définitive pour le cycle concerné [26].

Les études cliniques confirment cette inhibition de l'ovulation pour des doses entre 1 et 5 mg/jour [27]. La majorité des patientes présente une aménorrhée pendant le traitement [27].

Plusieurs auteurs ont évalué l'efficacité d'une contraception hebdomadaire par mifépristone. Pei *et al* [28] n'ont rapporté aucune grossesse sur quatre cent cinquante-six cycles concernant soixante-seize femmes traitées pendant six cycles par 25 ou 50 mg de mifépristone par semaine.

Le VA 2914 a un effet antiovulatoire sans répression de la sécrétion des gonadotrophines aux doses de 5 et 10 mg /j en continu. La dose de 2,5 mg/j ne permet pas d'inhibition de l'ovulation significative. Comme dans le cas de la mifépristone, il persiste une sécrétion estrogénique dans les valeurs de la phase folliculaire physiologique sous traitement [29].

Les effets de l'asoprisnil sur l'axe gonadotrope à moyen terme n'ont pas été décrits à ce jour chez la femme. Au cours d'un mois de traitement, l'asoprisnil inhibe le pic de LH, mais les taux d'estradiol observés en phase folliculaire ne sont pas modifiés [30].

Les SPRMs ont également une place potentielle en contraception orale dans le cadre d'une association avec les progestatifs, pour diminuer les métrorragies. La prescription de mifépristone chez des femmes qui utilisaient un implant progestatif (Norplant) a montré une tendance à la réduction des saignements vaginaux [31]. Une augmentation de la fréquence de l'ovulation a été retrouvée, mais ne supprimerait pas l'effet contraceptif de l'implant [32]. De même l'association d'un SPRM (org 31710) à une contraception microprogestative orale [33] diminue la fréquence des saignements et améliore le contrôle du cycle.

Contraception d'urgence

La mifépristone est utilisée dans de nombreux pays en contraception d'urgence et elle s'est avérée efficace avec peu d'effets secondaires comme « pilule du lendemain ». La mifépristone est actuellement utilisée à la dose 600 mg dans les soixante-douze heures suivant un rapport sexuel non protégé [34]. Cependant des doses plus

faibles de 50 mg voire 10 mg semblent aussi efficaces. La mifépristone a une efficacité au moins équivalente à celle de la technique classique dite de Yuzpe (utilisant un estroprogestatif pour administrer 200 μg d'éthinyl estradiol en deux prises), et une meilleure tolérance [35].

L'administration de VA-2914 en phase lutéale du cycle bloque l'activité de la progestérone sur l'endomètre de manière dose dépendante (10, 50, 100, 200 mg) [36]. Le VA 2914 [37], a une double cible à la fois sur la prévention du pic de LH et sur l'implantation, ce dernier mécanisme n'étant pas partagé par le lévonorgestrel. Une étude clinique récente montre qu'il est au moins aussi efficace que le lévonorgestrel et son développement clinique est en cours (Ella®) [37].

Fibromes

Les traitements de référence des fibromes sont les analogues de la GnRH et les progestatifs, générateurs d'effets indésirables (bouffées de chaleur et perte osseuse, troubles du cycle, respectivement).

La mifépristone à la dose de 25 mg par jour induit une aménorrhée, une anovulation et une diminution du volume des fibromes de plus que 50 %. A la dose de 5 mg/j, elle permet également une réduction des symptômes cliniques et une diminution du volume des fibromes avec des effets indésirables minimaux [38].

L'asoprisnil (J867) a également été étudié dans le traitement des fibromes chez les femmes. Les résultats ont montré une suppression dose-dépendante des saignements utérins et la réduction de la dimension des fibromes [39]. La diminution des saignements pourrait s'expliquer par une diminution de la prolifération glandulaire et stromale [40].

Enfin, le Proellex®, antagoniste pur en cours de développement semble également efficace dans cette indication. Ces molécules pourraient avoir une place clé en préparation à la chirurgie, avec une efficacité similaire aux analogues de la GnRH sans risque d'ostéopénie [41].

Endométriose

Les résultats concernant l'endométriose sont plus préliminaires. Les deux complications principales de l'endométriose sont la douleur et l'infertilité. Les études dont nous disposons tendent à montrer que les SPRMs permettent de diminuer les douleurs. La mifépristone à la dose quotidienne de 50 mg semble efficace dans cette indication (amélioration des symptômes et diminution de l'endométriose de 55 %) sans effets indésirables significatifs [42]. Une dose plus faible de mifépristone (5mg par jour pendant six mois) ne permet que le soulagement partiel des symptômes douloureux sans effets sur les lésions. Ces résultats sont donc à confirmer. Le comportement des lésions d'endométriose est spécifique par rapport à l'endomètre eutopique [43] et les effets des SPRMs au niveau des implants endométriosiques sont encore mal connus.

Cancer du sein

L'étude WHI [44] a suggéré des effets délétères potentiels des progestatifs de synthèse. Il est donc actuellement devenu particulièrement légitime de se demander quel pourrait être l'apport des SPRMs dans la prise en charge de diverses pathologies mammaires, y compris en carcinologie mammaire.

Le traitement par la progestérone des lignées humaines de cancer du sein apporte des résultats contradictoires en fonction des contextes cellulaires et de la fonction cellulaire étudiée. Les données disponibles sur la prolifération des cellules tumorales mammaires MCF-7, T47 D et MDA 231 montrent une diminution de la prolifération sous mifépristone [45]. Dans des cellules MCF7 résistantes au tamoxifène, la mifépristone seule ou en association à celui-ci permet d'induire l'apoptose et d'arrêter la prolifération cellulaire.

Le traitement par antiprogestérones (mifépristone et onapristone) permet la réduction des nodules sous cutanés et des métastases ganglionnaires dans un modèle expérimental de greffes de tumeurs mammaires ductales C7-2-HI [46]. Très récemment le groupe de Lee a développé [47] un modèle murin de cancer du sein génétique. Ces souris ont une invalidation conditionnelle, limitée à la glande mammaire, du gène BRCA1 et de p53. Après administration de mifépristone, aucune des souris traitées ne développe de tumeur à douze mois, alors que les souris contrôles non traitées développent toutes des tumeurs entre quatre et sept mois. Cette donnée est très intéressante car chez la femme les cancers observés en cas de mutation BRCA1 sont moins efficacement prévenus par le tamoxifène que chez les femmes mutées pour BRCA2. La potentialité d'une stratégie alternative d'hormonoprévention est donc du plus grand intérêt.

Des résultats positifs ont été obtenus avec la mifépristone dans le traitement du cancer du sein, chez les patientes devenues résistantes aux thérapies hormonales « conventionnelles »[45]. Cette molécule constitue donc une piste intéressante

Enfin, chez les patientes porteuses de mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, la possibilité de développer une chimio-prévention est cruciale puisque les seules alternatives disponibles actuellement sont l'annexectomie et la mastectomie prophylactiques. Les données récentes sur la souris pourraient ouvrir de nouvelles perspectives.

Tolérance endométriale au long cours des SPRMs

Les SPRMs sont donc des molécules permettant de maintenir une estradiolémie physiologique tout en ayant une action progestative ou antiprogestative selon les organes. L'existence d'un risque d'effet estrogénique non contrôlé sur l'endomètre doit être précisé. En effet, des aspects d'épaississement endométrial ou d'hyperplasie ont été décrits [48]. Les études histologiques ainsi que les marqueurs utilisés pour juger du statut proliferatif de l'endomètre sont en cours d'évaluation et nécessitent

l'établissement par des experts d'un consensus. Il semble en effet que l'aspect observé soit en fait un aspect très spécifique, distinct de l'hyperplasie, observé avec tous les composés de cette classe. Cet aspect endométrial sous SPRMs ne serait ni proliératif, ni sécrétoire, et serait décrit comme une « dilatation kystique glandulaire » comportant des glandes bordées d'un épithélium inactif. Des aspects « sécrétoires non physiologiques » associant un stroma compact et des glandes tortueuses mais dont l'épithélium n'est pas polarisé ni sécrétoire sont aussi décrits [49].

Le mécanisme précis des effets des SPRMs dans l'endomètre est encore très incomplètement connu et semble faire intervenir notamment des modifications microvasculaires. Une action pro apoptotique ainsi qu'une interaction avec le système micro vasculaire et l'angiogenèse est évoquée [50].

Il est indispensable d'élucider ces effets avant de permettre une utilisation au long cours de ces molécules. Ainsi, pour le moment, le développement de cette classe thérapeutique est axée sur la contraception d'urgence, et le traitement pré opératoire des fibromes.

CONCLUSION

En dépit du désintérêt initial des compagnies pharmaceutiques majeures pour ces composés en raison de leur relation avec la mifépristone (RU 486) et de son image abortive, les études sur les SPRMs se poursuivent.

La question fondamentale à résoudre concerne la tolérance endométriale de ces composés. L'équilibre entre les effets proliératifs et antiproliératifs sur l'endomètre sont bien entendu une clé dans l'utilisation à long terme des SPRMs. Il est cependant déjà certain que même si un effet à long terme de type proliératif sur la muqueuse utérine était observé, il est très vraisemblable que l'administration de progestatifs chaque trois mois pendant une dizaine de jours suffirait à atrophier la muqueuse endométriale. Alternativement, une fenêtre de traitement chaque trois mois aboutirait très probablement au même résultat.

Ces effets semblent pouvoir dépendre de la dose administrée. Compte tenu de l'effet protecteur de la progestérone médié par PRA décrits chez la souris dans l'endomètre il est possible qu'à l'avenir des ligands spécifiques de cette isoforme puissent être développés.

Différentes indications des SPRMs sont envisageables dans un avenir proche : le traitement des fibromes et des saignements associés, la contraception d'urgence. Plus tard et une fois le problème de la tolérance endométriale correctement étudié, la contraception sans estrogènes pour les femmes à risque pourra être envisagée. A plus long terme des applications au traitement de l'endométriose, des tumeurs hormono — dépendantes pourraient voir le jour.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Chabbert-Buffet N., Bouchard P. — The normal human menstrual cycle. *Rev. Endocr. Metab. Disord.,* 2002, *3*, 173-183.

[2] Ismail P.M., Amato P., Soyal S.M., Demayo F.J., Conneely O.M., O'Malley B.W. *et al* — Progesterone involvement in breast development and tumorigenesis-as revealed by progesterone receptor " knockout " and " knockin " mouse models. *Steroids.* 2003, *68*, 779-787.

[3] Milgrom E., Atger M., Baulieu E.E. — Progesterone in uterus and plasma. IV — Progesterone receptor(s) in guinea pig uterus cytosol. *Steroids,* 1970, *16*, 741-754.

[4] Leonhardt S.A., Edwards D.P. — Mechanism of action of progesterone antagonists. *Exp. Biol. Med., (Maywood)*. 2002, *227*, 969-980.

[5] Condon J.C., Hardy D.B., Kovaric K., Mendelson C.R. — Up-Regulation of the Progesterone Receptor (PR)-C Isoform in Laboring Myometrium by Activation of Nuclear Factor-{kappa}B May Contribute to the Onset of Labor through Inhibition of PR Function. *Mol. Endocrinol.,* 2006, *20*, 764-775.

[6] Conneely O.M., Mulac-Jericevic B., Lydon J.P., De Mayo F.J. — Reproductive functions of the progesterone receptor isoforms : lessons from knock-out mice. *Mol. Cell Endocrinol.,* 2001, *179*, 97-103.

[7] Shyamala G., Yang X., Silberstein G., Barcellos-Hoff M.H., Dale E. — Transgenic mice carrying an imbalance in the native ratio of A to B forms of progesterone receptor exhibit developmental abnormalities in mammary glands. *Proc. Natl. Acad. Sci., U S A*, 1998, *9*, 696-701.

[8] Giangrande P.H., Kimbrel E.A., Edwards D.P., McDonnell D.P. — The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. *Mol. Cell Bio*l., 2000, *20*, 3102-3115.

[9] Wagner B.L., Pollio G., Leonhardt S., Wani M.C., Lee D.Y., Imhof M.O. *et al* — 16 alpha-substituted analogs of the antiprogestin RU486 induce a unique conformation in the human progesterone receptor resulting in mixed agonist activity. *Proc. Natl. Acad. Sci., U S A,* 1996, *93*, 8739-8744.

[10] Lonard D.M., O'Malley B.W. — Nuclear receptor coregulators : judges, juries, and executioners of cellular regulation. *Mol. Cel.,* 2007, *27*, 691-700.

[11] Rowan B.G., O'Malley B.W. — Progesterone receptor coactivators. *Steroids,* 2000, *65*, 545-549.

[12] Falkenstein E., Norman A.W., Wehling M. — Mannheim classification of nongenomically initiated (rapid) steroid action(s). *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 2000, *85*, 2072-2075.

[13] Chabbert-Buffet N.S., D.C., Caraty A., Bouchard P. — Neuroendocrine effects of progestérone. *Steroids,* 2000, *65*, 613-620.

[14] Philibert D., Deraedt R., Teutsch G. — RU 38486 a potent antiglucocorticoid *in vivo*. The VII International Congress of Pharmacology. Tokyo, Japan, 1981.

[15] Gravanis A., Schaison G., George M., De Brux J., Satyaswaroop P.G., Baulieu E.E. — Endometrial and pituitary responses to the steroidal antiprogestin RU 486 in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,*1985, *60,* 156-163.

[16] Spitz I.M. — Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators. *Expert Opin. Investig. Drugs,* 2003, *12,* 1693-1707.

[17] Who Task Force on Post — Ovulatory Methods of Fertility Regulation : Termination of Early Human Pregnancy with RU 486 (Mifepristone) and the prostaglandin analogue sulprostone : a

multi — center, randomized comparison between two treatment regimens. *Hum. Reprod.,* 1989, *4*, 718- 725.

[18] Christin-Maitre S., Bouchard P., Spitz I.M. — Medical Termination of Pregnancy. *New Engl. J. Med.*, 2000, *342*, 946-956.

[19] Chabbert-Buffet N., Meduri G., Bouchard P., Spitz I. — Selective Progesterone Receptor Modulators and Progesterone Antagonists : mechanism of action and clinical applications. *Human Reprod. Updates,* 2005*, 11*, 293-307.

[20] Couzin J. — Infectious disease. RU-486-linked deaths open debate about risky bacteria. *Science*, 2006, *312*, 986.

[21] Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, *291*, 1701-1712.

[22] Fabre A., Fournier A., Mesrine S., Desreux J., Gompel A., Boutron-Ruault M.C. — Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br. J. Cancer,* 2007, *96*, 841-844.

[23] Luukkainen T., Heikinheimo O., Haukkamaa M., Lahteenmaki P. — Inhibition of folliculogenesis and ovulation by the antiprogesterone RU 486. *Fertil. Steril.*,1988, *49*, 961-963.

[24] Baird D.T., Brown A., Critchley H.O., Williams A.R., Lin S., Chen G. — Effect of long-term treatment with low-dose mifepristone on the endometrium. *Hum. Reprod.,* 2003*, 18,* 61-68.

[25] Qiu X., Sun X., Christow A., Stabi B., Gemzell-Danielsson K. — Action of mifepristone on the expression of insulin-like growth factor binding protein-1 mRNA and protein during the early luteal phase in the human oviduct. *Fertil. Steri.,* 2003, *80 Suppl 2,* 776-782.

[26] Dubois C., Ulmann A., Baulieu E.E. — Contragestion with late luteal administration of RU 486 (Mifepristone). *Fertil. Steril.,* 1988, *50*, 593-596.

[27] Brown A., Cheng L., Lin S., Baird D.T. — Daily low-dose mifepristone has contraceptive potential by suppressing ovulation and menstruation : a double-blind randomized control trial of 2 and 5 mg per day for 120 days. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, *87*, 63-70.

[28] Pei K., Xiao B., Jing X., Lu S., Wei L., Zhao H. — Weekly contraception with mifepristone. *Contraception*, 2007, *75*, 40-44.

[29] Chabbert-Buffet N., Pintiaux-Kairis A., Bouchard P. — Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women : a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Clinical endocrinology and metabolism*, 2007*, 92(9)*, 3582-3589.

[30] Chwalisz K., Elger W., Stickler T., Mattia-Goldberg C., Larsen — The effects of 1-month administration of asoprisnil (J867), a selective progesterone receptor modulator, in healthy premenopausal women. *Hum. Reprod.*, 2005, *2,* 1090-1099.

[31] Glasier A.F., Wang H., Davie J.E., Kelly R.W., Critchley H.O. — Administration of an antiprogesterone up-regulates estrogen receptors in the endometrium of women using Norplant : a pilot study. *Fertil. Steril.*, 2002, *77,* 366-372.

[32] Cheng L., Zhu H., Wang A., Ren F., Chen J., Glasier A. — Once a month administration of mifepristone improves bleeding patterns in women using subdermal contraceptive implants releasing levonorgestrel. *Hum. Reprod.*, 2000, *15,* 1969-1972.

[33] Gemzell-Danielsson K., Van Heusden A.M., Killick S.R., Croxatto H.B., Bouchard P., Cameron S. *et al.* — Improving cycle control in progestogen-only contraceptive pill users by intermittent treatment with a new anti-progestogen. *Hum. Reprod.,* 2002, *17*, 2588-2593.

[34] Psychoyos A., Nikas G., Sarantis L., Gravanis A. — Hormonal anti-implantation agents : antiprogestins. *Hum. Reprod.,* 1995*, 10 Suppl* 2, 140-150.

[35] Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet*,1998, *352*, 428-433.

[36] Passaro M.D., Piquion J., Mullen N., Sutherland D., Zhai S., Figg W.D. *et al.* — Luteal phase dose-response relationships of the antiprogestin CDB-2914 in normally cycling women. *Hum. Reprod.,* 2003, 1820-1827.

[37] Creinin M.D., Schlaff W., Archer D.F., Wan L., Frezieres R., Thomas M. *et al.* — Progesterone receptor modulator for emergency contraception : a randomized controlled trial. *Obstet. Gyneol.*, 2006, *108,* 1089-1097.

[38] Eisinger S.H., Meldrum S., Fiscella K., Le Roux H.D., Guzick D. — Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet. Gynecol.,* 2003, *101*, 243-250.

[39] Chwalisz K., Larsen L., Mattia-Goldberg C., Edmonds A., Elger W., Winkel C. — A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil. Steril.*, 2007*, 87*, 1399-1412.

[40] Williams A.R., Critchley H.O., Osei J., Ingamells S., Cameron I.T., Han C., Chwalis Z. — The effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on the morphology of uterine tissues after 3 months treatment in patients with symptomatic uterine leiomyomata. *Hum. Reprod.*, 2007, *27,* 1696-1704.

[41] Grow D.R., Willims R.F., Hsiu J.G., Hodgen G.D. — Antiprogestin and/or gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis treatment and bone maintenance : a 1-year primate study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996*, 81*,1933-1939.

[42] Kettel L.M., Murphy A.A., Morales A.J., Ulmann A., Baulieu E.E, Yen S.S. — Treatment of endometriosis with the antiprogesterone mifepristone (RU486). *Fertil. Steril.*,1996, *65*, 23-28.

[43] Giudice L.C., Kao L.C. — Endometriosis. *Lancet*, 2004, *364*, 1789-1799.

[44] Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results from the Women's Health Initiative Randomized controlled trial. *JAMA*, 2002*, 288*, 321-333.

[45] Klijn J.G., Setyono Han B., Foekens J.A. — Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids,* 2000, *65*, 825-830.

[46] Vanzulli S.I., Soldati R., Meiss R., Colombo L., Molinolo A.A., Lanari C. — Estrogen or antiprogestin treatment induces complete regression of pulmonary and axillary metastases in an experimental model of breast cancer progression. *Carcinogenesis*, 2005*, 26*, 1055-1063.

[47] Poole A.J., Li Y., Kim Y., Lin S.C., Lee W.H., Lee E.Y. — Prevention of Brca1-mediated mammary tumorigenesis in mice by a progesterone antagonist. *Science,* 2006, *314,* 1467-1470.

[48] Eisinger S.H., Meldrum S., Fiscella K., Le Roux H.D., Guzick D.S. — Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet. Gynecol.,* 2003, *101*, 243-250.

[49] Horne F.M., Blithe D. — Meeting Report. Progesterone Receptor Modulators and the Endometrium : Changes and Consequences. *Hum. Reprod. Update,* 2007, *13(6)*, 567-580.

[50] Chen W., Ohara N., Wang J., Xu Q., Liu J., Morikawa A. *et al.* — A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, *91*, 1296-1304.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1159-1173, séance du 10 juin 2008

DISCUSSION

M. Jean-Louis CHAUSSAIN

Quel est le mécanisme de l'efficacité dans le cancer du sein dans la mesure où la sécrétion d'oestrogène par l'ovaire est conservée ?

L'effet des antiprogestérones ou Modulateurs des Récepteurs de la Progestérone (PRM) est un effet de type antiprolifératif. Celui-ci a été mis en évidence dans les myomes utérins où leur administration induit une apoptose accélérée. Au niveau du sein, l'étude de Poole *et col*. montre un effet suppresseur de tumeurs chez des souris génétiquement modifiées pour faire un cancer du sein. Ainsi l'effet antitumoral des PRMs ne nécessite pas la présence d'une sécrétion ovarienne normale.

M. Claude SUREAU

Peut-il exister des indications obstétricales (évacuation utérine, déclenchement du travail) à ces molécules ?

A ce jour tous les PRMs que j'ai présentés (Ulipristal Asoprisnil, Proellex...) se différencient de la mifepristone (RU 486) par leur faible activité abortive. Ils sont, de plus, utilisés à doses faibles, trente à quarante fois plus faibles que la dose légale de mifépristone. De ce fait ils n'ont pas d'applications obstétricales ou abortives.

M. Jean-Luc de GENNES

Après cette excellente communication, et non moins excellente illustration, je désirerais quelques précisions sur les niveaux des oestrogènes produits par les ovaires. Ces niveaux sont-ils ceux de la phase folliculaire ? Et n'y a-t-il pas des inconvénients au maintien permanent de ces niveaux d'oestrogènes ?

Chez une femme traitée par modulateur des récepteur de la progestérone, la sécrétion endogène d'estradiol n'est pas réduite, ce qui explique leur parfaite tolérance, notamment l'absence de diminution de la masse osseuse, constamment observée avec les analogues de la GnRH. En administration continue, comme vous le suggérez, il existe des modifications particulières de l'endomètre dénommées PAECs (PRM Associated Endometrial Changes). Ces modifications ne ressemblent en rien à l'aspect classique d'hyperplasie, état pré cancéreux bien identifié. Les PAECs sont essentiellement constitués d'une dilatation glandulaire kystique, responsable d'une augmentation de l'épaisseur endométriale. Ces modifications apparaissent banales, néanmoins l'usage continu sur de longues périodes des PRMs devra attendre une clarification de ces aspects au cours d'études cliniques de longue durée. Dans l'immédiat, les indications qui apparaîtront sur le marché pharmaceutique devront se réduire à, au plus, trois mois de traitement.

M. Edwin MILGROM

Pouvez-vous discuter le problème de l'activité antiglucocorticoïde des anciens antagonistes et des nouveaux SPRM ? Toutes les données théoriques sur les formes A ou B du récepteur, sur l'interaction avec les co-activateurs et les corépresseurs, fonctionnent bien dans le tube à

essai. Mais tous les SPRM obtenus jusqu'ici l'ont été de façon empirique : synthèse chimique puis sélection avec des tests pharmacologiques classiques. Qu'en pensez vous ? Dans l'avenir, les études structurales (diffraction des rayons X par les cristaux de PR contenant différents ligands) pourront-elles aboutir à une synthèse logique de nouveaux SPRM ?

En premier lieu, les PRMs qui sont développés pour la contraception d'urgence, le traitement des saignements utérins, ou pour le traitement des fibromes n'ont pas d'effet antiglucocorticoide connu. Seule la mifepristone possède un effet antiglucocorticoide significatif et est même utilisée dans le traitement du syndrome de Cushing. Toutefois, ce même composé utilisé à faibles doses (2-50 mg par jour) n'a pas d'effets significatifs de ce type. La question sur l'impact des études structurales sur la synthèse de nouveaux PRMs est intéressante. Des études récentes ont abordé ce problème. Comme le suggère la question, les études *in vitro* sur l'identification et l'étude des corépresseurs et des coactivateurs a apporté une tentative d'explication du mécanisme d'action des PRMs. De manière simpliste, il apparaît que les agonistes recrutent des coactivateurs tandis que les plus antagonistes recrutent des corépresseurs. Toutefois ce mécanisme n'explique pas que les PRMs ont tous les mêmes effets sur l'endomètre nonobstant leur capacité à recruter tel ou tel coactivateur ou corépresseur. Beaucoup reste à comprendre, les études structurales sont à cet égard certainement très utiles. La reconnaissance des acides aminés impliqués dans la liaison des PRMs au sein de l'hélice 12 du domaine de liaison du ligand dans la molécule de PR permettra sûrement d'aider à la synthèse de nouveaux PRMs à effet antagoniste.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1175-1188, séance du 10 juin 2008

COMMUNICATION

Prise en charge des vascularites nécrosantes systémiques associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles

Mots-clés : Vascularite. Anticorps antineutrophile cytoplasmique. Immunosuppresseurs

Treatment of anca-associated systemic necrotizing vasculitides

Key-words (Index medicus) : Vasculitis. Antibodies, antineutrophil cytoplasmic. Immunosuppressive agents

Loïc GUILLEVIN *

RÉSUMÉ

Les vascularites associées aux anticorps antineutrophiles des polynucléaires neutrophiles (ANCA) regroupent quatre maladies touchant les vaisseaux de petits calibres, artérioles, capillaires et veinules. Il s'agit de la glomérulonéphrite extracapillaire, de la granulomatose de Wegener, de la polyangéite microscopique et du syndrome de Churg-Strauss. Leur traitement doit être adapté à la forme clinique de la maladie, à sa sévérité, et à un certain nombre de spécificités liées au patient lui-même. Corticoïdes et immunosuppresseurs sont indispensables en cas de granulomatose de Wegener alors que les formes de polyangéïte microscopique et de syndrome de Churg-Strauss sans facteur de mauvais pronostic pourraient être initialement traitées par corticoïdes seuls. Les progrès dans la prise en charge des malades tiennent aussi à l'utilisation de nouvelles biothérapies dont l'évaluation initiale est prometteuse. La réduction de la dose d'immunosuppresseurs et de corticoïdes ainsi que la généralisation de l'utilisation de la forme intra-veineuse de cyclophosphamide a eu pour conséquence la diminution des effets secondaires et l'amélioration du pronostic vital et fonctionnel. Le pronostic de ces maladies est aujourd'hui bon avec l'obtention de la rémission dans plus de 90 % des cas. Toutefois, les rechutes restent fréquentes, dépassant les 50 % à trois ans pour la maladie de Wegener. De nouvelles stratégies thérapeutiques méritent d'être trouvées pour prévenir les rechutes et diminuer les complications des traitements prescrits au long cours.

* Médecine Interne, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques,75679 Paris Cedex 14, France Email : loic.guillevin@cch.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Loïc Guillevin, même adresse
Article reçu le 25 février 2008, accepté le 7 avril 2008

SUMMARY

Vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) mainly affect small vessels. These disorders comprise crescentic glomerulonephritis, Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Treatment of ANCA-associated vasculitides should be adapted to the type and severity of clinical manifestations, and to certain patient characteristics. Corticosteroids and immunosuppressants are compulsory in Wegener's granulomatosis, but steroids alone can be prescribed to patients with Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis without factors of poor prognosis. New biotherapies are showing promise in selected patients but need to be evaluated in the long term. Immunosuppressant and steroid dose reductions, and widespread use of pulse cyclophosphamide instead of oral treatment, have improved patient outcome. Remission is currently obtained in more than 90 % of cases but relapses are frequent : for exampe, more than 50 % of Wegener's patients relapse three years after remission. New strategies are needed to prevent relapses and to limit adverse drug effects.

INTRODUCTION

La découverte des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) a été une des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes pathogéniques de certaines vascularites nécrosantes, qui portent aujourd'hui le nom de vascularites associées aux ANCA. L'impact thérapeutique de cette découverte ne s'est pas fait attendre, montrant l'intérêt qu'il y avait à traiter ces maladies selon des principes communs et émettant l'hypothèse que le ciblage thérapeutique des populations lymphocytaires produisant les ANCA était à même d'améliorer, voire de guérir, les vascularites nécrosantes de ce groupe.

Ces stratégies thérapeutiques méritent toutefois d'être discutées et validées par des essais thérapeutiques prospectifs ayant pour but d'étudier plusieurs points essentiels : la fréquence de la mise en rémission, le nombre d'effets secondaires et la capacité de ces nouvelles stratégies à prévenir la rechute dont on rapelle que le taux est supérieur à 50 % pour la granulomatose de Wegener [1], d'environ un tiers pour la polyangéite microscopique [2] et seulement d'un quart pour le syndrome de Churg-Strauss [3].

DEFINITIONS

Les vascularites associées aux ANCA sont toujours des vascularites nécrosantes touchant les vaisseaux de petit calibre. La nomenclature de Chapel Hill [4] a permis de classer les vascularites selon le calibre des vaisseaux touchés, séparant aussi les vascularites à cellules géantes qui intéressent les vaisseaux de gros calibre et les vascularites nécrosantes qui peuvent toucher des artères de moyen calibre ou des vaisseaux plus petits, artérioles, capillaires et veinules (tableau 1). C'est au sein de ce

TABLEAU 1. — Noms et définitions des vascularites adoptés par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel Hill, Caroline du Nord, USA, 1993

Vascularites des vaisseaux de gros calibre	
• Artérite à cellules géantes (artérite temporale)	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe. *Atteinte fréquente de l'artère temporale. Survient habituellement chez des patients agés de plus de de 50 ans et est souvent associée à une pseudo-polyarthrite rhizomélique.*
• Artérite de Takayasu	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division. *Survient habituellement chez des patients agés de moins de de 50 ans.*
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre	
• Périartérite noueuse	Vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre sans glomérulonéphrite, ni vascularite des artérioles, capillaires et veinules.
• Maladie de Kawasaki	Vascularite interessant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibre associée à une syndrome lympho-cutanéo-muqueux. *Atteinte fréquente des artères coronaires. Aorte et veines peuvent être atteintes. Survient habituellement chez l'enfant.*

* Le terme vaisseaux de gros calibre correspond à l'aorte et ses plus grosses branches de division. Les vaisseaux de moyen calibre sont les principales artères viscérales (rénales, hépatique, coronaires et mésentériques). Les vaisseaux de petit calibre correspondent aux veinules, capillaires, artérioles et aux artères intraparenchymateuses distales qui se connectent avec les artérioles. Certaines vascularites des gros et petit vaisseaux peuvent atteindre les vaisseaux de moyen calibre mais les vascularites des vaisseaux de moyen calibre ne doivent pas attteindre de vaisseaux plus petit que les artères. En italique les éléments fréquents mais non essentiels.

Vascularites des vaisseaux de petit calibre	
• Granulomatose de Wegener **	Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules artérioles, artères). *Glomérulonéphrite nécrosante fréquente*
• Syndrome de Churg et Strauss **	Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre. Asthme et hyperéosinophilie
• Polyangéite microscopique**	Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). *Peut atteinte les artères de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée.*
• Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein	Vascularite avec dépôts d'IgA affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). *Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein (glomérules). Arthralgies et arthrites fréquentes.*
• Cryoglobulinémie mixte essentielle	Vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Présence d'une cryoglo- bulinémie. *La peau et le rein (glomérules) sont souvent atteints.*
• Vascularites cutanées leucocytoclasiques	Vascularites cutanées leucocytoclasiques isolées sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite.

** Association fréquente aux ANCA.

dernier groupe que les vascularites associées aux ANCA sont observées. Elles sont au nombre de quatre : les glomérulonéphrites extracapillaires, la granulomatose de Wegener, la polyangéite microscopique et le syndrome de Churg-Strauss. Si toutes les vascularites touchant les vaisseaux de petit calibre ne sont pas associées aux ANCA, toutes les vascularites touchant les vaisseaux ANCA positives affectent des vaisseaux de petit calibre.

Les ANCA sont des anticorps dirigés contre des antigènes cytoplasmiques contenus dans les granules éosinophiles des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Les deux antigènes principaux impliqués dans les vascularites sont la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO). Les anticorps anti-PR3 sont hautement spécifiques de la granulomatose de Wegener, où ils sont retrouvés chez 80 % des malades, et sont d'ailleurs utilisés comme moyen diagnostique. Les anticorps anti-MPO sont observés chez 40 % des patients atteints de syndrome de Churg-Strauss et dans 50 à 70 % des patients atteints de polyangéite microscopique. Ils sont moins spécifiques des vascularites que les anticorps anti-PR3 et peuvent être également observés dans d'autres maladies comme la recotocolite hémorragique et la maladie de Crohn.

Les ANCA ne sont pas seulement le témoin de certaines vascularites. Ils sont pathogènes et interviennent directement dans l'atteinte endothéliale. Si ces anticorps sont souvent associés à l'activité de la maladie, leur titre n'est pas corrélé à sa sévérité et on ne doit pas les utiliser pour adapter le traitement ou pour le choisir. Ils doivent être simplement considérés comme un des éléments, parmi d'autres, de surveillance de la vascularite.

PRINCIPES GÉNÉRAUX

Le traitement de toute vascularite doit prendre en compte l'étiologie, la sévérité de la maladie, le résultat des expériences passées et les effets secondaires possibles des traitements. Dans le cas des vascularites ANCA positives aucune étiologie n'est connue à ce jour.

Choix thérapeutique initial

Dans la plupart des vascularites, le traitement doit être adapté à la sévérité de la maladie que l'on évalue grâce à un certain nombre de scores, dont le Five Factor Score (FFS) qui a été validé pour la périartérite noueuse, la polyangéite microscopique et le syndrome de Churg et Strauss (Tableau 2) [5]. Nous avons montré que pour le syndrome de Churg et Strauss un immunosuppresseur n'était indiqué, en association à la corticothérapie, que s'il existait un facteur de mauvais pronostic (FFS > ou = 1) [6]. Le FFS n'a par contre pas été encore validé dans la granulomatose de Wegener et il n'est pas possible de s'en servir comme d'un outil d'adaptation thérapeutique. Dans cette maladie comme dans toutes les vascularites avec facteurs

TABLEAU 2. — Score pronostique FFS — five factor score — établi à partir de l'étude de 342 patients atteints de périartérite noueuse, de syndrome de Churg et Strauss ou de polyangéite microscopique (4).

Protéinurie > 1 g/24 h	FFS	Survie à 5 ans (%)	Risque relatif
Créatininémie > 140 μmol/L	0	88,1	0,62
Atteinte digestive spécifique	1	74,1*	1,35
Cardiomyopathie spécifique	≥ 2	54,1**	2,40
Atteinte neurologique centrale spécifique	*p < 0,005 et **p < 0,0001 par comparaison avec les patients dont le FFS = 0		

1 point pour chacune de ces caractéristiques si présente(s)

de mauvais pronostic, nous considérons que tous les patients doivent recevoir une association d'immunosuppresseur et de corticoïdes.

Parmi les anticorps monoclonaux anti-CD20, le rituximab fait l'objet d'un essai thérapeutique prospectif dont les inclusions s'achèvent. Son but est d'évaluer la capacité de l'anticorps à induire la rémission de la maladie de Wegener.

Adaptation et durée du traitement en fonction de l'évolution prévisible de la maladie.

La durée du traitement pourrait idéalement être adaptée au risque de rechute : plus court pour les patients ayant un syndrome de Churg-Strauss ou une polyangéite microscopique, plus prolongé pour ceux atteints de granulomatose de Wegener. Cette attitude n'est toutefois pas validée et des essais thérapeutiques ayant pour but d'évaluer la durée optimale de traitement sont en cours (protocole européen REMAIN). Dans l'attente de ces résultats, les durées de traitement sont identiques d'une maladie à l'autre, et sont, pour les formes systémiques de granulomatose Wegener, par exemple au minimum, de dix-huit mois à deux ans.

Le résultat de certaines des études prospectives concernant les vascularites avec ANCA sont résumées au tableau 3 [6-9].

TRAITEMENT DE LA GRANULOMATOSE DE WEGENER

Le traitement conventionnel et validé de la granulomatose Wegener repose sur l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseur(s). On distingue les formes localisées/limitées et les formes systémiques. Dans les formes systémiques, les corticoïdes, lorsqu'ils sont prescrits seuls, peuvent améliorer transitoirement l'état clinique du patient, mais ne permettent jamais d'obtenir ni de maintenir la rémission. Traiter

Tableau 3. — Survie observée dans les principales études de la littérature

Auteur	**année**	**maladie**	**durée avant évaluation**	**survie**	**référence**
Guillevin	1997	Wegener	5 ans	70	{Guillevin, 1997 #3805}
Guillevin	1999	Polyangeite microscopique	5 ans	74	{Guillevin, 1999# 5852}
Jayne	2003	ANCA-associated vasculitis	19 mois	85 *	{Jayne, 2003#9109}
Cohen	2007	Syndrome de Churg Strauss avec facteurs de mauvais pronostic	8 ans	92	{Cohen, 2007# 14958}
Ribi	2008	Syndrome de Churg Strauss sans facteurs de mauvais pronostic	5 ans	96	{Ribi, 2008 #9060}

aujourd'hui un patient atteint de maladie de Wegener systémique par corticoïdes seuls est donc aujourd'hui une faute thérapeutique [1, 10, 11]. Toutefois, même si l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide est efficace pour induire la rémission, elle ne permet pas toujours à prévenir les rechutes. De plus, le cyclophosphamide est cause de nombreux effets secondaires, notamment de cancer de la vessie (risque multiplié par 33), de lymphome (risque multiplié par 11), et /ou de certaines autres tumeurs solides (risque multiplié par 2,4) [1].

Les corticoïdes

La dose initiale de corticoïdes est de 1 mg de prednisone par kilo et par jour. Dans les formes sévères, notamment rénales, un à trois bolus de méthylprednisolone (bolus de 7,5 à 15 mg par kilo et par jour) peuvent être administrés. Après un traitement initial de trois semaines, les corticoïdes doivent être diminués rapidement car le contrôle prolongé de la maladie repose essentiellement sur les immunosuppresseurs et il est inutile, voire dangereux, de poursuivre les corticoïdes à forte dose plus longtemps.

Les doses de corticoïdes que nous recommandons, adaptées des protocoles européens actuels, sont de un demi milligramme/kg à un mois et demi de traitement, un tiers de milligramme/kg à trois mois, 10 mg entre le neuvième et le douzième mois.

Le cyclophosphamide

Les bolus intraveineux de cyclophosphamide devraient se substituer à la forme orale en première intention car de nombreux essais montrent aujourd'hui qu'ils sont efficaces et mieux tolérés [7, 12, 13] (l'essai CYCLOPS, organisé par le groupe

européen EUVAS et non encore publié, confirme que les bolus intraveineux sont aussi efficaces que la forme orale continue pour induire la rémission). Le cyclophosphamide doit alors être prescrit en perfusion toutes les deux semaines durant le premier mois de traitement, à la dose de 0,5 à 0,7 g par mètre carré par bolus, puis toutes les trois semaines jusqu'à obtention de la rémission. Habituellement six bolus suffisent.

La dose de cyclophosphamide par voie intraveineuse doit être ajustée à la fonction rénale. Une hydratation importante est indispensable, éventuellement complétée par l'administration de mesna, durant et après chaque perfusion de cyclophosphamide (selon l'AMM, le mesna est indiqué pour des doses de cyclophosphamide > 600 mg/m^2). Le mesna neutralise l'acroléine, métabolique toxique du cyclophosphamide et prévient la survenue de la cystite hématurique et du cancer de la vessie, dont la survenue est plus tardive. Depuis la généralisation des bolus intraveineux et de la prévention par le mesna, les cancers de la vessie induits par le cyclophosphamide sont devenus très exceptionnels et ne s'observent pratiquement plus que chez les malades dont le traitement était administré par voie orale.

La forme orale est prescrite à la dose de 2 à 3 mg par kilo et par jour. La dose est adaptée à l'âge, à la réponse thérapeutique, puis évidemment à la survenue éventuelle d'effets secondaires (neutropénie notamment). La durée du traitement est en partie conditionnée par le choix du traitement d'entretien et un essai récent a montré qu'il était possible de contrôler la granulomatose de Wegener par trois à six mois de cyclophosphamide suivis par un traitement d'entretien par azathioprine [10]. Nous considérons que la meilleure indication du cyclophosphamide par voie orale est aujourd'hui l'échec de la voie intraveineuse. La dose délivrée par voie orale est largement supérieure à la dose délivrée par voie intraveineuse et la voie orale donc être considérée comme une intensification thérapeutique.

Que le cyclophosphamide soit prescrit par voie intraveineuse ou orale, une rémission est généralement obtenue dans plus de 80 % des cas. Néanmoins, le nombre de rechutes reste élevé, notamment lorsque le cyclophosphamide en bolus intraveineux est poursuivi de façon régulière et à titre d'entretien au delà de la date de rémission [7]. Il faut donc l'arrêter une fois la rémission obtenue et le relayer par l'azathioprine ou le méthotrexate.

Les immunoglobulines

L'intérêt des immunoglobulines par voie intraveineuse découle des bons résultats obtenus dans des études ouvertes effectuées dans les vascularites avec ANCA [14-17]. Les immunoglobulines par voie intraveineuse ont été essentiellement employées avec succès en cas de rechute, et ne doivent pas se substituer chez les nouveaux patients au traitement de première intention par immunosuppresseur associé à une corticothérapie. Ces études permettent également de montrer une diminution du titre des ANCA [15]. Les immunoglobulines sont administrées par voie intraveineuse à la dose de 2 g par kilo chaque mois. La dose est délivrée en deux

jours, mais nous recommandons une perfusion échelonnée sur quatre ou cinq jours chez les malades souffrant d'insuffisance rénale. Leur effet est souvent suspensif, ce qui suppose de les associer à d'autres médicaments ou de poursuivre les immunoglobulines sur de longues périodes de temps. Nous avons récemment démontré dans une étude prospective l'efficacité des immunoglobulines chez les malades dont la vascularite était réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs [18].

Autres traitements immunosuppresseurs

L'azathioprine est un traitement d'entretien efficace et bien toléré. Il induit moins d'effets secondaires à long terme que la poursuite du cyclophosphamide. La dose d'azathioprine prescrite en relais du traitement d'induction est de 2 à 3 mg par kilo et par jour.

Le méthotrexate est un traitement d'entretien, mais aussi un immunosuppresseur d'induction pour certaines formes localisées à la sphère ORL, certaines rechutes, en particulier localisées de granulomatose de Wegener. La dose hebdomadaire est de 0,3 mg/kg. Son efficacité est inférieure à celle du cyclophosphamide pour maintenir la rémission [19]. Ce traitement peut aussi être responsable d'effets secondaires : toxicité hépatique, pneumonie d'hypersensibilité, hypoplasie médullaire transitoire etc. Aux doses utilisées, le méthotrexate semble induire plus d'effets secondaires que l'azathioprine même si la différence entre les deux n'est pas significative dans une étude randomisée récemment achevée [20].

D'autres médicaments (mycophénolate mofétil, deoxyspergualine, leflunomide) ont été essayés chez un nombre limité de malades dans le cadre de protocoles thérapeutiques, avec un certain recul toutefois, permettant de les employer en traitement d'entretien comme alternative à l'azathioprine et au méthotrexate. La ciclosporine pourrait être efficace chez quelques malades mais ne doit pas être utilisée en première ligne.

Les anti-TNFα

Ils sont habituellement prescrits chez les malades les plus graves, échappant aux traitements conventionnels mais ils ont aussi été évalués en traitement d'entretien [21]. A notre avis, ils doivent être prescrits dans les formes réfractaires aux autres traitements. De bons résultats ont d'ailleurs été obtenus avec l'infliximab [22]. La réponse est variable en fonction de l'anti-TNFá choisi et du moment de sa prescription. L'étanercept n'est pas efficace en traitement d'entretien [21] et a, à notre avis, peu d'indications dans les formes granulomateuses de vascularites car ce médicament n'a jamais prouvé son efficacité dans les maladies granulomateuses, quelqu'elles soient (maladie de Crohn par exemple). Nous privilégions donc l'infliximab dont l'efficacité dans les maladies granulomateuses comme la maladie de Crohn a été démontrée.

Les anti-CD20

Ces médicaments sont prometteurs [23-25] et ont été utilisés avec succès dans des formes réfractaires à d'autres médicaments. Ils réduiraient la population de lymphocytes B qui produisent les ANCA dont le taux diminue sous traitement. Leur efficacité n'est parfois que partielle [26-28]. Leur action est rapide sur les symptômes généraux mais plus lente sur les manifestations granulomateuses. La réponse thérapeutique, lorsqu'elle est obtenue, n'est appréciable qu'au bout de trois mois de suivi. Les anti-CD20 (rituximab) sont actuellement évalués en première ligne thérapeutique dans le cadre d'un essai Nord-américain prospectif et randomisé (RAVE) mais sont aussi étudiés en traitement d'entretien (un protocole du Groupe Français d'Etude des Vascularites devrait débuter en septembre).

Les échanges plasmatiques

Les résultats récents d'un essai thérapeutique utilisant les échanges plasmatiques chez des patients ayant une créatininémie supérieure à 500 mol/l montrent qu'ils améliorent la fonction rénale et permettent de réduire significativement le nombre de malades dialysés à trois et douze mois [29]. La mortalité reste toutefois élevée et les échanges plasmatiques n'améliorent pas la survie des patients. On les utilise aussi dans les hémorragies alvéolaires, à l'instar de ce qui est fait depuis longtemps dans le syndrome de Goodpasture.

TRAITEMENT DE LA POLYANGEITE MICROSCOPIQUE

La polyangéite microscopique doit être traitée dans ses formes sévères de la même façon que la granulomatose de Wegener. Dans les formes sans facteur de mauvais pronostic (FFS =0), le bénéfice du cyclophosphamide n'est pas démontré et les patients pourraient être traités comme ceux atteints de périartérite noueuse ou de maladie de Churg-Strauss sans facteur de mauvais pronostic, par corticoïdes seuls en première ligne. Cette approche est efficace mais le taux de rechute est élevé (données personnelles non encore publiées). Certaines équipes, notamment européennes, traitent de façon identique les patients atteints de polyangéite microscopique et ceux souffrant de granulomatose de Wegener.

TRAITEMENT DU SYNDROME DE CHURG-STRAUSS

Le traitement du syndrome de Churg-Strauss repose avant tout sur la corticothérapie. Dès le début du traitement par corticoïdes, les malades s'améliorent et les éosinophiles diminuent pour atteindre rapidement la normale. Le schéma de décroissance des corticoïdes n'est pas différent de celui décrit dans les autres vascularites mais doit parfois être modulé pour assurer le contrôle de la maladie asthmatique qui peut persister ou réapparaître lorsque la corticothérapie diminue. La plupart d'entre eux doivent être maintenus à des doses variables de corticoïdes

pour éviter une recrudescence de leur asthme et/ou une rechute a minima de certains signes de vascularite. Les corticoïdes inhalés complètent l'action des corticoïdes prescrits par voie orale sans pouvoir nécessairement s'y substituer. La dose moyenne de corticoïdes habituellement nécessaire au long cours est de 8 mg/jour [3]. Les corticoïdes peuvent également être proposés seuls chez les patients n'ayant pas de facteurs de mauvais pronostic (FFS = 0). Le traitement est rapidement efficace mais des rechutes mineures surviennent [6]. Les poussées mineures peuvent être traitées par une augmentation modérée des corticoïdes ou par l'introduction d'un immunosuppresseur (azathioprine par exemple) permettant la plupart du temps de mieux contrôler la maladie et de faciliter l'épargne cortisonique.

Les immunosuppresseurs, et en particulier le cyclophosphamide, sont prescrits en cas de forme sévère (FFS = 1) ou de mauvais contrôle de la maladie par les corticoïdes seuls. Le traitement est efficace et ses modalités d'utilisation, ainsi d'ailleurs que celles des autres immunosuppresseurs, sont superposables à ce qui a été indiqué plus haut pour la granulomatose de Wegener.

Le SCS a certaines spécificités qui peuvent justifier des approches thérapeutiques innovantes et/ou en cours d'évaluation. Les malades ont souvent un taux d'IgE élevé qui pourrait justifier l'adjonction d'omalizumab pour traiter les formes corticodépendantes ou les rechutes survenant sous un traitement considéré comme optimal [30]. Les anti-IL5 pourraient aussi être employés [31], de même que l'Interféron-alpha [32]. Ces agents n'ont été utilisés qu'à titre exceptionnel dans des études ouvertes comportant un très faible effectif de patients. On doit les employer avec prudence d'autant que des effets secondaires graves ont déjà été rapportés : exacerbation de la maladie après exposition, voire apparition après omalizumab prescrit pour une maladie asthmatique [33] ; leuco-encéphalite multifocale avec l'interféron-alpha [34].

CONCLUSION

Au cours des dernières décennies le traitement des vascularites a considérablement progressé et dans de nombreuses directions. Optimisation des traitements conventionnels (doses et durée), utilisation de nouveaux médicaments, définition de facteurs pronostiques, ciblage des traitements en fonction des mécanismes pathogéniques impliqués, amélioration de la prise en charge des effets secondaires.

Les années à venir sont prometteuses d'espoirs thérapeutiques qui viendront des essais en cours mais peut être aussi de la description de nouveaux phénotypes de vascularites requérant des traitements adaptés.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y., Hallahan C.W., Lebovics R.S., Travis W.D. *et al.* — Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients. *Ann. Intern. Med.,* 1992, *116*, 488-98.

[2] Guillevin L., Durand Gasselin B., Cevallos R., Gayraud M., Lhote F., Callard P. *et al.* — Microscopic polyangiitis : clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.*, 1999, *42*, 421-30.

[3] Guillevin L., Cohen P., Gayraud M., Lhote F., Jarrousse B., Casassus P. — Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999, *78*, 26-37.

[4] Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K., Bacon P.A., Churg J., Gross W.L. *et al.* — Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*., 1994, *37*, 187-92.

[5] Guillevin L., Lhote F., Gayraud M., Cohen P., Jarrousse B., Lortholary O. *et al.* — Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1996, *75*, 17-28.

[6] Ribi C., Cohen P., Pagnoux C., Mahr A., Arène J., Lauque D. *et al.* — Treatment of Churg-Srauss syndrome without poor prognostic factors. A prospective randomized study in seventy two patients. *Arthritis Rheum.,* 2008, *58*, 586-94.

[7] Guillevin L., Cordier J., Lhote F., Cohen P., Jarrousse B., Royer I. *et al.* — A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997, *40*, 2187-98.

[8] Jayne D., Rasmussen N., Andrassy K., Bacon P., Tervaert J.W., Dadoniene J. *et al.* — A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N. Engl. J. Med.,* 2003, *349*, 36-44.

[9] Cohen P., Pagnoux C., Mahr A., Arene J.P., Mouthon L., Le Guern V. *et al.* — Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors : A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.,* 2007, *57*, 686-93.

[10] Booth A.D., Almond M.K., Burns A., Ellis P., Gaskin G., Neild G.H. *et al.* —Outcome of ANCA-associated renal vasculitis : a 5-year retrospective study. *Am. J. Kidney Dis.,* 2003, *41*, 776-84.

[11] Guillevin L., Pagnoux C. — When should immunosuppressants be prescribed to treat systemic vasculitides ? *Intern Med.* 2003, *42*, 313-7.

[12] Hogan S.L., Nachman P.H., Wilkman A.S., Jennette J.C., Fakl R.J. — Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.,* 1996, *7*, 23-32.

[13] Adu D., Pall A., Luqmani R.A., Richards N.T., Howie A.J., Emery P. *et al.* — Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *Qjm.* 1997, *90*, 401-9.

[14] Jayne D.R., Chapel H., Adu D., Misbah S., O'Donoghue D., Scott D. *et al.* — Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Qjm.* 2000, *93*, 433-9.

[15] Jayne D.R., Esnault V.L., Lockwood C.M. — ANCA anti-idiotype antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin. *J. Autoimmun.,* 1993, *6*, 207-19.

[16] Jayne D.R., Lockwood C.M. — Intravenous immunoglobulins as sole therapy for systemic vasculitis. *Br. J. Rheumatol.,* 1996, *35*, 1150-3.

[17] Caballol N., Dominguez A., Vidaller A., Martinez-Yelamos S. — Endovascular treatment of carotid and pulmonary aneurysms in Behcet's disease. *Neurologia.* 2005, *20*, 370-3.

[18] Martinez V., Cohen P., Pagnoux C., Vinzio S., Mahr A., Mouthon L. *et al.* — Intravenous immunoglobulins for relapses of ANCA-associated systemic vasculitides : final analysis of a prospective, open and multicenter trial. *Arthritis Rheum.,* 2008, *58*, 308-17.

[19] De Groot K., Rasmussen N., Bacon P.A., Tervaert J.W., Feighery C., Gregorini G. *et al.* — Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.,* 2005, *52*, 2461-9.

[20] Pagnoux C., Mahr A., Hamidou M., Boffa J., Ruivard M., Ducroix J. *et al.* — Treatment of ANCA-Associated Vasculitides with Corticosteroids and Intravenous Cyclophosphamide Followed by Methotrexate or Azathioprine — A Multicenter Randomized Trial (WEGENT). submitted. 2008.

[21] Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N. Engl. J. Med.,* 2005, *352*, 351-61.

[22] Bartolucci P., Ramanoelina J., Cohen P., Mahr A., Godmer P., Le Hello C. *et al.* — Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides : an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2002, *41*, 1126-32.

[23] Specks U., Fervenza F.C., McDonald T.J., Hogan M.C. — Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum.,* 2001, *44*, 2836-40.

[24] Keogh K.A., Wylam M.E., Stone J.H., Specks U. — Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.,* 2005, *52*, 262-8.

[25] Keogh K.A., Ytterberg S.R., Fervenza F.C., Carlson K.A., Schroeder D.R., Specks U. — Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis : report of a prospective, open-label pilot trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.,* 2006, *173*, 180-7.

[26] Aries P.M., Hellmich B., Both M., Nolle B., Voswinkel J., Holl-Ulrich K. *et al.* — Lack of efficacy of Rituximab in Wegener's Granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann. Rheum. Dis.,* 2005, *65,* 853-8.

[27] Cheung C.M., Murray P.I., Savage C.O. — Successful treatment of Wegener's granulomatosis associated scleritis with rituximab. *Br. J. Ophthalmol.,* 2005, *89*, 1542.

[28] Ferraro A.J., Day C.J., Drayson M.T., Sauvage C.O. — Effective therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Nephrol. Dial. Tqransplant.,* 2005, *20*, 622-5.

[29] De Groot K., Jayne D. — What is new in the therapy of ANCA-associated vasculitides ? Take home messages from the 12th workshop on ANCA and systemic vasculitides. *Clin. Nephrol.,* 2005, *64*, 480-4.

[30] Busse W., Corren J., Lanier B.Q., Mcalary M., Fowler-Taylor A., Cioppa G.D. *et al.* — Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.,* 2001, *108*, 184-90.

[31] Leckie M.J., Ten Brinke A., Khan J., Diamant Z., O'Connor B.J., Walls C.M. *et al.* — Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet,* 2000, *356*, 2144-8.

[32] Tatsis E., Schnabel A., Gross W.L. — Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann. Intern. Med.,* 1998, *129*, 370-4.

[33] Winchester D.E., Jacob A., Murphy T. — Omalizumab for asthma. *N. Engl. J. Med.,* 2006, *355*, 1281-2.

[34] Metzler C., Hellmich B., Gause A. — [New therapeutic concepts for vasculitis and collagenosis]. *Internist (Berl).* 2005, *46*, 1347-53.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1175-1188, séance du 10 juin 2008

DISCUSSION

M. Jean-Daniel SRAER

Le traitement actuel est très efficace mais qu'en est-il des rechutes à long terme ?

Le taux de rechute reste malheureusement élevé. Alors que le traitement initial est efficace et permet d'obtenir une rémission dans plus de 80 % des cas, le taux de rechute est de 40 à 50 % au bout de deux à trois ans. Dans la plupart des cas, la rechute survient dans les mois suivant l'arrêt du traitement d'entretien. Nous envisageons aujourd'hui de traiter les malades par biothérapies afin de prévenir ces rechutes. Un protocole thérapeutique prospectif est en cours.

M. Jacques ROCHEMAURE

Quelle signification donnez-vous à la présence d'ANCA " atypiques " ?

Pour être considéré comme significatifs les ANCA doivent être retrouvés par deux techniques, l'immunofluorescence et l'Elisa. La détection de l'anticorps en Elisa est de grande importance. A l'inverse, la découverte d'ANCA en immunofluorescence mais avec la négativité du test Elisa a peu de valeur diagnostique.

M. Charles-Joël MENKÈS

Les bolus d'endoxan permettent-ils de diminuer les risques infectieux en comparaison à la forme per os ? La surveillance des ANCA permet-elle de prévoir une rechute ?

Les bolus d'endoxan sont en effet mieux tolérés que la forme orale et nous avons montré, qu'à efficacité égale ils entraînaient deux fois moins d'effets secondaires infectieux. De ce fait nous privilégions aujourd'hui cette approche thérapeutique initiale et nous n'utilisons plus la forme orale qu'en cas d'échec de la voie intraveineuse. La persistance des ANCA ou leur réapparition au cours de l'évolution précède parfois la rechute de la maladie de Wegener. Toutefois, les rechutes peuvent aussi survenir en dehors de toute élévation du titre d'ANCA et de larges études ont montré que les ANCA ne pouvaient être retenus comme prédicteurs des rechutes de la maladie. Nous ne les considérons que comme des éléments d'alerte qui incitent à la surveillance rapprochée des patients.

M. Pierre-François PLOUIN

Quels sont les éléments cliniques ou biologiques sur lesquels fonder la décision de traiter, la décision d'arrêter le traitement en cas de rémission et la décision de reprendre un traitement en cas de rechute ?

La décision de traiter est simple à prendre et est fondée sur la clinique et quelques éléments biologiques simples comme la créatininémie et le sédiment urinaire. Par contre, si tout le monde s'accorde pour n'arrêter le traitement qu'une fois la rémission obtenue et après un traitement de dix-huit mois à deux ans, rien ne permet de dire que cette durée est suffisante. Nous évaluons actuellement des durées de traitement plus longues, de l'ordre de quatre ans, dans le cadre de protocoles prospectifs. La reprise du traitement en cas de rechute se fonde sur les mêmes critères que ceux utilisés pour la première poussée.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1189-1206, séance du 24 juin 2008

COMMUNICATION

L'herpèsvirus humain 8 (HHV-8) : aspects cliniques, épidémiologiques et clonalité des maladies tumorales associées

Mots-clés : Herpesvirus humain 8. Rhadinovirus. Sarcome de Kaposi. Lymphome primitif des séreuses. Virus oncogène. Naevus à cellules fusiformes

Human herpesvirus 8 (HHV-8) : clinical and epidemiological aspects and clonality of associated tumors

Key-words (Index medicus) : Herpevirus 8 human. Rhadinovirus. Kaposi, sarcoma. Lymphoma, primary effusion Oncogenic viruses. Nevus Spindle cell

Antoine GESSAIN *

RÉSUMÉ

L'HHV-8 est un virus de la famille des herpesviridae, de la sous-famille des Gammaherpesvirinae et du genre Rhadinovirus. Alors qu'il existe de nombreux homologues viraux de l'HHV-8 dans plusieurs espèces de primates non-humains, l'HHV-8 est le seul rhadinovirus connu chez l'homme. L'HHV-8 est considéré comme l'agent étiologique de toutes les formes du sarcome de Kaposi (classique, endémique, post-transplant et épidémique ou associée au VIH). Alors que l'incidence de la forme épidémique a fortement diminué ces dernières années dans les pays occidentaux, cette tumeur représente actuellement la prolifération la plus fréquente dans de nombreux pays d'Afrique Centrale et Australe. Le nombre de sarcome de Kaposi annuel est estimé à près de 65 000 cas, soit près de 1 % de tous les cancers diagnostiqués chaque année dans le monde. Cet herpèsvirus oncogène est aussi associé au lymphome des cavités, à certains cas de la maladie de Castleman multicentrique ainsi qu'à d'autres lymphomes rares. Ces dernières tumeurs survenant surtout dans un contexte d'immunodéficience. Des travaux récents ont démontré que le sarcome de Kaposi, dans sa forme tumorale avancée, était une prolifération mono ou oligoclonale de cellules fusiformes infectées par l'HHV-8 et que les lésions multicentriques, très fréquentes dans cette tumeur, étaient d'origine multiclonales. L'HHV-8 n'est pas un virus ubiquitaire. Il est principalement endémique dans les zones où le sarcome de Kaposi est fréquent, c'est-à-dire le pourtour du bassin méditerranéen et surtout l'Afrique Centrale et de l'Est, régions où la séropréva-

* Unité d'Épidémiologie et Physiopathologie des Virus Oncogènes, URA CNRS 3015, Département de Virologie, Bâtiment Lwoff, Institut Pasteur, 28 rue du Dr. Roux, 75724 Paris Cédex 15, France. Courriel : agessain@pasteur.fr

Tirés à part : Docteur Antoine Gessain, même adresse
Article reçu le 29.02.08, accepté le 30.06.08

lence virale atteint près de 80 % chez les adultes. Alors que dans la population homosexuelle masculine (principalement aux USA et en Europe), le virus se transmet surtout durant les contacts sexuels, la transmission en zone de forte endémie (Afrique) se fait avant tout de la mère à l'enfant, puis entre enfants. La salive semble jouer un rôle majeur dans la transmission virale. Les études d'épidémiologie moléculaire portant sur le gène K1 (l'une des régions génomiques les plus variables) ont mis en évidence l'existence de plusieurs sous-types viraux qui ne semblent pas liés au type de maladie associée mais dans une grande mesure à l'origine géographique des patients.

SUMMARY

HHV-8 belongs to the family Herpesviridae, the subfamily Gammaherpesvirinae and the genus Rhadinovirus. While several viral homologs exist in both old-world and new-world non-human primates, HHV-8 is the only known human rhadinovirus. HHV-8 is considered to be the etiological agent of the four clinical-epidemiological forms of Kaposi's sarcoma (classic, endemic, post-transplant and epidemic/HIV-associated). In several African regions, epidemic KS is the most frequently diagnosed malignancy. In 2002, the estimated annual incidence of KS worldwide was approximately 65 000 cases, representing 1 % of all diagnosed cancers. HHV-8 is also associated with primary effusion lymphoma, some cases of multicentric Castleman disease, and other rare lymphomas. All these tumors mainly affect immunodeficient patients. Recent studies indicate that KS tumors are due to mono- or oligoclonal expansion of latently HHV-8-infected spindle cells, Finthermore, advanced multicentric KS lesions are of multiclonal origin. HHV-8 is not a ubiquitous virus. It is mainly endemic in areas where classical or endemic Kaposi's sarcoma is highly endemic, including the Mediterranean basin and East and Central Africa. In the latter areas, the HHV-8 seroprevalence can reach 80 % in the adult population. In the homosexual population (mainly in the USA and Europe), HHV-8 is mainly transmitted during repeated sexual contacts, whereas in Africa it is mainly transmitted from mother to child and among siblings. Saliva seems to play a major role in HHV-8 transmission. Molecular epidemiology studies of the K1 gene (one of the most variable genomic regions) have revealed different molecular subtypes, at least some of which appear to be linked mainly to the geographic origin of the samples rather than to the underlying disease.

INTRODUCTION

Une étiologie infectieuse, en particulier virale, du sarcome de Kaposi (SK) a été suspectée depuis des décennies. L'explosion épidémique de cette tumeur, surtout chez les homosexuels masculins dans le cadre de l'infection par le VIH-1 au début des années 1980, n'a fait que renforcer cette hypothèse, qui était alors basée sur des arguments épidémiologiques. Il a fallu cependant attendre plus de dix ans pour que l'agent étiologique du sarcome de Kaposi soit découvert. L'herpèsvirus humain 8 (HHV-8), aussi dénommé herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi (KSHV), est le dernier décrit des herpèsvirus. Il fut découvert fin 1994 par l'équipe de Y. Chang aux USA [1]. C'est le premier virus de ce genre chez l'homme à avoir été identifié grâce à une technique de biologie moléculaire, les sept autres herpèsvirus humains ayant été en effet isolés initialement par des méthodes de cultures cellulaires. La technique

d'amplification différentielle ou RDA (*representational difference analysis*) permit en effet de détecter deux petits fragments d'ADN, présents dans les lésions tumorales cutanées, d'un patient sidéen ayant un sarcome de Kaposi. Ces deux fragments possédaient de 40-50 % d'identité au niveau des acides aminés avec des protéines de capsides et de téguments de deux autres herpèsvirus transformants de primates ; le virus d'Epstein-Barr (EBV) chez l'homme et un virus de singe ; l'herpèsvirus *saimiri* (HVS) [1].

L'HHV-8 est un virus de la famille des *herpesviridae,* de la sous-famille des *Gammaherpesvirinae* et du genre *Rhadinovirus* [1-6]. C'est le seul rhadinovirus connu chez l'homme. Il existe de nombreux homologues viraux de l'HHV-8 dans plusieurs espèces de primates non-humains aussi bien de l'ancien monde (chimpanzés, gorilles, macaques...) que du nouveau monde [7-9].

Le génome de l'HHV-8 est constitué d'une longue région unique de 140 kb, contenant près de quatre vingt-dix gènes, flanquée à ses deux extrémités de régions répétées terminales (TR) constituées de séquences identiques répétées en nombre variable. Parmi ces gènes, certains codent des protéines requises lors de la réplication virale et de l'assemblage de nouvelles particules virales (protéines structurales, ADN polymérase, glycoprotéines, ...), d'autres en revanche, codent des homologues de protéines cellulaires impliquées dans la régulation du cycle cellulaire et dans les mécanismes d'apoptose ou de prolifération cellulaire [2-6].

Comme tous les herpèsvirus, l'HHV-8 est latent dans la majorité des cellules qu'il infecte. Durant cette phase de latence, le virus existe sous forme de génome circulaire fermé (épisome). Durant la mitose, l'ADN viral est relié par les séquences des TR aux histones H1 de la chromatine de la cellule hôte par l'intermédiaire de l'antigène nucléaire de latence (LANA), codé par l'ORF 73. Parmi les quatre vingt-dix gènes viraux, très peu sont exprimés durant la phase de latence. Il s'agit principalement du gène codant LANA, protéine détectable en immuno-fluorescence ou immunoperoxidase sous forme de petites mottes dans le noyau des cellules tumorales de SK et de lymphome des cavités (PEL) [2-6, 10, 11].

Le virus latent est capable de réactivation, ce qui permet son entrée dans la phase de réplication lytique, aboutissant à la production de particules virales et théoriquement à la lyse cellulaire. La stimulation par des inducteurs chimiques (n-butyrate ou phorbol esters) de la phase lytique, qui peut être réalisée dans des lignées cellulaires dérivées de lymphomes des cavités, a permis de mieux comprendre les différents groupes de gènes qui étaient successivement activés. Le premier est constitué par les gènes codant des régulateurs de l'expression génique comme l'ORF 50, K8 ou l'ORF 57. Puis survient l'expression des gènes dont la fonction est de répliquer l'ADN viral comme l'ADN polymérase (ORF 9). Les gènes de structure et ceux impliqués dans la maturation virale sont exprimés plus tardivement, généralement vingt-quatre heures post-stimulation. Les homologues des gènes cellulaires impliqués dans la régulation ou la signalisation sont en général exprimés après les activateurs viraux mais avant ceux de la réplication de l'ADN [2-6, 11].

L'HHV-8 est un virus qui se cultive difficilement. Les rares isolats primaires ayant pu être obtenus proviennent de lignées établies à partir de prélèvements de lymphomes des cavités (ex : BC-1, BC-3, BCBL-1...). Le virus n'a pu être isolé à partir de prélèvements de sarcome de Kaposi. De plus, les lignées établies à partir des cellules tumorales de SK perdent le virus après quelques passages. *In vitro*, plusieurs équipes ont montré que de nombreuses cellules pouvaient être infectées (cellules endothéliales d'origines variées, kératinocytes, cellules épithéliales 293 ...) mais, en général la production virale est très faible, l'infection latente difficile, la persistance virale ne se faisant qu'à court terme, et les cellules infectées ne sont pas transformées, ni immortalisées. La situation est donc très différente de celle de l'EBV. *In vivo*, l'HHV-8 est présent surtout dans des lymphocytes B, les monocytes, les cellules fusiformes du SK et les cellules de PEL. La charge virale est très faible dans les lymphocytes B des personnes HHV-8 séropositives saines, alors qu'elle est plus élevée chez les patients ayant un sarcome de Kaposi. L'héparane sulfate peut servir de récepteur pour l'HHV-8 ainsi que l'intégrine alpha-3 bêta-1, mais les mécanismes précis de l'infection sont encore inconnus [2-6, 10].

Maladies associées à l'HHV-8

Sarcome de Kaposi

Le Sarcome de Kaposi existe sous quatre formes épidémiologiques [2, 3, 10, 11]. La première à avoir été décrite (initialement par le dermatologue viennois Moritz Kaposi en 1872) est la forme dite classique. Cette forme est présente de façon sporadique chez des patients du pourtour du bassin méditerranéen et en particulier en Italie et en Grèce, régions où l'incidence du SK est de l'ordre de 0,5 à 5/100 000 habitants. Cette maladie rare atteint principalement les hommes (cinq à quinze hommes pour une femme), âgés (au-delà de soixante ans). L'incidence de cette forme est de l'ordre de 1/5000 personnes infectées par l'HHV-8 en Sicile et Sardaigne. Le SK classique survient surtout sous forme cutanée, souvent au niveau des membres inférieurs. Cette forme est en général peu agressive et souvent indolente.

La deuxième forme, décrite surtout depuis les années 50, est la forme endémique qui est fréquente en Afrique de l'Est et Centrale. La présentation clinique est variable, avec dans certains cas une maladie très comparable à la forme classique. Dans d'autres cas, il s'agit d'une maladie plus agressive que la forme classique avec, souvent, des nodules disséminés, des lésions infiltrantes parfois viscérales et des atteintes ganglionnaires. Cette forme survient principalement chez les hommes à partir de quarante ans. Beaucoup plus rarement (environ 5 % des cas), le SK endémique se développe chez le jeune enfant sous une forme ganglionnaire sévère.

La troisième forme correspond à la forme dite post-transplant, décrite à partir des années 1970. Elle est rencontrée chez les greffés, en particulier de rein, recevant un

traitement immunosuppresseur de longue durée. Une diminution ou une modification du traitement immunosuppresseur peut permettre une régression de la tumeur.

La dernière forme épidémiologique, la plus répandue actuellement, est la forme épidémique rencontrée initialement chez de jeunes hommes homosexuels américains infectés par le VIH-1. Il s'agit fréquemment de formes disséminées avec des lésions multifocales et une atteinte viscérale. Elle représente une des maladies opportunistes les plus fréquentes et le premier cancer chez les sidéens. Cette tumeur pose en Afrique de l'Est et Centrale un véritable problème de santé publique, correspondant, depuis peu, au cancer le plus fréquent représentant en effet dans certaines régions de 10 à 50 % de tous les cancers diagnostiqués. Enfin, de rares cas ont été diagnostiqués chez des enfants souffrant de déficit immunitaire congénital [12].

Malgré ces différences importantes au niveau clinique et épidémiologique, l'aspect anatomo-pathologique des lésions des quatre formes de SK est similaire. En effet, à stade évolutif comparable, les lésions histologiques et les données d'imunohistochimie sont identiques. Ainsi, dans un contexte général de néo-angiogenèse (fentes vasculaires), associée à une prolifération cellulaire et une réaction inflammatoire, les lésions de SK contiennent une grande variété cellulaire incluant des cellules endothéliales, des cellules fusiformes (« spindle cells ») spécifiques et des cellules inflammatoires infiltrantes (lymphocytes, monocytes...), de même que des globules rouges dans les espaces extra-cellulaires. La proportion relative de ces différentes cellules varie grandement en fonction du stade évolutif de la maladie. A partir d'une petite lésion initiale (patch/plaque) située dans le derme avant tout vasculaire, la lésion évolue progressivement vers une lésion nodulaire, véritablement tumorale avec une prolifération de cellules fusiformes pouvant devenir massive avec des agrégats et des faisceaux de cellules monomorphes, représentant la grande majorité de la lésion histologique [2, 10-13].

La question de l'origine des cellules fusiformes, considérées comme les cellules tumorales spécifiques du sarcome de Kaposi, a fait l'objet depuis plus de vingt ans de nombreux débats. Les techniques de microscopie électronique et d'immunohistochimie ont permis de suggérer que cette cellule était d'origine endothéliale. Cependant, l'utilisation récente de marqueurs spécifiques d'une part et de données moléculaires d'autre part a permis de démontrer que les cellules fusiformes provenaient de cellules endothéliales d'origine lymphatique [3].

De nombreuses études utilisant des techniques d'hybridation *in situ* et d'immunohistochimie, ont bien démontré que l'HHV-8 infecte les cellules fusiformes. Il est intéressant de noter que les protéines de latence virale sont exprimées dans les cellules fusiformes, ce qui est attendu dans une tumeur viro-induite mais de façon plus surprenante, il existe toujours un faible contingent de cellules tumorales qui expriment des antigènes viraux lytiques. La présence d'une réplication virale dans une tumeur viro-induite associée au fait qu'une étude clinique a montré qu'un

traitement par le ganciclovir réduisait le risque de développer un sarcome de Kaposi suggère un rôle non négligeable de la réplication virale dans la pathogenèse du sarcome de Kaposi [3-6, 11].

Actuellement la relation causale entre l' HHV-8 et le sarcome de Kaposi est basée sur les éléments suivants : — détection de façon constante des séquences virales HHV-8 dans les tumeurs de SK, quelle que soit la forme épidémiologique et clinique ; — démonstration par des études prospectives, d'une part d'une séroconversion pour l'HHV-8 et d'autre part de la détection de séquences virales dans les lymphocytes du sang périphérique, quelques mois ou années avant l'apparition de la maladie ; — les populations à fort risque pour le SK sont celles qui ont les niveaux de prévalence les plus élevés (ex : homosexuels masculins en Occident et populations d'Afrique Centrale et de l'Est, et du bassin Méditerranéen) ; — données moléculaires, en particulier basées sur les propriétés " transformantes " de certains gènes de l'HHV-8 en particulier, v-GPCR, un récepteur viral couplé à une protéine G, et ORF K1 ; — dans les formes tumorales avancées, toutes les cellules fusiformes sont infectées par le virus et la prolifération est mono/oligoclonale vis-à-vis de l'HHV-8.

Lymphome des cavités

Le lymphome des cavités ou lymphome primitif des séreuses est une prolifération néoplasique de cellules lymphoïdes B se développant principalement au niveau des séreuses péricardique, péritonéale et pleurale, en général sans masse tumorale associée [14-19]. Il survient dans la majorité des cas dans le cadre d'une infection par le VIH, mais des cas sporadiques ont été décrits chez des patients âgés non infectés par le VIH et provenant de zones d'endémie virale HHV-8, ainsi que chez des patients greffés. Les cellules tumorales présentent dans la plupart des cas, un réarrangement monoclonal des gènes des immunoglobulines, mais n'expriment que rarement les marqueurs B classiques de surface (CD19, CD20....). En revanche, ces cellules sont en général positives pour le CD45, le CD30 et surtout le CD38 et CD138 (marqueurs des cellules plasmocytaires). De plus, l'étude des profils d'expression des gènes montre que les cellules de PEL, qui proviennent d'une transformation à un stade tardif, pré-plasmocytaire, de la maturation lymphoïde B, ont un profil similaire à celui des cellules plasmocytaires transformées. La charge virale HHV-8 y est très importante, de l'ordre de cinquante à cent copies par cellules. Dans près de 70 % des patients, les cellules tumorales sont aussi co-infectées par l'EBV. Dans ce cas, les cellules sont aussi monoclonales vis-à-vis de l'EBV. Le pronostic est en règle générale très sévère avec une médiane de survie de l'ordre de moins d'un an. Récemment, des variants extra-cavitaires de PEL ont été mis en évidence. Il existe donc des lymphomes solides, sans épanchements liquidiens, associés à l'HHV-8, en particulier chez les patients immunodéprimés [14-16].

Maladie de Castleman multicentrique

Il s'agit d'une rare prolifération lympho-plasmocytaire B polyclonale, caractérisée par une polyadénopathie, une infiltration splénique, un aspect spécifique en anatomopathologie, des poussées évolutives accompagnées d'épisodes fébriles, parfois de signes systémiques variés et de manifestations possible d'auto-immunité [14, 15, 20]. Dans la MCM, l'HHV-8 infecte des lymphocytes B, CD20+, de morphologie plasmablastique, situés dans la zone du manteau des follicules lymphoïdes, et caractérisés par une monotypie de chaine légère lambda. Ces cellules sont polyclonales et dérivent d'un stade précoce (pré-germinal) de la maturation lymphoïde B. L'infection virale est de type lytique. La charge virale HHV-8 circulante augmente lors des poussées et est un bon reflet de l'évolutivité de la maladie. La MCM survient souvent dans le cadre d'une infection par le VIH, mais de nombreux cas ont été décrits chez des patients non infectés par le VIH, en particulier dans des zones de forte endémie virale comme l'Italie. La MCM du patient VIH est toujours associée à l'HHV-8 alors que cette infection virale n'est présente que dans environ la moitié des formes sans infection par le VIH. Les formes associées à l'HHV-8 sont plus graves que celles sans HHV-8, avec un pronostic plus sévère et des signes systémiques plus fréquents. Dans certains cas, la MCM est associée aussi à un sarcome de Kaposi, voire à un PEL en particulier chez des patients immunodéprimés. La MCM peut évoluer vers un lymphome B associé à l'HHV-8, en particulier au niveau splénique. Enfin, quelques cas de véritables leucémies plasmablastiques associées à l'HHV-8 ont été décrites, lors de l'évolution terminale de la MCM associée au VIH [14, 15].

Tout comme pour le PEL, la prévalence de la MCM en zone de forte endémie virale est mal connue mais certainement sous-estimée du fait de la rapidité évolutive et de la difficulté diagnostique dans certaines de ces régions, en particulier en Afrique.

Clonalité virale HHV-8 des maladies tumorales associées

Le rôle exact de l'HHV-8 dans les tumeurs associées reste à démontrer. De plus, malgré de nombreux travaux, la nature exacte, en particulier clonale ou non des cellules fusiformes du SK, reste controversée. Il est encore difficile de déterminer de façon définitive si le SK est une véritable prolifération tumorale cancéreuse, dérivant d'une infection primaire par l'HHV-8, ou un processus réactionnel, médié par des facteurs de croissance et des cytokines. La rémission ou la régression du SK observée dans certaines formes post-transplant lors de la levée de l'immunosuppression serait plutôt en faveur de cette seconde hypothèse alors que l'agressivité tumorale de certaines formes " endémiques " évoquerait plutôt un véritable cancer.

L'étude de la clonalité est un moyen fréquemment utilisé pour mieux comprendre la pathogenèse des cancers. De plus, démontrer l'expansion clonale d'une population cellulaire associée à un virus unique est un argument fort en faveur de l'étiologie

virale du cancer étudié. Une technique d'étude de la clonalité virale de l'HHV-8 a été récemment mise au point dans notre unité [21]. Cette analyse est basée sur l'étude de la taille des épisomes viraux lors de l'établissement d'une infection latente dans la cellule hôte. Cette taille est variable selon le nombre d'éléments répétés terminaux (TR) qui fusionnent pour former l'épisome, chaque épisome ayant un nombre constant de TR. Un travail préliminaire a porté sur une petite série de SK, de PEL et de MCM ainsi que sur quelques lignées cellulaires B établies *in vitro* à partir de prélèvements de PEL [21]. Ce travail a permis de montrer que le virus HHV-8 était polyclonal dans les prélèvements tumoraux de MCM. Ce résultat était en accord avec la nature polyclonale des lésions ganglionnaires de MCM, déterminée par l'analyse du réarrangement des gènes d'Immunoglobulines (Ig) ainsi qu'avec la fréquence élevée de cellules infectées de manière lytique détectées dans les ganglions de MCM [21]. En revanche, sur les quatre prélèvements de PEL examinés (tous monoclonaux pour l'analyse des gènes d'Ig), deux contenaient un virus monoclonal et deux montraient de façon surprenante une infection oligoclonale [21]. Ces résultats ont été confirmés sur une série de quinze cas avec cinq formes monoclonales et dix bi-ou oligoclonales [19]. Cette apparente discordance, entre monoclonalité cellulaire et oligoclonalité virale HHV-8, dans certains cas peut être liée à de nombreux phénomènes (mécanismes complexes de re-circularisation génomique, insertion de séquences dupliquées, infection simultanée par un virus défectif, contamination de cellules non tumorales, intégration virale,...) [19]. La plupart de ces hypothèses ne porte pas atteinte à la notion de clonalité virale HHV-8. En ce qui concerne les prélèvements de SK, uniquement 23 % (6/26) des biopsies examinées dans cette première étude donnaient un signal détectable en Southern blot. Parmi celles-ci, qui correspondaient toutes à des lésions fortement infiltrées par les cellules fusiformes, quatre avaient un profil oligoclonal et deux monoclonal. Ces données préliminaires constituaient la première démonstration de la clonalité virale de certaines lésions de SK, en particulier dans les formes avancées « sarcomateuses » [21]. Ces données initiales suggèrent donc que l'infection par l'HHV-8 précède la prolifération de cellules fusiformes, élément en faveur du rôle de l'HHV-8 dans la genèse du SK. De plus, le fait que les lésions nodulaires puissent présenter des profils différents, sont en faveur du modèle selon lequel le SK commence comme un processus polyclonal et évolue vers une tumeur oligo- puis monoclonale [21].

Un second travail, plus ambitieux, portant sur une série de 139 biopsies de SK originaires de 98 patients a été récemment publié par notre équipe [22]. Le niveau d'infiltration par les cellules fusiformes, d'expression du LANA dans ces cellules, ainsi que la détermination par PCR quantitative de la charge virale HHV-8 ont été étudiés sur ces prélèvements de façon à pouvoir analyser la clonalité virale HHV-8 uniquement dans des biopsies réellement informatives (forte infiltration et charge virale élevée). Quoique certaines lésions de SK étaient clairement monoclonales, la plupart des lésions étaient des expansions oligoclonales vis-à-vis de l'HHV-8. De plus, la comparaison de plusieurs lésions tumorales prélevées chez un même patient a clairement démontré la nature multicentrique (expansions distinctes de cellules

fusiformes de façon latente) des formes disséminées de SK. Toutes ces données suggèrent donc fortement que les lésions de SK, en particulier les tumeurs avancées, sont plutôt des proliférations réactionnelles que de réelles lésions cancéreuses avec disséminations métastatiques [22].

Aspects épidémiologiques de l'infection par l'HHV-8

Méthodes et études sérologiques

Les études épidémiologiques se basent avant tout sur les résultats d'analyses sérologiques . Plusieurs tests sérologiques ont donc été conçus pour détecter les anticorps anti-HHV-8 : immunofluorescence (IFA), immunopéroxydase (IP), tests immuno-enzymatiques (ELISA), et western blot (WB). Les techniques d'IFA et d'IP utilisent, comme système producteur de virus, des lignées cellulaires (BCP-1, BC-3, KS-1, BCBL-1...) établies à partir de culture à long terme de cellules tumorales de PEL non infectées par l'EBV. Les tests ELISA utilisent des combinaisons de différents antigènes recombinants ou de peptides synthétiques. Les anticorps détectés peuvent être dirigés, soit contre des antigènes latents, au premier rang desquels se trouve l'antigène nucléaire (LANA), soit contre des antigènes lytiques (protéine de capside ORF 65, glycoprotéine membranaire K 8.1,....). Il existe encore une certaine discordance selon les techniques utilisées et le type d'anticorps recherché. De façon très générale, les anticorps dirigés contre les antigènes lytiques sont plus fréquents que ceux dirigés contre les antigènes de latence. Les études réalisées jusqu'à présent pour comparer ces différents tests ont montré leur efficacité mais sans en révéler un qui soit complètement satisfaisant [23-25]. Les tests les plus spécifiques sont souvent les moins sensibles et inversement, pouvant ainsi mener à une sous- ou une surestimation de la séroprévalence virale HHV-8. La spécificité et la sensibilité de ces tests sérologiques sont cependant en constante amélioration, et plusieurs tests sont actuellement commercialisés.

La détection de séquences d'ADN viral par amplification en chaîne par la polymérase (PCR) dans les lymphocytes du sang périphérique (PBMCs) ou dans la salive est de moindre intérêt pour les études épidémiologiques du fait de leur faible sensibilité. En effet, la PCR ne détecte de séquences virales dans les PBMCs des personnes HHV-8 séropositives saines, que dans 10 à 20 % des cas maximum.

Distribution géographique, foyers d'endémie

La distribution géographique de l'HHV-8 n'est pas ubiquitaire [24-27].

Dans la population adulte, sa séroprévalence globale varie de moins de 5 % dans la plupart des pays occidentaux (USA, Europe du Nord) et en Asie du Sud-Est, à plus de 50 % en Afrique de l'Est et en Afrique Centrale, et est de l'ordre de 10 à 20 % dans les pays du bassin Méditerranéen (Italie, Grèce,...), en Amérique du Sud et en Afrique de l'Ouest. On peut estimer qu'il existe plusieurs centaines de millions de

personnes infectées par ce virus de par le monde dont au moins cent cinquante millions en Afrique intertropicale. Les modes d'infection (ou du moins la part relative de ceux-ci) ne semblent pas être les mêmes entre les pays de faible endémie (<5 %) et ceux de moyenne et forte endémie (>10 %) [24-27].

Épidémiologie et modes de transmission virale dans les pays de faible endémie

Dans les pays de faible endémie virale (USA et Europe du Nord), une partie importante des individus infectés par l'HHV-8 sont des hommes homosexuels chez qui la séroprévalence virale peut atteindre 70 % chez les individus VIH séropositifs [24-30]. De nombreux facteurs de risque comportementaux ont été associés à l'augmentation de la séroprévalence HHV-8. Il s'agit de la promiscuité sexuelle, la séropositivité au VIH, la durée de l'activité homosexuelle, les antécédents d'autres maladies sexuellement transmissibles, le nombre croissant de partenaires sexuels, les contacts oro-génitaux chez les individus VIH négatifs, les rapports sexuels (passifs ou actifs) génito-anaux et ano-buccaux [25, 28-30]. La transmission de l'HHV-8 pendant les contacts sexuels joue donc un rôle important dans la dissémination du virus chez les homosexuels masculins. L'ADN viral a été détecté dans le sperme d'individus HHV-8 séropositifs asymptomatiques de façon inconstante et en faible quantité. Bien que sa présence dans le sperme puisse impliquer une transmission sexuelle, on ne sait pas si les faibles quantités détectées sont suffisantes pour la transmission du virus ou si les facteurs de risques sexuels précédemment cités, reflétant d'autres formes de contacts intimes avec échange de sécrétions, en particulier salivaire, sont responsables de la transmission du virus [24-30]. La présence du virus dans la salive pourrait en effet expliquer, en partie, la forte association trouvée entre la séroconversion HHV-8 chez des individus VIH négatifs et la fréquence des contacts oro-génitaux [25, 27, 30].

Jusqu'à présent, peu d'arguments ont été trouvés en faveur d'une importante transmission hétérosexuelle de l'HHV-8 [24, 26, 27]. Ils l'ont été essentiellement dans des populations de femmes dites « à risque ». En effet, plusieurs études ont montré une même association significative entre la séropositivité à l'HHV-8 et les antécédents de maladies sexuellement transmissibles comme la syphilis et l'infection par *Chlamydia trachomatis*. Les autres facteurs de risque trouvés sont la sérologie VIH positive, un nombre élevé de partenaires et l'usage de drogues intra-veineuses [24, 26, 27]. Par ailleurs, plusieurs études montrent que la séroprévalence HHV-8 est plus élevée chez les femmes VIH positives que chez les VIH négatives, mais la différence n'est pas toujours significative.

La séroprévalence HHV-8 chez les toxicomanes intra-veineux, les hémophiles, et les individus polytransfusés est faible (< 5 %), du même ordre de grandeur que chez les donneurs de sang. Ceci suggère que l'HHV-8 n'est pas un virus fréquemment transmissible par don du sang. Une transmission par voie sanguine a été démontrée, en particulier en Ouganda, mais l'importance de ce mode de contamination semble modeste [27, 31].

La transmission du virus peut survenir lors de transplantation d'organes. Plusieurs auteurs ont ainsi décrit des patients ayant développé un sarcome de Kaposi après transplantation rénale alors qu'ils étaient HHV-8 séronégatifs avant l'opération. Cependant, dans les pays endémiques, la plupart des patients transplantés ayant développé un sarcome de Kaposi étaient déjà infectés avant l'intervention [24-26].

Epidémiologie et modes de transmission virale dans les zones de forte endémie

Dans les zones de forte endémie, l'épidémiologie du virus et donc ses modes de transmissions sont différents [24-27]. En effet, la séroprévalence HHV-8 est souvent déjà élevée dans l'enfance et atteint des valeurs parfois proches des maxima avant la fin de la puberté. De plus, des cas de sarcome de Kaposi non associé au VIH ont été décrits chez de jeunes enfants d'Afrique centrale et en Papouasie Nouvelle Guinée. La transmission du virus semble donc se faire, en grande partie avant la puberté, ce qui permet d'exclure les rapports sexuels comme facteur de risque d'acquisition du virus durant cette période. Plusieurs études épidémiologiques ont montré des cas familiaux de séropositivité HHV-8 et ont suggéré une transmission de la mère à l'enfant. En effet, dans une étude menée en Afrique du Sud, les enfants HHV-8 séropositifs ont plus souvent une mère elle-même HHV-8 séropositive alors que les enfants nés de mère séronégative sont tous séronégatifs. Dans plusieurs études, en Ouganda, au Cameroun, en Tanzanie et en Guyane française, la séroprévalence HHV-8 est faible (après l'élimination des anticorps maternels) chez les enfants de moins de deux ans et s'accroît ensuite rapidement jusqu'à l'âge adulte [32-36]. De plus, l'étude des corrélations familiales réalisée en Guyane française dans une population d'origine africaine montre, pour la séropositivité HHV-8 lytique, des dépendances fortement significatives mère-enfant et entre enfants, notamment lorsque la différence d'âge entre les enfants est de moins de cinq ans [33]. La situation est la même dans une région de forte endémie au Cameroun [36]. Par ailleurs, la transmission semble indépendante du titre des anticorps plasmatiques dirigés contre les antigènes lytiques de l'HHV-8. Ce dernier ne semble pas être un bon reflet de la charge virale infectieuse. La charge virale dans le lait est bien moindre que dans la salive. La transmission virale *in utero*, périnatale et par l'allaitement n'a pas été démontrée, mais doit être très rare si elle existe. Une hypothèse intéressante, mais à confirmer, suggère qu'en zone de forte endémie, la transmission de la mère à l'enfant serait en partie liée à l'utilisation par la mère de sa salive. Celle-ci serait appliquée par la mère sur les lésions cutanées de leurs enfants, au niveau des sites de piqûres par des arthropodes hématophages comme les moustiques [27]. Plusieurs études ont été réalisées chez des mères VIH séropositives et leurs enfants et suggèrent toutes une transmission de l'HHV-8 de la mère au jeune enfant et non une transmission de la mère au nouveau-né (la plupart des enfants sont en effet séronégatifs pour l'HHV-8 à deux ans). Le taux de transmission VIH de la mère à l'enfant semble plus important pour les mères co-infectées HHV-8/VIH que pour les mères uniquement infectées par le VIH.

Tous ces éléments vont à l'encontre d'une transmission virale au moment de l'accouchement, de la délivrance ou par l'allaitement maternel, et est plutôt en faveur d'une dissémination virale par des contacts proches et notamment salivaires (entre mère et enfant dans la petite enfance puis entre jeunes enfants) [33, 37]. En Ouganda et en Egypte, la séropositivité HHV-8 a été associée avec l'infection par le virus de l'hépatite B (HBV). Ceci suggère que les conditions de vie prédisposant les enfants à l'infection par HBV favorisent aussi la dissémination de l'HHV-8.

Concernant la primo-infection chez l'enfant, quelques cas de mononucléose infectieuse associés à l'HHV-8 ont été décrits chez des enfants à Taïwan. Enfin une étude prospective réalisée en Egypte rapporte que la primo-infection par l'HHV-8 serait associée à un rash cutané maculo-papulaire chez les enfants immuno-compétents.

La transmission hétérosexuelle semble également faible en zone de forte endémie HHV-8 [24-27, 33, 34, 36]. En effet, plusieurs études ont montré, en population générale, plutôt un effet plateau pour la séroprévalence HHV-8 entre quinze et trente-cinq ans, importante période d'activité sexuelle. Deux études sur les transmissions intra-familiales ont également mis en exergue l'absence de dépendance entre les statuts sérologiques HHV-8 des époux, en population générale [33, 36]. Une étude récente suggère que l'infection par l'herpèsvirus simplex de type 2 favoriserait la transmission de l'HHV-8. De plus, les quelques études menées dans des groupes hétérosexuels dits « à risque » n'ont montré que des associations faiblement significatives. Une des hypothèses parmi d'autres serait qu'une partie de la population soit résistante à l'infection. Ceci pourrait s'expliquer par l'existence d'une résistance génétique à l'infection par le virus. Des études d'épidémiologie génétique, en population générale endémique, sont en cours afin d'explorer cette hypothèse [38].

Au niveau épidémiologique, il reste cependant à expliquer comment l'HHV-8, virus probablement transmis par la salive et surtout très ancien dans la population humaine ne se soit pas d'avantage disséminé dans la population mondiale au cours du temps (comme c'est le cas par exemple, pour le virus d'Epstein-Barr) [27]. La persistance de façon restreinte dans de larges foyers d'endémie (Afrique intertropicale, bassin méditerranéen) est assez surprenante. Le rôle de co-facteurs, en particulier environnementaux et/ou génétiques, favorisant la réactivation de l'HHV-8 latent et donc une dissémination du virus dans la salive est fortement suspecté [27, 39].

Epidémiologie moléculaire

Les premières études concernant la variabilité génétique de l'HHV-8 ont été réalisées sur les deux petits fragments génomiques, décrits initialement lors de la découverte du virus (ORF 26, gène de capside et ORF 75, gène de tégument). Ces études, portant avant tout sur des prélèvements de SK, ont montré l'existence de trois différents sous-types viraux avec cependant une très faible variabilité entre eux (<3 %), limitant donc l'intérêt de l'étude de ces gènes [40, 41]. Actuellement, la

majorité des travaux dans ce domaine porte sur le gène K1 dont la variabilité est beaucoup plus grande [42, 43]. Ce gène, de 870 nucléotides, est situé à l'extrémité gauche du virus et code une protéine, lytique, transmembranaire glycosylée, qui possède des similitudes avec les gènes de la famille des récepteurs des immunoglobulines. Cette protéine possède deux régions très variables nommées VR1 et VR2. Cinq principaux sous-types moléculaires (A, B, C, D, E) ont été mis en évidence [42-49]. La diversité génétique entre ces sous-types est de l'ordre de 15-30 % au niveau des acides aminés. Ces sous-types ne semblent pas liés au type de maladie associée (SK, PEL, MCM, personne saine) mais dans une grande mesure à l'origine géographique des patients. Ainsi, les sous-types A et C concernent avant tout des populations originaires d'Europe du Sud et du bassin Méditerranéen et des émigrants de ces régions (Amérique du Nord, etc.). La quasi-totalité des patients ayants un sarcome de Kaposi classique (incluant le Maghreb et le Moyen-Orient) est donc infectée par les sous-types A et C, ainsi que les patients originaires de ces régions souffrant d'un SK épidémique [42-44]. Au contraire, les patients, ayants un SK endémique ou épidémique, et originaires d'Afrique Sub-Saharienne (c'est-à-dire la grande majorité des SK actuellement dans le monde) sont infectés par un virus de sous-type B (la plupart) ou de sous-type A5 (plus rarement) [42, 43, 45, 46]. Enfin, des sous-types plus rarement rencontrés sont ceux originaires des îles du Pacifique (Polynésie, Mélanésie,...) et du Japon (sous-type D dont il existe de nombreux variants) [42, 43, 47, 48] ou celui (sous-type E) rencontré dans certaines populations des Indiens des Amériques (Brézil, Guyane,.....) [43, 49]. La distribution de certains de ces génotypes semble refléter des mouvements anciens de populations infectées par ces virus. Cette faible variabilité génétique pourrait donc être utilisée comme un outil moléculaire pour mieux comprendre certaines de ces migrations historiques et préhistoriques [43, 48]. Ainsi, des travaux sont en cours, en particulier dans différentes populations Amerindiennes et dans différentes îles du Pacifique.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Chang Y., Cesarman E., Pessin MS., Lee F., Culpepper J., Knowles DM. *et al.* — Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*, 1994*, 266*, 1865-1869.

[2] Dourmishev L.A., Dourmishev A.L., Palmeri D., Schwartz R.A., Lukac D.M. — Molecular genetics of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8) epidemiology and pathogenesis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2003, *67,* 175-212.

[3] Ganem D. — KSHV infection and the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Annu. Rev. Pathol.*, 2006, *1*, 273-296.

[4] Schulz TF. — The pleiotropic effects of Kaposi's sarcoma herpesvirus. *J. Pathol.*, 2006, *208*, 187-198.

[5] Greene W., Kuhne K., Ye F., Chen J., Zhou F., Lei X,. *et al.* — Molecular biology of KSHV in relation to AIDS-associated oncogenesis. *Cancer Treat. Res.,* 2007, *133*, 69-127.

[6] Coscoy L. — Immune evasion by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, *7,* 391-401.

[7] Lacoste V., Mauclère P., Dubreuil G., Lewis J., Georges-Courbot MC., Gessain A. — KSHV-like herpesviruses in chimps and gorillas. *Nature,* 2000, *407*, 151-152.

[8] Lacoste V., Mauclère P., Dubreuil G., Lewis J., Georges-Courbot MC., Gessain A. — A novel gamma 2-herpesvirus of the Rhadinovirus 2 lineage in chimpanzees. *Genome Res*, 2001, *11*, 1511-1519.

[9] Duprez R., Boulanger E., Roman Y., Gessain A. — Novel gamma-2-herpesvirus of the Rhadinovirus 2 lineage in gibbons. *Emerg Infect Dis.* 2004, *10,* 899-902.

[10] Bubman D., Cesarman E. — Pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.,* 2003, *17,* 717-745.

[11] Gessain A., Duprez R. — Spindle cells and their role in Kaposi's sarcoma. *Int. J. Biochem. Cell Biol.,* 2005*, 37*, 2457-2465.

[12] Camcioglu Y., Picard C., Lacoste V., Dupuis S., Akçakaya N., Cokura H. *et al.* — HHV-8-associated Kaposi sarcoma in a child with IFNgammaR1 deficiency. *J. Pediatr.,* 2004, *144,* 519-523.

[13] Hbid O., Belloul L., Fajali N., Ismaili N., Duprez R., Tanguy M. *et al.*- Kaposi's sarcoma in Morocco : a pathological study with immunostaining for human herpesvirus-8 LNA-1. *Pathology,* 2005, *37*, 288-295.

[14] Barozzi P., Potenza L., Riva G., Vallerini D., Quadrelli C., Bosco R. *et al.* — B cells and herpesviruses : a model of lymphoproliferation. *Autoimmun Rev.*, 2007, *7,* 132-136.

[15] Du M.Q., Bacon C.M., Isaacson P.G. — Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 and lymphoproliferative disorders. *J. Clin. Pathol.*, 2007, *60,* 1350-1357.

[16] Chen Y.B., Rahemtullah A., Hochberg E. — Primary effusion lymphoma. *Oncologist.,* 2007, *12,* 569-576.

[17] Gessain A., Brière J., Angelin-Duclos C., Valensi F., Béral HM., Davi F. *et al.* — Human. herpes virus 8 (Kaposi's sarcoma herpes virus) and malignant lymphoproliferations in France : a molecular study of 250 cases including two AIDS-associated body cavity based lymphomas. *Leukemia*, 1997, *11,* 266-272.

[18] Boulanger E., Hermine O., Fermand JP., Radford-Weiss I., Brousse N., Meignin V. *et al.* — Human herpesvirus 8 (HHV-8)-associated peritoneal primary effusion lymphoma (PEL) in two HIV-negative elderly patients. *Am. J. Hematol.,* 2004, *76*, 88-91.

[19] Boulanger E., Duprez R., Delabesse E., Gabarre J., Macintyre E., Gessain A. — Mono/oligoclonal pattern of Kaposi Sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) episomes in primary effusion lymphoma cells. *Int. J. Cancer*, 2005, *115,* 511-518.

[20] Parravicini C., Corbellino M., Paulli M., Magrini U., Lazzarino M., Moore PS. *et al.* — Expression of a virus-derived cytokine, KSHV vIL-6, in HIV-seronegative Castleman's disease. *Am. J. Pathol.,* 1997, *151,* 1517-1522.

[21] Judde J.G., Lacoste V., Brière J., Kassa-Kelembho E., Clyti E., Couppié P. *et al.* — Monoclonality or oligoclonality of human herpesvirus 8 terminal repeat sequences in, Kaposi's sarcoma and other diseases. *J. Natl. Cancer Inst.,* 2000, *92,* 729-736.

[22] Duprez R., Lacoste V., Brière J., Couppié P., Frances C., Sainte-Marie D. *et al.* — Evidence for a multiclonal origin of multicentric advanced lesions of Kaposi sarcoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007, *99*, 1086-1094.

[23] Martin J.N., Amad Z., Cossen C., Lam PK., Kedes D.H., Page-Shafer K.A. *et al.* — Use of epidemiologically well-defined subjects and existing immunofluorescence assays to calibrate a new enzyme immunoassay for human herpesvirus 8 antibodies. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, *38,* 696-701.

[24] Dukers N.H., Rezza G. — Human herpesvirus 8 epidemiology : what we do and do not know. *AIDS*, 2003, *17*, 1717-30.

[25] Martin J.N. — Diagnosis and epidemiology of human herpesvirus 8 infection. *Semin. Hematol*, 2003, *40*, 133-142.

[26] Pica F., Volpi A. — Transmission of human herpesvirus 8 : an update. *Curr. Opin. Infect. Dis*., 2007, *20*, 152-156.

[27] Bagni R., Whity D. — Why is Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus not ubiquitous in the human population ? *Future virology,* 2007, *2*, 243-246.

[28] Martin J.N., Osmond D.H. — Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and sexual transmission of cancer risk. *Curr. Opin. Oncol.,* 1999, *11*, 508-515.

[29] Martin J.N., Ganem D.E., Osmond D.H., Page-Shafer K.A., Macrae D., Kedes D.H. — Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N. Engl. J. Med.,* 1998, *338*, 948-954.

[30] Martin J.N., Osmond D.H. — Invited commentary : determining specific sexual practices associated with human herpesvirus 8 transmission. *Am. J. Epidemiol.,* 2000, *151,* 225-229.

[31] Mbulaiteye S.M., Biggar R.J., Bakaki P.M., Pfeiffer R.M., Whitby D., Owor A.M. *et al.* — Human herpesvirus 8 infection and transfusion history in children with sickle-cell disease in Uganda. *J. Natl. Cancer Inst.,* 2003, *95,* 1330-1335.

[32] Gessain A., Mauclère P., Van Beveren M., Plancoulaine S., Ayouba A., Essame-Oyono J.L. *et al.* — Human herpesvirus 8 primary infection occurs during childhood in Cameroon, Central Africa. *Int. J. Cancer,* 1999, *81,*189-192.

[33] Plancoulaine S., Abel L., Van Beveren M., Trégouët D.A., Joubert M., Tortevoye P. *et al.* — Human herpesvirus 8 transmission from mother to child and between siblings in an endemic population. *Lancet,* 2000, *356,* 1062-1065.

[34] Mbulaiteye S.M., Pfeiffer R.M., Whitby D., Brubaker G.R., Shao J., Biggar R.J. — Human herpesvirus 8 infection within families in rural Tanzania. *J. Infect. Dis.,* 2003, *187*, 1780-1785.

[35] De-Thé G., Bestetti G., Van Beveren M., Gessain A. — Prevalence of human herpesvirus 8 infection before the acquired immunodeficiency disease syndrome-related epidemic of Kaposi's sarcoma in East Africa. *J. Natl. Cancer Inst.,* 1999, *91*, 1888-1889.

[36] Plancoulaine S., Abel L., Trégouët D., Duprez R., Van Beveren M., Tortevoye P. *et al.* — Respective roles of serological status and blood specific antihuman herpesvirus 8 antibody levels in human herpesvirus 8 intrafamilial transmission in a highly endemic area. *Cancer Res.,* 2004, *64,* 8782-8787.

[37] Mbulaiteye S., Marshall V., Bagni RK., Wang CD., Mbisa G., Bakaki PM. *et al.* — Molecular evidence for mother-to-child transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in Uganda and K1 gene evolution within the host. *J. Infect. Dis.,* 2006, *193,* 1250-1257.

[38] Plancoulaine S., Gessain A., Van Beveren M., Tortevoye P., Abel. — Evidence for a recessive major gene predisposing to human herpesvirus 8 (HHV-8) infection in a population in which HHV-8 is endemic. *J. Infect. Dis.,* 2003, *187,* 1944-1950.

[39] Whitby D., Marshall V.A., Bagni R.K., Miley W.J., McCloud T.G., Hines-Boykin R. *et al.* — Reactivation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus by natural products from Kaposi's sarcoma endemic regions. *Int. J. Cancer,* 2007, *120,* 321-328.

[40] Zong J.C., Metroka C., Reitz M.S., Nicholas J., Hayward G.S. — Strain variability among Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genomes : evidence that a large cohort of United States AIDS patients may have been infected by a single common isolate. *J. Virol.,*1997, *71,* 2505-2511.

[41] Zong J.C., Arav-Boger R., Alcendor D.J., Hayward G.S. — Reflections on the interpretation of heterogeneity and strain differences based on very limited PCR sequence data from Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus genomes. *J. Clin. Virol.,* 2007, *40,* 1-8.

[42] Zong J.C., Ciufo D.M., Alcendor D.J., Wan X., Nicholas J., Browing P.J. *et al.* — High-level variability in the ORF-K1 membrane protein gene at the left end of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus genome defines four major virus subtypes and multiple variants or clades in different human populations. *J. Virol.,* 1999, *73,* 4156-41570.

[43] Hayward G.S., Zong J.C. — Modern evolutionary history of the human KSHV genome. *Curr. Top Microbiol. Immunol.,* 2007, *312* 1-42.

[44] Duprez R., Hbid O., Afonso P., Quach H., Belloul L., Fajali N. *et al.* — Molecular epidemiology of the HHV-8 K1 gene from Moroccan patients with Kaposi's sarcoma. *Virology,* 2006, *353*, 121-132.

[45] Lacoste V., Judde JG., Brière J., Tulliez M., Garin B., Kassa-Kelembho E. *et al.* — Molecular epidemiology of human herpesvirus 8 in africa : both B and A5 K1 genotypes, as well as the M and P genotypes of K14.1/K15 loci, are frequent and widespread. *Virology*, 2000, *278*, 60-74.

[46] Kajumbula H., Wallace R.G., Zong JC., Hokello J., Sussman N., Simms S. *et al.* — Ugandan Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus phylogeny : evidence for cross-ethnic transmission of viral subtypes. *Intervirology,* 2006*, 49,* 133-143.

[47] Duprez R., Cassar O., Hbid O., Rougier Y., Morisse L., Bassot S. *et al.* — Cutaneous disseminated endemic Kaposi's sarcoma in a Polynesian man infected with a new divergent human herpesvirus 8 subtype D. *J. Clin. Virol.*, 2006, *37*, 222-226.

[48] Cassar O., Afonso P.V., Bassot S., Plancoulaine S., Duprez R., Capuano C. *et al.* — Novel human herpesvirus 8 subtype D strains in Vanuatu, Melanesia. *Emerg. Infect. Dis.,* 2007, *13*, 1745-1748.

[49] Kazanji M., Dussart P., Duprez R., Tortevoye P., Pouliquen J.F., Vandekerkhove J. *et al.* — Serological and molecular evidence that human herpesvirus 8 is endemic among Amerindians in French Guiana. *J. Infect. Dis.,* 2005, *192,* 1525-1529.

DISCUSSION

M. Jacques-Louis BINET

Le HHV-8 pose-t-il des problèmes de transfusion en Afrique ?

L'Afrique est le continent le plus endémique pour l'HHV-8. Les niveaux de séroprévalence atteignent en effet plus de 50 % chez les adultes vivants en Afrique de l'Est et en Afrique Centrale. Malgré cela, très peu d'études ont été réalisées sur le risque d'acquisition de l'HHV-8 par transfusion sanguine en Afrique. Cependant dans un travail portant sur des enfants drépanocytaires en Ouganda, la transfusion sanguine est associée à un faible risque de transmission de l'HHV-8. Ce risque y est en effet globalement équivalent à un an de risque cumulatif d'infection à partir de sources communautaires (transmission entre enfants,...).

M. Pierre DELAVEAU

Le mot " clonalité " n'apparaît pas comme bien choisi par référence à d'autres termes de même série linguistique tels que normalité, stabilité, etc. Une définition pour ce nouveau terme est demandée.

Dans le cadre de la biologie cellulaire, un clone est un ensemble de cellules dérivées d'une seule cellule initiale. Une tumeur se développant à partir d'un groupe de cellules est dite polyclonale. Elle est oligoclonale si elle se développe à partir de quelques cellules et elle est dite monoclonale si elle se développe à partir d'une seule cellule. Les tumeurs malignes sont en règle monoclonales. Bien que certaines tumeurs bénignes, ou même certaines lésions non-tumorales soient également monoclonales, la monoclonalité peut-être un critère de malignité en particulier dans les tumeurs lymphoïdes. Différentes techniques de biologie moléculaire sont utilisées pour montrer la clonalité d'une population cellulaire. Il s'agit, pour les populations lymphoïdes, de l'étude du remaniement du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines, ou du gène du récepteur T. Pour des tumeurs d'autre origine, l'étude par exemple du profil d'inactivation du chromosome X peut être utilisée. Dans le cadre des tumeurs associées à des virus, l'étude de la clonalité virale est très utile pour montrer un lien de causalité entre un virus et une tumeur associée. Ainsi, il existe une intégration monoclonale d'un ou de plusieurs provirus HTLV-1 dans l'ADN des cellules tumorales de la leucémie T de l'adulte associée. En ce qui concerne les pathologies tumorales liées à des virus herpès, l'étude des épisomes de l'EBV ou HHV-8 est utilisée comme cela est décrit dans l'article.

M. Guy BLAUDIN de THÉ

Pourriez-vous commenter le fait qu'il n'y ait pas d'activation virale lors du développement tumoral ?

Dans le sarcome de Kaposi associé à l'HHV-8, les gènes de latence (LANA,...) sont exprimés dans la majorité des cellules tumorales. Cependant, il existe toujours un faible contingent de cellules tumorales qui expriment des antigènes viraux lytiques (vGPCR,..). La présence d'une telle réplication virale à bas bruit dans une tumeur viro-induite, associée au fait qu'une étude clinique a montré qu'un traitement par le Ganciclovir réduisait le risque de développer un sarcome de Kaposi, suggère un rôle non négligeable du produit des gènes lytiques dans la pathogenèse du sarcome de Kaposi.

M. Jean-Yves LE GALL

Le virus s'intègre-t-il dans l'ADN nucléaire de cellules infectées ?

Dans les pathologies tumorales associées à l'HHV-8, le génome viral est sous forme épisomal, c'est-à-dire circulaire non intégré. Il n'y a pas, sauf cas exceptionnel, d'intégration des virus herpès (EBV, HHV-8) dans les cellules cancéreuses. Cela est donc très différent, par exemple, des leucémies associées à l'onco-rétrovirus HTLV-1 où le provirus est intégré dans l'ADN des cellules tumorales infectées.

M. Jacques ROUËSSÉ

Quel est l'impact de la thérapeutique anti-VIH dans le traitement des malades de Kaposi, dans les malades porteur de SIDA ?

La mise en place dans les pays occidentaux des thérapeutiques antirétrovirales (tri-thérapie, multi-thérapies,..), chez les patients immunodéprimés, infectés par le VIH, a permis de réduire de façon majeure la prévalence du sarcome de Kaposi dans cette population. En effet, la majorité des sarcomes de Kaposi survenant chez les patients VIH répond particulièrement bien au rétablissement de l'immunité lors de ce type de traitement.

M. Jean-Daniel SRAËR

Initialement le traitement des sarcomes de kaposi par des anticancéreux (bléomycine) était une catastrophe. Il a été considéré que le sarcome de kaposi chez le transplanté rénal est la manifestation d'une immunosuppression. trop importante, la simple diminution du traitement entraînant la disparition des lésions. Est-ce exact ?

Le développement d'un sarcome de Kaposi après une transplantation est lié à une réactivation de l'HHV-8 secondaire à l'immunodépression thérapeutique. Dans la grande majorité des cas, le receveur était déjà infecté avant la greffe, beaucoup plus rarement l'acquisition de l'infection HHV-8 se fait lors de la greffe. De plus, il est vrai que la diminution du traitement immunosuppresseur permet souvent une amélioration importante des lésions.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, n° 6, 1207-1214, séance du 1er juillet 2008

COMMUNICATION

De l'utilité des animaux domestiques pour la recherche en immunologie

MOTS-CLÉS : ALLERGOLOGIE ET IMMUNOLOGIE. ANIMAUX DOMESTIQUES

Why domestic animals are useful in immunology

KEY-WORDS : IMMUNOLOGY, DOMESTIC ANIMALS

Bernard CHARLEY *

RÉSUMÉ

Les recherches en immunologie des animaux domestiques fournissent des données complémentaires à celles menées chez la souris, du fait des « opportunités » qu'offrent ces espèces. Certaines d'entre elles font l'objet de cette communication : approche chirurgicale du fonctionnement in vivo *des organes lymphoïdes, interventions in utero pour l'étude de l'ontogénèse du système immunitaire, pertinence de l'étude physiopathologique des infections sur espèces cibles.*

SUMMARY

Domestic animals can be complementary to experimental mice for studying certain aspects of immunology. For example, they can offer surgical access to the physiology of lymphoid organs in vivo*, in utero immunisation for studies of immune system ontogeny, and the pathogenesis of infections in their natural target species.*

Historiquement, l'immunologie s'est construite sur la base de résultats expérimentaux obtenus à partir d'une large gamme de modèles animaux, principalement mais pas exclusivement vertébrés, parmi lesquels les animaux domestiques occupent une place de choix : citons le lapin pour la description des isotypes, allotypes et idiotypes des immunoglobulines, la poule pour la mise en évidence de l'organe lymphoïde primaire producteur des lymphocytes B (la bourse de Fabricius), le mouton pour les études de circulation des lymphocytes, le cheval pour la production d'anticorps

* Virologie et immunologie moléculaires, INRA, 78250 Jouy en Josas, e-mail : bernard.charley@jouy.inra.fr

Tirés à part : Docteur Bernard CHARLEY, même adresse
Article reçu le 3 mars 2008, accepté le 30 juin 2008

utilisés en sérothérapie. Mais c'est actuellement la souris qui, pour des raisons liées à la puissance des outils de la biologie moderne (connaissance et exploitation des génomes, génération de mutants, inactivation ou surexpression de gènes, transgénèse, etc.), s'impose comme l'espèce animale dominante, presque exclusive, en immunologie. Pour autant, les recherches sur le système immunitaire des animaux domestiques gardent toute leur pertinence et c'est l'objectif de cette communication que d'en illustrer l'importance.

L'**immunologie des animaux domestiques**, le plus souvent désignée par le terme générique d'immunologie vétérinaire [1], répond à des **objectifs à la fois appliqués et fondamentaux**. Les **applications** de l'immunologie vétérinaire ont évidemment pour premier objectif **la santé animale,** et impliquent de ce fait la mise au point de méthodes de diagnostic reposant sur la spécificité des réponses immunes (quantification des anticorps et détection des antigènes), de vaccins exploitant l'ensemble des méthodologies disponibles (vaccins classiques, recombinants, plasmidiques ; recherches sur les adjuvants de l'immunité), l'étude de la physiopathologie des maladies animales y compris de nature immunopathologique notamment chez le chien, la sélection d'animaux génétiquement résistants ou présentant une forte réponse immune. Il est intéressant de noter ici que l'utilisation dans le domaine vétérinaire des innovations en vaccinologie permet leur évaluation en « vraie grandeur » avant leur utilisation éventuelle chez l'homme. Pour l'ensemble de ce vaste domaine d'application, il convient donc de développer les outils et méthodes les plus performants d'investigation de la réponse immunitaire chez les animaux domestiques : anticorps monoclonaux dirigés contre une large gamme de molécules pertinentes (immunoglobulines, antigènes de différenciation leucocytaire, cytokines et leurs récepteurs), exploitation de la connaissance toujours plus grande du génome des animaux domestiques pour l'analyse quantitative et qualitative du transcriptome et pour la génomique fonctionnelle du système immunitaire, etc. Un autre domaine d'application qui a également donné lieu au développement d'outils nouveaux d'investigation est celui des **xénogreffes**, dont l'objectif est de pallier la pénurie d'organes humains disponibles pour des greffes réparatrices, par l'utilisation éventuelle de tissus ou organes animaux. Cette approche, qui concerne presque exclusivement l'espèce porcine, proche de l'homme sur le plan anatomique et par la taille, implique une connaissance détaillée des xéno-antigènes cibles des réactions de rejet, des différents mécanismes de rejet des xénogreffes, ainsi que la production de porcs transgéniques permettant de réduire voire d'abolir ces réactions de rejet [2].

Mais c'est aussi dans le domaine de la **recherche fondamentale en immunologie** que le recours aux espèces animales domestiques se justifie. D'abord parce que l'étude de maladies animales, à la différence des modèles murins ou des pathologies humaines, offre l'avantage unique de pouvoir explorer de nouvelles approches préventives et thérapeutiques en conditions réelles, **directement sur l'espèce cible** naturelle (y compris jusqu'à l'évaluation de la protection vis-à-vis d'infections parfois mortelles). Il est, par exemple, plus pertinent d'appréhender le pouvoir protecteur de vaccins ADN contre la fièvre aphteuse chez une espèce cible naturelle comme le

mouton [3] plutôt que chez la souris. Certaines maladies infectieuses animales s'avèrent des **modèles physiopathologiques pertinents** d'infections homologues de l'homme, permettant ainsi des investigations *in vivo* éthiquement inenvisageables dans l'espèce cible. C'est par exemple le cas de la grippe du porc dont le tableau clinique et lésionnel est proche de celui de la grippe humaine et qui autorise ainsi des investigations poussées sur la réponse immune et inflammatoire au niveau du tractus respiratoire [4]. La leucose bovine, d'étiologie virale avérée, permet également l'étude en conditions réelles des mécanismes aboutissant à l'apparition de leucémies, et des moyens par lesquels l'hôte réagit contre ce processus cancéreux [5]. De même, l'infection du veau par le virus respiratoire syncytial représente un modèle pertinent de la bronchiolite de l'enfant causée par le virus homologue, ouvrant ainsi la voie à des études de pathogénèse [6], à des essais vaccinaux [7]. L'immunodéficience virale du chat (FIV) est aussi un très bon modèle « naturel » du Sida [2].

Certaines **particularités du système immunitaire des animaux domestiques** peuvent être judicieusement exploitées pour répondre à des questions fondamentales en immunologie. Ainsi, le fait que le jeune ruminant présente un taux élevé de lymphocytes T $\gamma\delta$ recirculants permet d'étudier leur signification *in vivo*. De même, la présence d'une proportion notable de lymphocytes T doublement positifs CD4/CD8 extrathymiques chez le porc remet-elle en question l'universalité de la dichotomie associant la molécule CD4 aux lymphocytes T auxiliaires et la molécule CD8 aux lymphocytes T cytotoxiques [8]. Alors que l'organe lymphoïde primaire producteur des lymphocytes T est connu pour être le thymus chez tous les mammifères y compris les rongeurs, le siège de la production des lymphocytes B n'a été bien caractérisé que chez les animaux domestiques : bourse de Fabricius des volailles et plaque de Peyer iléale des ruminants [2, 9]. De façon plus générale, l'étude du système immunitaire d'espèces animales domestiques autres que mammifères, notamment volailles et poissons d'élevage, s'inscrit dans la démarche plus fondamentale de **l'immunologie comparée**, génératrice de connaissances nouvelles sur des mécanismes et molécules conservées dans l'évolution et, par conséquent, susceptibles d'avoir un impact en retour pour l'immunologie des mammifères [10].

Mais c'est aussi l'anatomie et la taille de certaines espèces animales domestiques qui, en permettant une **approche chirurgicale des organes lymphatiques**, ont suscité l'intérêt des immunologistes : la pose de cathéters à demeure dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques du mouton ou du porc, a permis d'analyser la composition des populations de cellules immuno-compétentes et de suivre la cinétique de leur circulation sur l'animal vivant, de réaliser des prélèvements sériés pendant plusieurs semaines, d'analyser la dynamique et les fonctions de ces cellules en situation physiologique ou au cours de processus pathologiques, ainsi que les mécanismes de leur migration. Dès les années 60, les travaux pionniers d'auteurs australiens sur la **canulation des canaux lymphatiques** efférents du mouton ont permis d'analyser la nature des leucocytes quittant le ganglion lymphatique à la suite d'une immunisation, de démontrer la capacité des lymphocytes à re-circuler du

territoire sanguin vers les tissus et les ganglions lymphatiques pour rejoindre par la lymphe la circulation sanguine [2, 8, 11, 12]. L'importance des études sur ces lymphocytes re-circulants tient notamment au fait qu'ils sont le siège de la mémoire immunologique. Ainsi, le sang n'héberge que 1 % du nombre total de lymphocytes disponibles, alors que 10 % d'entre eux re-circulent dans la lymphe, les 90 % restant étant résidents dans les tissus lymphoïdes [2]. Il est également possible, mais beaucoup plus délicat, de collecter les leucocytes migrant des tissus vers les ganglions drainants par canulation des vaisseaux lymphatiques dits « pseudo-afférents » : après exérèse chirurgicale du ganglion, la ré-anastomose des canaux lymphatiques afférents, d'un calibre trop réduit pour être canulés, avec le lymphatique efférent de plus grande taille, permet d'y insérer un cathéter et de collecter ainsi les cellules en migration des tissus vers le ganglion. Cette méthode a été surtout appliquée à l'étude des cellules drainant un territoire cutané (ganglion pré-scapulaire par exemple) après administration d'un antigène ou d'un pathogène par voie trans-cutanée. Cette lymphe afférente a une composition cellulaire complexe, avec une majorité de lymphocytes, mais aussi des macrophages, des cellules dendritiques présentatrices d'antigène, des granulocytes [8]. Plus récemment, la même approche chirurgicale a permis de réaliser la canulation des vaisseaux lymphatiques « pseudo-afférents » drainant les muqueuses intestinales (canulation mésentérique) ou respiratoires (canulation cervicale), respectivement chez le porc [12] et le mouton [13]. La canulation lymphatique cervicale, mise au point par une équipe de l'INRA, nécessite l'exérèse complète de l'ensemble des ganglions parotidiens, mandibulaires et rétropharyngiens du mouton [13]. Après deux mois de ré-anastomose, il devient possible d'insérer une canule dans le canal lymphatique cervical « pseudo-afférent » et de collecter ainsi, pendant plusieurs semaines, les cellules en migration drainant les muqueuses des cavités buccale et nasales, ainsi que la peau de la tête. Ces cellules sont en majorité des lymphocytes T et B, avec une minorité de cellules phagocytaires et présentatrices d'antigène [14]. Cette approche expérimentale originale permet donc maintenant de suivre, sur l'animal vivant, la prise en charge, par ces cellules migrantes, des antigènes ou des bactéries présents au niveau des muqueuses des voies respiratoires supérieures, ainsi que les modifications de composition cellulaire, de circulation et de fonctions de ces populations cellulaires lymphatiques au cours de processus infectieux respiratoires ou à la suite de vaccination par voie nasale [15]. Ce modèle expérimental a ainsi permis de montrer le rôle important et méconnu des cellules phagocytaires présentes dans la lymphe, monocytes et granulocytes, dans le transport des bactéries de la muqueuse buccale vers les ganglions drainants où se développe la réponse immune [16].

La taille de ces espèces animales domestiques, la durée de leur gestation, la possibilité chirurgicale d'introduire des antigènes au contact du fœtus sans compromettre la poursuite de la gestation, sont autant d'arguments qui ont amené les immunologistes à privilégier l'utilisation du porc et du mouton pour l'étude de l'**ontogénèse du système immunitaire.** Dès les années 60, l'école de Prague en particulier a décrit très précisément les cinétiques d'apparition des cellules immunocompétentes et des

organes lymphoïdes au cours du développement embryonnaire du porc, ainsi que celles de la capacité à développer une réponse immune, spécifique ou innée, en fonction de l'antigène utilisé (production d'interféron dès le premier tiers de la gestation, synthèse d'anticorps et réponses cellulaires T à mi-gestation), démontrant l'immunocompétence de l'embryon bien avant sa naissance [2, 17].

Les maladies infectieuses des animaux domestiques offrent un cadre privilégié d'analyse des interactions complexes entre agents pathogènes et réponses de l'hôte. La possibilité d'étudier une infection chez l'espèce animale cible s'avère beaucoup plus pertinente que chez l'animal de laboratoire. C'est ainsi que l'étude détaillée de l'infection virale du porcelet par le coronavirus de la gastroentérite transmissible (GET) par les chercheurs de l'INRA a fourni un modèle original d'étude des **mécanismes de production d'interféron en réponse à une infection virale**. Les interférons (IFN), découverts il y a cinquante ans, constituent une famille de protéines sécrétées capables d'induire un état de résistance antivirale non spécifique. C'est le cas des IFN de type I (notamment IFN-α/β) produits au tout début d'une infection virale. Dans les heures qui suivent le début d'une infection GET expérimentale du porcelet, parfois même avant l'apparition des premiers signes cliniques (vomissements, diarrhée), des quantités importantes d'IFN de type I sont produites et circulent dans l'ensemble de l'organisme malade. On le retrouve dans le sérum, l'urine, les secrétions intestinales et pulmonaires [18]. Leur étude moléculaire détaillée a permis de décrire la nature exacte des IFN dans l'espèce porcine par la caractérisation des familles multigéniques d'IFN-α (12 loci) et ω (7 loci), ainsi que des gènes codant pour les IFN-β, -γ et -τ [19]. C'est à partir de l'identification des gènes correspondants qu'il est devenu possible de produire plusieurs IFN porcins recombinants, dont l'IFN-α1, qui à leur tour ont permis l'obtention d'une importante collection d'anticorps monoclonaux spécifiques de ces IFN. Cette collection a permis la mise au point de plusieurs tests de mesure immunoenzymatique des IFNs porcins : test ELISA pour le titrage spécifique des IFN-α et mise au point d'un ELISPOT permettant la détection et le dénombrement des cellules porcines productrices d'IFN-α [19]. Le coronavirus GET possède une enveloppe lipidique dont la composition protéique est relativement simple (seulement trois protéines d'enveloppe : S de 220kD, M de 29kD et E de 10kD) et grâce aux recherches approfondies sur sa biologie moléculaire [20], ce modèle a pu être exploité pour déterminer, à l'acide aminé près, le **domaine moléculaire viral impliqué dans l'induction d'IFN.** Une collection très complète d'anticorps monoclonaux dirigés contre ces trois protéines de l'enveloppe externe du virus a d'abord permis de montrer que seuls deux anticorps monoclonaux dirigés contre la glycoprotéine M avaient la capacité d'inhiber *in vitro* l'induction d'IFN après contact entre des leucocytes sanguins de porc et le virus GET inactivé. Ce premier résultat permettait de faire l'hypothèse que cette glycoprotéine d'enveloppe pouvait à elle seule induire, au niveau des leucocytes producteurs, la synthèse d'IFN. Afin de préciser ce mécanisme, une collection de plus de cent virus mutés dans le gène de la glycoprotéine M a été produite et chaque mutant analysé pour sa capacité à induire l'IFN *in vitro*. Seuls deux mutants ont

montré une perte très significative de leur pouvoir inducteur d'IFN et le séquençage des gènes M correspondants a révélé deux mutations, en position 17 et 19 du domaine externe N-terminal de la protéine M, se traduisant par une anomalie de glycosylation, ce qui démontrait le rôle majeur de ce court domaine glycosylé de la protéine M de l'enveloppe virale pour déclencher la production d'IFN. De fait, des pseudoparticules virales dépourvues du génome viral et de la glycoprotéine majeure S, mais possédant une enveloppe comprenant la glycoprotéine M, ont le même pouvoir inducteur d'IFN que le virus complet [21]. Enfin, si on injecte au porcelet un virus muté dans la partie terminale de la glycoprotéine virale M, l'IFN n'est plus produit, ce qui montre bien, y compris *in vivo*, le rôle essentiel de cette glycoprotéine dans le déclenchement d'une puissante production d'IFN en réponse rapide à l'infection par le virus GET [22].

Ce modèle d'infection expérimentale a aussi permis de caractériser **l'origine cellulaire de l'IFN-α produit** *in vivo* : dans les douze premières heures de l'infection gastro-intestinale, les cellules productrices d'IFN-α sont détectées, par immunohistochimie à l'aide d'anticorps dirigés contre l'IFN-α porcin, dans la muqueuse intestinale, entre les cellules épithéliales et dans le chorion, ainsi que dans les ganglions mésentériques [23]. La caractérisation phénotypique partielle par double marquage immunohistochimique des cellules productrices d'IFN-α dans les tissus lymphoïdes du porc, notamment dans la rate après injection de virus GET inactivé, a montré que ces cellules, présentes en faible nombre (2 cellules productrices pour 10^6 splénocytes) n'étaient ni des lymphocytes T ($CD3^{neg}$), ni des lymphocytes B (sIg^{neg}), mais exprimaient les marqueurs de surface SLA-DR (CMH de classe II) et SWC3 (membre de la famille SIRP) [22]. Sur la base de ce phénotypage, ce résultat original nous permettait, au milieu des années 90, de faire l'hypothèse que ces cellules pouvaient être apparentées à des cellules dendritiques [22]. Ce n'est qu'en 1999 par des études chez la souris et l'homme qu'il a été montré que ces cellules productrices d'IFN-α sont des **cellules dendritiques plasmacytoïdes** [24]. Nous avons poursuivi l'analyse de la biologie de ces cellules en cherchant toujours à exploiter au mieux les avantages des modèles animaux d'élevage. Grâce aux approches de canulation lymphatique décrites plus haut nous venons de démontrer, pour la première fois, la capacité des cellules dendritiques plasmacytoïdes productrices d'IFN-α, à migrer par voie lymphatique, des tissus vers les ganglions drainants : ainsi des cellules B^{neg}, $CD11c^{neg}$, $CD45RB^{pos}$, productrices d'IFN-α et exprimant les transcrits TLR-7, TLR-9 et IRF7, qui présentent donc toutes les propriétés de cellules dendritiques plasmacytoïdes, sont décrites dans la lymphe « pseudo-afférente » drainant un territoire cutané, chez le mouton. De même, une population cellulaire équivalente, $SIRP^{pos}$, $CD4^{pos}$ et productrice d'IFN-α, est détectée en petite quantité (1 % des cellules de lymphe enrichies en cellules de faible densité) dans la lymphe afférente de porc, démontrant ainsi leur aptitude à migrer par voie lymphatique du site d'activation vers le ganglion drainant [25].

S'il est incontestable que le modèle animal fourni par la souris restera le moteur de l'innovation en immunologie, les exemples rapportés ici ont eu pour but de montrer

qu'il était important de préserver une complémentarité entre les différents modèles animaux, en exploitant au mieux les « opportunités » offertes par certaines espèces animales domestiques.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Charley B. — The immunology of domestic animals : its present and future. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1996, *54*, 3-6.

[2] Pastoret P.P., Griebel P., Bazin H., Govaerts A. — Handbook of vertebrate immunology. *Academic Press*, 1998.

[3] Niborski V. *et al.* — Efficacy of particle-based DNA delivery for sheep vaccination against FMDV. *Vaccine*, 2006, *24*, 7204-7213.

[4] Charley B., Riffault S., Van Reeth K. — Porcine innate and adaptative immune responses to influenza and coronavirus infections. *Annals New York Acad. Sci.,* 2006, *1081*, 130-136.

[5] Florins A. *et al.* — Cell dynamics and immune response to BLV infection : a unifying model, *Frontiers in Bioscience*, 2007, *12*, 1520-1531.

[6] Riffault S., Dubuquoy C., Castagné N., Baranowski E., Charley B., Eléouët J.F. — Replication of bovine respiratory syncytial virus in murine cells depends on type I interferon-receptor functionality. *J. Gen. Virol.*, 2006, *87*, 2145-2148.

[7] Eleouet J.F., Riffault S. — Preparation of soluble N-protein/truncated P-protein complexes or N-proteins soluble in a virus of the Paramyxoviridae family and use thereof in vaccines, 2006, Brevet WO/2006/117456.

[8] Hein W.R., Griebel P.J. — A road less travelled : large animal models in immunological research. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, *3*, 79-84.

[9] Yasuda M., Jenne C.N., Kennedy L.J., Reynolds J. — The sheep and cattle Peyer's patch as a site of B-cell development. *Vet. Res.*, 2006, *37*, 401-415.

[10] Bernard D., Hansen J.D., Du Pasquier L., Lefranc M.P., Benmansour A., Boudinot P. — Costimulatory receptors in jawed vertebrates : conserved CD28, odd CTLA4 and multiple BTLAs. *Dev. Comp. Immunol.*, 2007, *31*, 255-271.

[11] Hall J.G., Morris B. — The output of cells in lymph from the popliteal node of sheep. Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci., 1962, *47*, 360-369.

[12] Bimczok D., Rothkötter H.J. — Lymphocyte migration studies. *Vet. Res.*, 2006, *37*, 325-338.

[13] Schwartz-Cornil I., Epardaud M., Bonneau M. — Cervical duct cannulation in sheep for collection of afferent dendritic cells from head tissues. *Nature Protocols*, 2006, *1*, 874-879.

[14] Schwartz-Cornil I., Epardaud M., Albert J.P., Bourgeois C., Gérard F., Raoult I., Bonneau M. — Probing leukocyte traffic in lymph from oro-nasal mucosae by cervical catheterization in a sheep model. *J. Immunol. Methods.*, 2005, *305*, 152-161.

[15] Epardaud M., Bonneau M., Payot F., Cordier C., Mégret J., Howard C., Schwartz-Cornil I. — Enrichment for a CD26hi SIRP- subset in lymph dendritic cells from the upper aero-digestive tract. *J. Leukoc. Biol.,* 2004, *76*, 553-561.

[16] Bonneau M., Epardaud M., Payot F., Niborski V., Thoulouze M.I., Bernex F., Charley B., Riffault S., Guilloteau L.A., Schwartz-Cornil I. — Migratory monocytes and granulocytes are major lymphatic carriers of Salmonella from tissue to draining lymph node. *J. Leukoc. Biol.*, 2006, *79*, 268-276.

[17] Trebichavský, Tlaskalovà H., Cukrowska B., Splíchal I., Sinkora J., Oehàkovà Z., Sinkora M., Pospisil R., Kovàrú F., Charley B., Binns R., White A. — Early ontogeny of immune cells and their functions in the fetal pig. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1996, *54*, 75-81.

[18] La Bonnardière C., Laude H. — High interferon titer in newborn pig intestine during experimentally induced viral enteritis. *Infect. Immun.*, 1981, *32*, 28-31.

[19] La Bonnardière C., Lefevre F., Charley B. — Interferon response in pigs : molecular and biological aspects. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1994, *43*, 29-36.

[20] Laude H., Rasschaert D., Delmas B., Godet M., Gelfi J., Charley B. — Molecular biology of transmissible gastroenteritis virus. *Vet. Microbiol.*, 1990, *23*, 147-54.

[21] Baudoux P., Carrat C., Besnardeau L., Charley B., Laude H. — Coronavirus pseudoparticles formed with recombinant M and E proteins induce alpha interferon synthesis by leukocytes. *J. Virol.*, 1998, *72*, 8636-8643.

[22] Riffault S., Carrat C., Besnardeau L., La Bonnardière C., Charley B. — In vivo induction of interferon-α in pig by non-infectious coronavirus : tissue localization and *in situ* phenotypic characterization of interferon-α producing cells. *J. gen. Virol.*, 1997, *78*, 2483-2487.

[23] Riffault S., Carrat C., Van Reeth K., Pensaert M., Charley B. — Interferon-alpha producing cells are localized in gut-associated lymphoid tissues in transmissible gastroenteritis virus (TGEV) infected piglets. *Vet. Res.*, 2001, *32*, 71-79.

[24] Colonna M., Trinchieri G., Liu Y.J. — Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat. Immunol.*, 2004, *5*, 1219-1226.

[25] Pascale F., Contreras V., Bonneau M., Courbet A., Chilmonczyk S., Bevilacqua C., Epardaud M., Niborski V., Riffault S., Balazuc A.M., Foulon E., Guzylack-Piriou L., Riteau B., Hope J., Bertho N., Charley B., Schwartz-Cornil I. — Plasmacytoid Dendritic Cells Migrate in Afferent Skin Lymph. *J. Immunol.*, 2008, *180*, 5963-5972.

DISCUSSION

M. André-Laurent PARODI

Les exemples de recours aux espèces animales domestiques dans la recherche en immunologie que vous avez exposés illustrent certaines découvertes originales, voire contradictoires par rapport aux données acquises chez la souris généralement. Comment ces travaux et leurs résultats sont-ils recueillis par la communauté scientifique chez les immunologistes " classiques " ? Avez-vous rencontré des difficultés ou même des réticences dans la publication de vos travaux par les grandes revues scientifiques ?

En effet, il n'est pas facile de faire accepter des résultats sur animaux domestiques dans les journaux de référence en immunologie ... surtout quand ils contredisent des résultats obtenus chez la souris, comme ce fut le cas pour nos travaux sur la migration lymphatique des cellules dendritiques plasmacytoïdes ovines et porcines publiés dans « The Journal of Immunology ». Pour y parvenir, il faut fournir beaucoup plus d'arguments expérimentaux et de contrôles. C'est difficile, mais parce que nous croyons à l'intérêt de ces modèles animaux, nous employons les moyens et déployons l'énergie pour y parvenir.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1215-1220, séance du 24 juin 2008

INFORMATION

Le mal au ventre en Afrique : pathologie et imaginaire

Mots-clés : Douleur abdominale. Maladies de l'appareil digestif. Culture (sociologie). Afrique

Epigastric pain in Africa : pathology and imagination

Key-words (Index medicus) : Abdominal pain. Digestive system diseases. Culture. Africa

Francis KLOTZ *

RÉSUMÉ

Les épigastralgies sont un motif fréquent de consultation sur le continent africain. Elles expriment une pathologie organique ou fonctionnelle. Elles peuvent avoir une signification particulière dans les civilisations africaines où la tradition et la culture imposent un schéma pluraliste dans lequel les puissances occultes jouent un rôle important. L'homme fait partie intégrante de la nature. Les féticheurs ont un pouvoir déterminant dans la maîtrise des puissances de l'invisible.

SUMMARY

Upper digestive pain is a frequent presenting symptom in Africa, and is often due to an organic or functional cause. This complaint may take on a particular meaning in some African settings, where tradition and culture combine to form a pluralistic schema with involvement of malignant occult forces. Humans are an integral part of nature. " Fetishers " play a central role in countering the bad spells that sorcerers sometimes cast upon African patients.

La pathologie digestive haute sur le continent africain est fréquente et variée. Elle s'exprime le plus souvent par une gêne ou des douleurs épigastriques dont la charge symbolique est importante dans un contexte socioculturel aux racines profondes avec ses particularités ethno-régionales.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Francis Klotz, *Professeur au Val de Grâce, Paris, Directeur de l'hôpital principal BP 3006 Dakar Sénégal, et e-mail : directeur@hpd.sn*
Article reçu le 11 janvier 2008 et accepté le 7 avril 2008

Quelles que soient son ethnie, son mode de vie et sa religion, le désordre du système digestif haut est particulièrement anxiogène chez l'africain. Pour lui le mal s'est porté sur le centre du corps ; ce corps qui n'est que l'expression passagère de la vie sous la dépendance de puissances invisibles. Quelle que soit la cause de ces perturbations : expression d'une pathologie digestive haute ou simple traduction psychosomatique d'une angoisse, elles sont vécues comme une perte de chance entraînant une atteinte de l'intégrité corporelle dont l'origine doit être recherchée dans le monde invisible.

Les épigastralgies représentent un motif fréquent de consultation en Afrique Noire ; 10 % des consultations à l'hôpital et plus de 60 % des indications d'endoscopie digestive haute. Le pic de fréquence se situe entre vingt et quarante ans avec un sex-ratio discrètement en faveur des hommes.

Dans une étude effectuée à Libreville au Gabon [1], les épigastralgies associées au pyrosis représentent 16,4 % des indications d'endoscopie digestive haute. Le taux de prévalence des oesophagites par reflux est inférieur à 10 %. Les chiffres sont comparables à ceux rencontrés dans les autres pays d'Afrique noire et en Europe. La pathologie gastrique n'a pas non plus de spécificité lorsque l'on compare les séries endoscopiques étudiées dans les différents pays [2-7]. L'ulcère et le cancer de l'estomac ne sont pas plus fréquents, mais souvent diagnostiqués après un vécu algique prolongé contrairement à ce que l'on constate en Europe.

La pathologie duodénale est par contre beaucoup plus fréquente sur le continent noir. La pathologie ulcéreuse duodénale est rencontrée deux fois plus souvent au Sénégal et au Maghreb qu'en Europe de l'Ouest et trois fois plus souvent en Côte d'Ivoire. Il en est de même pour ses complications. Cela s'explique par les difficultés socio-économiques du continent entraînant un faible niveau d'hygiène générale et par conséquent une prévalence de l'infection par *helicobacter pylori* (Hp) précocement importante. Chez les patients présentant une symptomatologie digestive haute motivant une endoscopie digestive, la prévalence de portage d'Hp varie de 25 à 50 % en Europe alors qu'elle atteint 82 % à Dakar et 75 % à Saint Louis du Sénégal. La contamination a lieu dans l'enfance [8]. Au Nigeria, on retrouve une séroprévalence de 58 % avant un an et de 69 % à l'âge de dix ans [9]. La prévalence de portage d'Hp chez les ulcéreux duodénaux est de 95,8 % à Dakar et de 100 % à Saint Louis [10].

La pathologie hépatique peut également être responsable d'épigastralgies en Afrique : hépatomégalie fébrile et douloureuse de l'amibiase hépatique [11], gêne épigastrique et hépatomégalie pseudotumorale de l'hydatidose [12], douleur excruciante et lancinante de l'hépatocarcinome associé souvent à un tableau clinique évocateur car il est découvert tardivement « le foie grossit pendant que le malade fond » [13]. L'incidence du cancer primitif du foie dans ces régions varie de 50 à 100/100 000 habitants avec parallèlement une séroprévalence de portage de l'antigène HBs dans la population générale qui peut dépasser 15 % [14]. Ce cancer atteint surtout l'adulte jeune. 98 % des malades sont porteurs de marqueurs d'infection par le virus B qu'ils ont quasiment toujours contracté dans la prime enfance.

Les épigastralgies peuvent sembler isolées sans cause objectivable, entrant dans le cadre d'une dyskinésie digestive. Dans une étude effectuée au CHU de Libreville [15] : 21 % des malades ayant été reçus dans le service de pathologie digestive ne présentaient pas d'anomalie en endoscopie digestive haute et n'avaient pas de pathologie de voisinage pouvant expliquer la symptomatologie décrite. Les cent premiers patients ont subi : un interrogatoire, un examen clinique complet, des biopsies antrales et fundiques, un examen parasitologique des selles et un examen psychologique complété dans 30 % des cas par un examen psychiatrique, 77 % de ces patients étaient des femmes avec une prédominance entre vingt et un et trente ans. Les épigastralgies évoluaient le plus souvent dans un cortège de signes de dyskinésie digestive associée à des dysesthésies et des céphalées. Les parasitoses digestives étaient fréquentes : 30 % des malades étaient porteurs de larves d'anguillules, aucun d'entre eux ne présentait de duodénite à gros plis, classique dans cette nématodose. L'anguillulose était six fois plus fréquente dans cette population d'algiques que dans la population générale. 11 % avaient des ankylostomes et décrivaient plus volontiers des brûlures épigastriques. On notait également 17 % d'ascaridiase et 28 % de trichocéphalose [16]. Des signes de colopathie fonctionnelle avec constipation prédominante étaient retrouvés dans 50 % des cas. Une consommation excessive d'alcool était notée chez 90 % des hommes et 40 % des femmes. On sait que dans les régions d'Afrique Noire peu islamisées, la consommation d'alcool et de bière en particulier, peut être importante et entraîner des gastrites et des poussées de pancréatite responsables de syndrome douloureux épigastrique.

Le syndrome de plainte digestive haute sur le continent noir intègre de manière constante et parfois exclusive, des éléments psychosomatiques.

De l'Afrique maghrébine aux confins de l'Afrique Noire, avec des variantes ethno-culturelles multiples, la vie est régulée entre les mondes du visible et de l'invisible. Tout ce qui s'exprime dans le visible trouve sa causalité dans l'invisible. La maladie ne peut être seulement un fait naturel. C'est un dérèglement à réajuster, c'est un problème de famille, l'intrusion au sein de la communauté d'une force adverse inconnue. Le corps n'est qu'une expression passagère de la vie gouvernée par des puissances occultes. Seuls les initiés peuvent avoir accès aux éléments invisibles. Les grandes religions monothéistes : le christianisme et surtout l'islam tendent à servir de dénominateur commun entre les peuples africains, mais les croyances ancestrales et les racines ethno-culturelles sont prégnantes et immuables quel que soit le niveau socio-culturel de l'individu.

En Afrique subsaharienne, l'homme se compose de quatre entités : *un corps* palpable enveloppant *une âme* immortelle qui appréhende les réalités de l'invisible, *un double* protecteur qui est une entité dont l'aspect est perçu par l'initié comme identique à celui du corps. Après la mort l'être humain devient *dieu mâne* entrant dans le monde des ancêtres.

Le double sert d'aliment aux *« mangeurs d'âmes »* que sont les sorciers. Seuls les féticheurs peuvent contrecarrer les sorciers par leurs pouvoirs et les empêcher de

capturer les doubles grâce aux amulettes. Ces féticheurs sont à la fois : éducateurs initiant dans « le bois sacré », prêtres, déterminant les sacrifices à offrir aux puissances occultes et guérisseurs avec un talent qui peut être réel surtout en zone forestière où l'abondance et la connaissance des plantes médicinales peuvent entraîner dans certains domaines une efficacité authentique des prescriptions surtout lorsqu'elles sont à visée symptomatiques. Malheureusement le plus souvent l'ignorance dangereuse se cache derrière les rituels et les incantations.

La maladie est provoquée par un fluide nocif. C'est une énergie propagée par les puissances malfaisantes que sont les génies (djinns au Maghreb) et les ancêtres mécontents.

Ils se servent de ce fluide pour punir ceux qui transgressent la tradition. Cette énergie malfaisante est nommée différemment selon les ethnies : le *kélé* chez les Lobis, le *Zana* chez les Ashantis, le *gnama* chez les Mossis et les Baoulés. Ce fluide peut se répandre sur les animaux, les objets, les végétaux et toute personne qui touchera ces éléments contaminés sera frappée par la maladie. L'homme africain fait partie intégrante de la nature où les génies exercent leurs pouvoirs sur les êtres et les choses. Ce sont eux qui donnent la puissance aux hommes pour lutter contre le mauvais sort jeté par les sorciers [17].

Tout ceci permet de comprendre que même si le diagnostic étiologique est bien établi, la solution ne relèvera pas du simple protocole thérapeutique de la médecine occidentale.

La maladie digestive s'inscrit dans une logique globale du mal. Elle n'est pas seulement une pathologie d'organe, c'est l'individu de manière globale qui est atteint, mais également le groupe car la société traditionnelle rejette le mal et tout ce qui porte atteinte à l'intégrité de la famille et à la cohésion sociale. Le malade même s'il est pris en charge par un médecin pour une affection bien cadrée, consultera un féticheur pour en connaître la cause profonde et mettre en place les moyens de lutte contre cette malédiction. Le féticheur cherchera dans le passé récent du patient ce qui a pu mécontenter les ancêtres protecteurs mais aussi les génies qui ont le pouvoir de faire le bien et le mal.

Dans les services des hôpitaux africains, il y a la médecine du jour pratiquée par les médecins institutionnels et la médecine de la nuit où les guérisseurs entrent en scène. La nuit est très propice à l'expression du monde invisible.

Au Sénégal la cérémonie du « Ndeup » qui est un rite thérapeutique employé en psychiatrie traditionnelle, va permettre la communication entre le monde du visible et de l'invisible. Au dualisme corps esprit, l'africain substitue un complexe *« théo-socio-psychosomatique »*. C'est à partir de ces constatations qu'Henri Collomb édicta à Dakar [18, 19] un mode d'exercice de la psychiatrie *« anthropo-sociale »*, partant du fait que le moi africain est un moi collectif. Le hasard n'ayant pas sa place dans l'explication de la maladie, si un membre du groupe est agressé, il faut comprendre pourquoi afin que l'agresseur lâche sa proie et que l'individu concerné retrouve sa place dans le groupe. Le rassemblement des malades de leur famille, du

personnel soignant et des guérisseurs va permettre l'expression de chacun dans un vaste espace de palabre, la séance thérapeutique trouvant sa conclusion dans des danses traditionnelles qui vont réconcilier le patient avec les ancêtres.

Le guérisseur va également distribuer des potions mais aussi des fétiches (amoués pour les baoulés) [20]. Ce sont de véritables médicaments personnalisés, réalisant un blindage magique contre la maladie. Ces fétiches sont très polymorphes : des lieux, des arbres, des objets personnels et portatifs appelés plus communément « gri-gri » en Afrique sub-saharienne. Il s'agit d'amulettes et de petits sacs en cuir contenant toute sorte d'objets hétéroclites ou une simple phrase sur un papier. Parfois il s'agit de cordelettes entourant la zone malade [21].

Dans sa quête de solution à son mal, le patient peut parfois accéder à la médecine occidentale et se voir proposer une endoscopie digestive haute. Dans une logique de similitude, il pourra parfois assimiler le fibroscope à un serpent noir qui va l'aider à se débarrasser de la maladie en pénétrant du monde du dehors à celui du dedans. Cet appareil fétiche va faire fuir par sa lumière salvatrice les esprits malfaisants et le fluide nocif. La signification de la pénétration de cet instrument insolite par la bouche ne peut être imaginé par un esprit occidental non averti [22].

Le syndrome douloureux épigastrique qu'il soit lié ou non à une pathologie organique, parasitaire ou fonctionnelle, survient dans un contexte particulier dans les sociétés africaines, en raison de l'essence même des rapports entre l'homme, la nature et ses forces occultes, le groupe social et les ancêtres.

Cette douleur qui provient du centre du corps est perçue dans la topologie de l'imaginaire africain comme une énergie délétère émanant de puissances invisibles, qui doit être refusée par l'individu et condamnée par le groupe. Ces éléments étrangers à la pensée occidentale cartésienne font le ciment des sociétés africaines même s'il existe en surimpression une intelligentsia talentueuse, des scientifiques brillants et des techniciens expérimentés. La connaissance de cette ambivalence lève un pan du voile mystérieux qui enveloppe ce géant insolite qu'est le Continent Noir.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Klotz F. — La pathologie digestive haute en Afrique. « Panorama endoscopique », 1987, *Watford England, Highland Press Ed.*

[2] Attia Y., Gaudet D., Malan K., Carzoza A.M. — Bilan de 15 mois d'endoscopie digestive haute au CHU de Cocody. *Rev. Med., Côte d'Ivoire* 1981, *54*, 16-22.

[3] Aubry P., Oddes B. — Apport de l'endoscopie oesogastroduodébnale au diagnostic en zone tropicale. A propos de 3000 examens réalisés chez des adultes. *Med. Trop.,* 1984, 44, 231-39.

[4] Capdevielle P. — Vingt mois d'endoscopie digesitve à Tananarive. Aspects et problèmes particuliers sous les tropiques. *Med. Trop.,* 1979, 39, 643-49.

[5] Ibara J.R., Moukassa A., Itoua-Ngaporo A. — La pathologie digestive haute au congo. A propos de 2393 endoscopies réalisées au CHU de Brazzaville *Med. Afr. Noire,* 1993, 40, 97-100.

[6] Kodjho N., Hountondji A., Addra B. — Apport de l'endoscopie au diagnostic des affections gastroduodénales en milieu tropical. Expérience béninoise à propos de 930 examens. *Ann. Gastroenterol. Hepatol.,* 1991, *27*, 261-67.

[7] Ndjitoyap Ndam E.C., Tzeuton C., Mbakop A., Pouepene J., Guemne T.A., Njoya O. *et al.* — *Med. Afr. Noire* 1990, *37*, 453-56.

[8] Ilboudo D., Sawadogo A., Bougouma A., Sombier R., Koueta F. — Élements d'épidémiologiede l'infection à *helicobacter pylori* chez l'enfant en zone tropicale. *Acta Endoscopica,* 1998, *28*, 297.

[9] Parsonnet J., Hansen S., Rodriguez L., Gtelb A.B., Warneke R.A., Jellum E., Orensteich N., Vogelman J.H., Friedmann G.D. — Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N. Engl. J. Med.,* 1994, *330*, 1267-1270.

[10] Mbaye P.S., Diallo A., Klotz F., Michel G. — Helicobacter pylori et pathologie digestive haute à l'hôpital principal de Dakar (étude à partir de 105 endoscopies consécutives) *Med. Chir. Dig*., 1996, *25,* 289-291.

[11] Carmoi T., Farthouat P., Ficko C., Mennecier D., Klotz F. — Amibiase hépatique *EMC (Elsevier Masson SAS)* Paris, *Hépatologie,* 7-027-A10, 2007.

[12] Rey P., Mbaye P.S., Debonne J.M., Klotz F. — Foie parasitaire *EMC (Elsevier Masson SAS)* Paris, *Hépatologie,* 7-030-A15, 2004.

[13] Klotz F., Walter P., Auleley G.R., Nguemby Mbina C. — L'hépatocarcinome au Gabon. Approche diagnostique et étiopathogénique, A propos de 69 cas *Med. Afr. Noire,* 1989, *36*, 814-822.

[14] Cenac A., Pedroso M.L., Djibo A., Develoux M., Pichoud C., Lamothe F., Trepo C., Warter A. — Hepatitis B, C, and D virus infections in patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma : a comparative study in Niger. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995, *52*, 293-296.

[15] Klotz F., Mboussou M., Boguikouma J.B., Nguemby Mbina C. — Epigastralgies et fibroscopie oesogastroduodénale normale au Gabon. *Med. Chir. Dig.,* 1988, *17*, 489-491.

[16] Richard Lenoble D., Kombila M., Nguemby Mbina C., Bourdil M., Gendrel D. — Prévalence au Gabon des nématodoses intestinales pathogènes chez l'homme. *Med. Afr. Noire.* 1982, *29*, 8-9.

[17] Delobson D. — Les secrets des sorciers noirs 1934, Paris, *Nourry Ed.*

[18] Collomb H. — Pour une psychiatrie sociale. *Thérapie Familiale,* 1980, *1*, 99-107.

[19] Collomb H. — De l'ethnopsychiatrie à la psychiatrie sociale. *Rev. Can. Psy.,* 1979, *24*, 459-69.

[20] Brelet-Rueff C. — Les médecines sacrées, 1991, Paris, *Albin Michel Ed*. Coll. Espaces Libres.

[21] De Rosny E. — Les yeux de ma chèvre, 1996, *Plon Ed. Coll*. Terre humaine.

[22] Klotz F. — Réel, invisible et endoscopie digestive. *Acta Endoscopica*, 2004, *34*, III-IV.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1221-1222, séance du 10 juin 2008

COMMUNIQUÉ

Alerte aux cigarettes aromatisées, dites cigarettes « bonbons »

MOTS-CLÉS (Index Medicus) : TABAC. TABAGISME. ADOLESCENT. SEVRAGE TABAGIQUE. MOTIVATION.

Gérard DUBOIS** et Roger NORDMANN*

L'interdiction de la publicité ainsi que l'augmentation des prix (surtout celle liée à l'accroissement de 40 % des taxes en 2003) ont conduit à une diminution du tabagisme des jeunes Français. Alors que 80 % des jeunes de seize ans déclaraient en 1999 avoir fumé au moins une cigarette au cours de leur vie, cette prévalence était réduite à 60 % (58 % des garçons et 61 % des filles) en 2007. Parallèlement, l'usage quotidien passait de 31 à 17 %.

Cette évolution favorable apparaît cependant inversée depuis peu, notamment chez les plus jeunes, comme en témoignent les résultats de l'enquête de l'association « Paris sans Tabac » qui surveille chaque année 2 % des élèves de l'Académie de Paris. En effet, ceux-ci révèlent une envolée en 2008 de la prévalence du tabagisme des très jeunes, passant de 5 à 12 % à quatorze ans, de 14 à 18 % à seize ans, de 20 à 24 % à dix-sept ans. Cette évolution, fort inquiétante, est certainement liée, pour partie au moins, à l'usage de cigarettes aromatisées au chocolat, à la vanille ou à la réglisse vendues principalement sous deux marques. L'une est de couleur rose et vise les filles. L'autre est noire, se veut diabolique et vise les garçons. Commercialisées depuis environ deux ans, elles arborent un « packaging » destiné à plaire aux plus jeunes. Ces nouvelles cigarettes sont fumées par 30 % des fumeurs âgés de treize ans (5 % à quinze ans). Elles participent donc lourdement à l'initiation tabagique et constituent un piège redoutable que les enfants appellent cigarettes « bonbons ». La dépendance au tabac est très rapide et « fidélise » le jeune consommateur trompé par la saveur agréable de ces produits dont la dangerosité est cependant identique aux autres cigarettes, car elles fournissent 10 mg de goudrons, 10 mg de CO et 0,8 mg de nicotine.

Il est donc nécessaire de s'opposer à cette stratégie de reconquête de

* Membre de l'Académie nationale de médecine, Président de la Commission Addictions
** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

l'industrie du tabac. A cet effet, l'Académie nationale de médecine propose :

— d'interdire ces cigarettes et de veiller à une actualisation de la législation et de la réglementation des produits du tabac (ingrédients et additifs) aux niveaux français, européen et international avec l'OMS,
— d'appliquer strictement l'interdiction de vente de tout produit du tabac aux moins de seize ans,
— de renouveler les campagnes de prévention contre la banalisation de l'usage des produits du tabac, quelle qu'en soit la nature, et d'agir grâce à une politique de taxation de ces produits analogue à celle appliquée en 2003.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 10 juin 2008, a adopté le texte de ce communiqué à l'unanimité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1223-1224, séance du 10 juin 2008

COMMUNIQUÉ

Nouveau conditionnement de boissons alcooliques : risques de désinformation du public

MOTS-CLÉS : BOISSONS ALCOOLISÉES. PUBLICITÉ COMME SUJET. VIN. CONDITIONNEMENT PRODUITS.

Roger NORDMANN *

L'Académie nationale de médecine vient d'être informée de la mise sur le marché de canettes de vin dont l'intitulé est à l'évidence susceptible d'induire le consommateur en erreur.

Ces canettes sont diffusées avec le sigle 1=1, le contenu d'une canette étant présenté comme correspondant à un verre de vin. En réalité, une telle canette contient 18,7 cl. de vin rouge à 13,5 vol %, soit 20,2 grammes d'alcool pur. Cette quantité d'alcool est double de celle contenue dans un « verre standard » délivré dans un lieu public (café ou restaurant), soit 10 grammes. Cette discordance tient à la référence à un grand verre de dégustation (18,7 cl., soit le quart d'une bouteille de 75 cl.) au lieu du verre standardisé, ainsi qu'à l'utilisation d'un vin dont le degré alcoolique est élevé (13,5 vol %).

D'autre part l'éventuelle assertion selon laquelle la consommation d'une telle canette permettrait de ne jamais dépasser le seuil légal d'alcoolémie au volant n'est pas scientifiquement fondée en raison des grandes variabilités individuelles.

L'Académie nationale de médecine s'élève contre cette désinformation et recommande la prise des mesures nécessaires pour éviter ses conséquences. Elle souligne que la diffusion de ces canettes est un nouvel exemple de l'intérêt, préconisé dans son rapport du 28 novembre 2006 [1] de remplacer dans les messages de prévention la notion mal définie de « verres standard » par celle d'« unités d'alcool » (une unité correspondant à 10 grammes d'alcool pur) et de faire figurer sur tout conditionnement de boissons alcooliques son contenu en « unités d'alcool ». Dans le cas présent, si le contenu en unités (deux unités)

* Membre de l'Académie nationale de médecine

1. NORDMANN R. — Alcool et modération : clarifier l'information du consommateur. Bull. Acad. Natle Méd., 2006, 190, nº 8, 1803-1807.

avait figuré clairement sur l'étiquetage de ces canettes, toute confusion avec « un verre » aurait été évitée.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 10 juin 2008, a adopté le texte de ce communiqué à l'unanimité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1225-1227, séance du 17 juin 2008

COMMUNIQUÉ

Les risques du téléphone portable. Mise au point

MOTS-CLÉS (Index Medicus) : TÉLÉPHONE CELLULAIRE. ÉVALUATION DU RISQUE. ÉPIDÉMIOLOGIE. NEURINOME DE L'ACOUSTIQUE. TUMEURS DU CERVEAU.

Les risques potentiels des téléphones portables ont fait l'objet de très nombreuses études, justifiées par le développement massif de la téléphonie mobile depuis 1993. Ces études relèvent soit d'une approche expérimentale (sur l'animal, sur des cultures cellulaires, voire sur des végétaux) soit d'une approche épidémiologique fondée sur des études cas-témoins.

L'étude internationale Interphone a été lancée car la plupart des études épidémiologiques antérieures apportent en réalité peu d'informations en raison d'une faible puissance statistique (peu de cas de la pathologie suspectée), d'un faible recul dans le temps (la plupart des cancérogènes connus ont des délais d'action d'environ dix à quinze ans) et surtout, du fait de la difficulté principale des études cas-témoins, d'incertitudes importantes sur les expositions.

Ces incertitudes sont liées, en effet, au fait que l'estimation de l'exposition repose le plus souvent sur l'interrogatoire des cas et des témoins. On se heurte alors à la difficulté objective de se rappeler quel usage on faisait de son portable cinq ou dix ans avant (*ce type d'incertitude pourrait être pris en compte par des techniques statistiques adéquates, mais ce n'est presque jamais fait*) et surtout à d'éventuels « biais d'anamnèse », les cas ayant tendance à mieux se rappeler leurs expositions que les témoins. Ce biais ne peut être corrigé de manière fiable sans mesure objective de l'exposition.

L'étude Interphone, conduite dans treize pays, aura une puissance statistique importante puisqu'elle repose sur 6 600 cas de tumeurs (2 700 gliomes, 2 400 méningiomes, 1 100 neurinomes de l'acoustique et 400 tumeurs de la parotide). La publication de ses résultats globaux a été plusieurs fois annoncée et ajournée mais certains résultats partiels ont été publiés concernant le Danemark, la Suède, la Norvège, le Japon, l'Allemagne, la Grande-Bretagne et la France.

Les résultats de ces études partielles sont pour le moment rassurants

— les six études qui examinent les cas de **neurinomes de l'acoustique** ne montrent pas d'augmentation du risque, avec une incertitude à lever pour les utilisateurs depuis plus de dix ans ;

— les cinq études sur les **méningiomes** ne montrent pas d'augmentation du risque ;
— aucune des six études concernant les **gliomes** ne montre de risque significatif d'utilisation du portable mais le regroupement des études anglaises et nordiques montre un risque relatif de 1,39, à peine significatif (intervalle de confiance à 95 % : 1,01-1,92) pour une utilisation du portable supérieure à dix ans et du même côté que la tumeur.

L'étude Interphone France n'a pas montré d'excès de risque statistiquement significatif et ses auteurs ne font que suggérer la possibilité d'un risque pour des utilisations de dix ans ou plus.

Ces résultats doivent être consolidés par le regroupement de toutes les études partielles, mais Interphone n'échappe pas à de sérieuses réserves méthodologiques : les expositions des cas et des témoins ont été estimées à partir d'interrogatoires sources d'incertitudes (non prises en compte dans les analyses statistiques) et de biais possibles d'anamnèse (pratiquement impossibles à corriger) ; les multiples tests statistiques devraient se fonder sur des techniques statistiques adéquates (pour ne pas augmenter le risque de résultat positif par simple hasard), ce qui n'est pas le cas.

Il sera donc important que la communauté scientifique dispose des données de base de cette étude pour pouvoir en vérifier la validité méthodologique.

L'Académie nationale de médecine rappelle :

— que la médecine n'est ni de la publicité ni du marketing, et qu'il ne peut y avoir de médecine moderne que fondée sur les faits. Inquiéter l'opinion dans un tel contexte relève de la démagogie mais en aucun cas d'une démarche scientifique. On ne peut pas raisonnablement affirmer qu'*« un risque existe qu'il favorise l'apparition de cancers en cas d'exposition à long terme »* et, en même temps, qu'*« il n'y a pas de preuve formelle de la nocivité du portable »* ;
— que le principe de précaution ne saurait se transformer en machine alarmiste, surtout quand plusieurs milliards de portables sont utilisés dans le monde sans conséquences sanitaires apparentes depuis quinze ans.

L'Académie nationale de médecine recommande :

— d'évaluer sérieusement les risques régulièrement évoqués, en privilégiant dans chaque cas une grande étude inattaquable sur sa méthodologie (ce qui n'est le cas ni d'Interphone ni du grand nombre d'études sur le même sujet qui l'ont précédée), plutôt que de nombreuses études de moindre envergure dotées de moyens et d'une puissance statistique insuffisants ;

— de privilégier les études de cohorte qui permettent une estimation beaucoup plus fiable des expositions et évitent les biais d'anamnèse entre les cas et les témoins ;
— de mettre systématiquement à la disposition de la communauté scientifique les données de base des études épidémiologiques, après un délai raisonnable pour ne pas priver ses auteurs de la priorité de leurs publications, afin de pouvoir faire l'analyse pertinente de leur fiabilité.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 17 juin 2008, a adopté le texte de ce communiqué (sept abstentions).

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1229-1231, séance du 24 juin 2008

COMMUNIQUÉ

au nom de la Commission XV (Exercice médical en milieu hospitalier public et en milieu hospitalo-universitaire)

Sur l'accès à la première année des études médicales

MOTS-CLÉS : ENSEIGNEMENT MÉDICAL.

Daniel LOISANCE *

Cette note s'inscrit dans la continuité de la réflexion que conduit l'Académie nationale de médecine sur la formation des médecins. Elle fait suite à quatre rapports de la commission XV (*anciennement Commission XIV*) consacrés à la formation des médecins : « *Désaffection pour les carrières hospitalo-universitaires* » (14/11/2000) ; « *Recommandations pour l'avenir des Centres hospitalo-universitaires* » (17/06/2003) ; « *Recommandations pour la formation initiale des étudiants en médecine* » (4/10/2005) ; « *Organisation des Études de Médecine, Pharmacie, Odontologie et Maïeutique dans le cadre du système européen LMD »(24/01/2006).*

Les réflexions qui suivent concernent très précisément l'admission des étudiants en première année de formation (L1) et la sélection qui se fait actuellement en fin de première année. Il s'agit bien de mettre en place les conditions permettant d'éviter qu'un contingent six à sept fois supérieur aux possibilités concrètes d'un enseignement de qualité et aux besoins reconnus ne s'engage à tort en première année de formation. Il convient de **diminuer ce nombre excessif d'étudiants qui s'engagent actuellement en première année, afin de permettre un véritable enseignement de qualité, de reconnaître les étudiants les plus aptes et les plus motivés aux professions de santé avant l'actuel barrage de fin de première année, d'ajuster le nombre des candidats admis en première année au numerus clausus actuellement appliqué en fin de première année**.

Cette préoccupation est constatée dans les pays comparables à la France. Pour ne considérer que l'Europe, le contrôle du flux des étudiants entrant dans une formation repose sur le relevé des notes obtenues pendant la ou les deux

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

dernières années d'études secondaires (Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Italie, Portugal, Pologne, Danemark, Norvège), données complétées par un examen classant (Espagne, Italie, Portugal) ou un entretien associé à des épreuves psychométriques et des test d'aptitude aux professions médicales (Royaume-Uni, Allemagne, Suisse). En Belgique et en Grèce, le résultat à un examen classant spécifique est seul à intervenir.

Dans ce contexte, trois ordres de mesures sont proposés :

La première année doit permettre une formation réelle préparant les étudiants à un examen classant permettant l'orientation définitive vers la médecine, la pharmacie, l'odontologie et la maïeutique. Cette première année est donc conforme aux dispositions européennes de la réforme LMD.

Les jeunes en fin de scolarité doivent tous pouvoir disposer d'une information bien documentée et objective sur les professions de santé : la médecine, mais aussi la pharmacie, l'odontologie et la maïeutique.

Il faut que le choix du jeune étudiant repose d'une part sur une information complète et précise sur les particularité de la formation des étudiants en médecine et celle des autres professions de santé, sur l'originalité et la grande variété des différentes formes d'exercice de la médecine et sur les contraintes propres à chacune d'entre elles, d'autre part sur un attrait authentique pour ces diverses professions. L'accès à une formation aux professions de santé ne doit plus être la conséquence passive d'aptitudes moyennes dans les matières scientifiques comme dans les matières littéraires.

Pour assurer cette information efficace, il faut favoriser toutes les initiatives qui contribuent à mettre très tôt les jeunes lycéens en contact avec des professionnels de la santé (conférences d'information, préstages dans des centres médicaux et sociaux). Une information plus générale et plus complète, facile à diffuser largement (cdrom et/ou site Internet dédié) devrait être mise en place. Ces supports d'information pourraient être réalisés par les Académies de chacune des professions de santé, sous le contrôle de la Conférence des Doyens.

Accorder une place déterminante à l'examen individuel de chaque candidat

Cette évaluation, confiée à plusieurs universitaires appartenant aux facultés de santé, reposera sur :

— l'examen détaillé des résultats scolaires obtenus les trois dernières années (leur importance est démontrée régulièrement par la cohérence entre le niveau obtenu aux examens des études secondaires et les résultats au

concours de P1). Il permettra de s'assurer d'un niveau suffisant dans les matières considérées comme nécessaires au succès des études médicales et/ou de santé en général ;

— la connaissance des résultats obtenus à des tests psychométriques et des test d'évaluation de l'aptitude aux études des professions de santé qui devront être réalisés avant l'entretien individuel. Ces moyens d'orientation ont fait partout en Europe la preuve de leur efficacité.

— un entretien libre d'une durée suffisante pour juger de la motivation du candidat. Cet échange pourrait être l'occasion d'évoquer l'intérêt de professions paramédicales, souvent mal connues, et qui constituent pourtant un recours naturel si le candidat ne peut pas être orienté vers son premier choix.

— une attention particulière sera accordée aux candidats ayant reçu une formation littéraire. Une épreuve rédactionnelle affectée d'un coefficient élevé serait utile. La recommandation d'une formation scientifique complémentaire préalable à l'inscription en première année pourrait être proposée.

Cette évaluation, réalisée dans les mois qui précèdent l'entrée éventuelle dans la filière de formation, permettrait de restreindre l'accès à cette première année de formation à la fois aux étudiants les plus aptes à une profession de santé, quelle que soit leur formation scientifique ou littéraire antérieure et aux étudiants les plus motivés pour entreprendre des études longues et difficiles. Le concours de fin de première année aurait alors pour objectif essentiel l'orientation des étudiants vers l'une des quatre formations, la médecine, la pharmacie, l'odontologie ou la maïeutique. Les rares étudiants qui ne satisferont pas aux exigences de cet examen classant seront orientés vers une formation paramédicale. Ceux ayant obtenu la moyenne à cet examen de fin de P1 conserveront le titre de licencié L1, facilitant l'accès à un IUT.

Au total, l'Académie nationale de Médecine, suivant les propositions de la Commission XV et de son groupe de travail sur les Études médicales, dans la continuité de ses recommandations antérieures, soulignant l'urgence d'apporter une solution satisfaisante humainement et économiquement à la sélection des étudiants en fin de P1 (L1) telle qu'elle est réalisée actuellement, propose les éléments d'un dispositif qui devrait permettre d'améliorer la situation, sans compromettre le niveau des étudiants orientés vers les professions de santé.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 24 juin 2008, a adopté le texte de ce communiqué avec deux voix contre et onze abstentions.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, n° 6, 1233-1235, séance du 1er juillet 2008

COMMUNIQUÉ

Au nom des Commissions X (Maternité — Enfance — Adolescence), XIII (Handicaps) et XVII (Éthique et Droit)

Le dépistage de la surdité dans la période néonatale précoce

MOTS-CLÉS : SURDITÉ. DÉPISTAGE NÉONATAL.

François LEGENT *

L'Académie nationale de médecine (ANM) a pris connaissance de l'avis n° 103 du Comité Consultatif Nationale d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé intitulé *« Éthique et surdité de l'enfant : éléments de réflexion à propos de l'information sur le dépistage systématique néonatal et la prise en charge des enfants sourds »* [1]. Cet avis d'ordre sociétal vient après les avis médicaux du rapport de l'Académie nationale de médecine de novembre 2006 sur les *Handicaps sensoriels de l'enfant* [2], de l'Expertise Collective Inserm 2006 « *Déficits auditifs, recherches émergentes et applications chez l'enfant* » [3], et du rapport de la Haute Autorité de Santé sur « *L'évaluation du dépistage néonatal systématique de la surdité permanente bilatérale* » de janvier 2007 [4].

L'Académie nationale de médecine rappelle sa recommandation du dépistage généralisé des déficits sensoriels à la naissance. Elle constate une diversité des modalités de dépistage et de prise en charge des enfants suspects d'atteinte auditive. Cette diversité est liée à la pluralité des initiatives locales investies dans ce domaine depuis des décennies. Mais ces initiatives convergent toutes vers le même objectif, qui est une prise en charge diagnostique précoce avec le respect du choix des parents dans l'éducation de leur enfant. Les expériences de dépistage de la surdité plusieurs semaines après la sortie de la maternité ayant montré des taux de « perdus de vue » proche de 50 % [5, 6], seul le dépistage à la maternité s'avère réaliste [7]. Un programme expérimental (en voie de publication) de dépistage néonatal de la surdité en maternité, financé par la CNAMTS, avec comme copilote la DGS, portant sur 155 328 nouveaux nés, a prouvé la faisabilité du dépistage néonatal de la surdité en maternité [8].

* Membre de l'Académie nationale de médecine

L'Académie nationale de médecine recommande qu'un dépistage généralisé de la surdité soit réalisé par une des deux méthodes reconnues, Oto Emissions Acoustiques ou Potentiels Evoqués Auditifs Automatisés, dans la maternité lors de la période néonatale précoce (entre 0 et 8 jours, soit au cours de l'hospitalisation originelle, soit lors d'une consultation dans ce délai de 8 jours en cas de sortie précoce de l'établissement) pourvu que soient remplies les trois conditions suivantes :

- une information systématique donnée aux parents pendant la période de grossesse sur le rôle de l'audition dans l'apprentissage du langage de l'enfant et la nécessité d'une vigilance soutenue sur l'état de l'audition pendant toute l'enfance ;
- une formation des acteurs du dépistage non seulement d'ordre technique mais aussi d'ordre psychologique concernant l'information à donner aux parents ;
- une parfaite articulation entre les responsables du dépistage fait à la maternité et les responsables de la prise en charge des enfants pouvant présenter un déficit auditif.

Ces trois conditions devront être régulièrement évaluées par une instance ad hoc.

L'Académie nationale de médecine insiste aussi sur la nécessité de la création d'un registre national des surdités de l'enfant apportant des données épidémiologiques sur les modalités de prise en charge et le suivi, outil indispensable à une politique de santé rationnelle concernant la déficience auditive de l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. Avis N° 103 — Éthique et surdité de l'enfant : éléments de réflexion à propos de l'information sur le dépistage systématique néonatal et la prise en charge des enfants sourds. Décembre 2007.

[2] Académie nationale de médecine — Handicaps sensoriels de l'enfant. Rapport adopté le 7 novembre 2006, *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2006, *190*, n° 8, 1775-1790.

[3] Inserm- Expertise collective. Déficits auditifs, Recherches émergentes et applications chez l'enfant. Éditions Inserm 2006.

[4] Haute Autorité de Santé. Évaluation du dépistage néonatal systématique de la surdité permanente bilatérale. Janvier 2007.

[5] Schmidt P., Lévêque M., Danvin J.B., Leroux B., Chays A. — Dépistage auditif néonatal systématique en Région Champagne-Ardenne : à propos de 30 500 naissances en deux années d'expérience. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.,* 2007 Sep.,*124*(4) : 157-65.

[6] Kolski C., Le Driant B., Lorenzo P., Vandromme L., Strunski V. — Early hearing screening : what is the best strategy ? *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.,* 2007 Jul., *71*(7) : 1055-60.

[7] Lévêque M., Schmidt P., Leroux B., Langagne T., Labrousse M., Chays A. — Universal newborn hearing screening : a 27-month experience in the French region of Champagne-Ardenne. *Acta Paediatr.*, 2007 Aug., *96*(8) : 1150-4.

[8] Document de la CNAMTS — Disponible depuis mai 2008 et en voie de publication.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 1er juillet 2008, a adopté le texte de ce communiqué à l'unanimité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1237-1252, séance du 10 juin 2008

RAPPORT 08-04

au nom de la Commission X (Maternité — Enfance — Adolescence)

Les Doulas : une profession émergente ?

MOTS-CLÉS : GROSSESSE. TRAVAIL. PARTURITION. PRATIQUE SAGE-FEMME

Doulas : an emerging profession ?

KEY-WORDS (Index medicus) : PREGNANCY. WORK. PARTURITION. MIDWIFERY.

Roger HENRION *

RÉSUMÉ

Le terme de « Doula » est apparu, il y a une trentaine d'années, aux Etats-Unis, à la suite de travaux de pédiatres montrant qu'une présence et un soutien continus auprès des femmes en travail amélioraient le déroulement de l'accouchement. Il désigne des femmes qui proposent aux futurs parents de les accompagner du début de la grossesse au post-partum, en complément d'un suivi médical normal, et de leur servir de liens avec le personnel médical. Leur connaissance du sujet est empirique, fondée le plus souvent sur une expérience personnelle de la grossesse, de l'accouchement et de l'allaitement, alliée à une formation théorique onéreuse et à une formation pratique très limitée. L'apparition de cette nouvelle activité n'est pas fortuite. Elle répond à une évolution actuelle de la société comportant une fragilisation du tissu familial, un engouement pour le « coaching », et une modification des conditions de la naissance : fermeture des petites maternités, médicalisation de l'accouchement, sorties précoces. Fortes d'une audience en progression, les « Doulas » revendiquent un statut spécifique d'aide à la personne, hors cadre médical, hors bénévolat, mais avec une formation médicale, d'où une réelle ambiguïté et de nombreuses réserves. Celles-ci portent sur la réalité de leur neutralité dés lors qu'elles participent directement à l'élaboration d'un projet de naissance pouvant comporter certains choix dangereux, sur l'éventualité d'un retard à l'hospitalisation dû à une mauvaise interprétation de signes cliniques, sur une possible emprise psychologique exercée sur des jeunes femmes fragiles, sur une éventuelle déviance sectaire, sur la résurgence des accou-

* Membre de l'Académie nationale de médecine

chements à domicile. L'Académie nationale de médecine, soucieuse de l'immixtion de personnes insuffisamment formées dans le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, met en garde contre toute reconnaissance officielle de la formation et de la fonction des « Doulas ». Elle souhaite que soient renforcés les effectifs de sages-femmes, accompagnantes idéales à la naissance, et notamment dans les régions rurales, les postes de sages-femmes de la Protection maternelle et infantile, ainsi que de sages-femmes et d'aides à domicile.

SUMMARY

The term " Doula " was coined some three decades ago in the United States, after pediatricians showed that a continuous presence and support for women in labor improved the conditions of the delivery. The word designates women who accompany future parents throughout pregnancy until the postpartum period, as a complement to normal medical care, and who act as a go-between with the medical profession. Their knowledge is empirical, being usually based on their personal experience of pregnancy, delivery and breast-feeding, plus expensive theoretical education and very limited practical training. The emergence of this new activity is not difficult to explain. Indeed, it coincides with societal upheavals, including more fragile family ties, the growing popularity of " coaching ", and changes in childbirth conditions (closure of small maternity units, " medicalisation " of childbirth, and earlier postpartum hospital discharge). As their popularity grows, Doulas are demanding a specific professional status as " labor companions " or " birthworkers ", separate from the medical profession and outside the sphere of voluntary work, but with a degree of medical training. The results is a somewhat ambiguous situation, and numerous reservations have been expressed. Controversial issues include Doulas' neutrality (they participate directly in the birth project, and sometimes in potentially risky choices) ; possible delays in hospitalisation due to incorrect interpretation of clinical signs ; the possibility of psychological pressure being placed on fragile young women ; the risk of infiltration by religious sects ; and an increase in home births. The French National Academy of Medicine, wary of the involvement of persons with insufficient training in the process of pregnancy and delivery, warns against official recognition of Doulas' training and function. The Academy would prefer to see more posts for midwives, who are ideally placed to accompany women during childbirth (especially in rural areas), as well as more welfare staff specialized in mother-child protection, and more home helpers.

Le terme « Doula » est le féminin de « Doulo » qui signifie, en grec ancien, esclave, connotation péjorative que certains préfèrent traduire par « ser-

vante ». Bien qu'il y ait des différences notables entre diverses associations, dont la plus ancienne tient à la dénomination d'« Accompagnante de la naissance », nous utiliserons, par commodité, le terme générique de « Doula ».

Il désigne des femmes qui proposent aux futurs parents un accompagnement *non médical*, du début de la grossesse au post-partum, en complément du suivi médical normal, pour répondre aux questions et aux angoisses maternelles et paternelles.

Leur connaissance du sujet est essentiellement empirique, fondée le plus souvent sur une expérience personnelle de la grossesse, de l'accouchement et de l'allaitement, alliée à une formation théorique onéreuse et une formation pratique très limitée.

L'historique

Cette « nouvelle profession » est apparue, sous cette dénomination, il y a une trentaine d'années aux États-Unis. En 1980, des pédiatres américains Sosa, Kennel, Klaus *et coll.* [1] menant une étude randomisée chez des primipares Guatémaltèques en bonne santé montrent l'importance d'une présence et d'un soutien continus d'une femme à une autre pendant le travail, ce qui est confirmé par une autre étude de Klaus, Kennel, Robertson en 1986 [2] également au Guatemala, à vrai dire dans des circonstances particulières, les femmes étant livrées à elles-mêmes, dans une grande promiscuité. L'étude est reproduite aux États-Unis, en 1991, par les mêmes Kennel, Klaus, Mc Grath *et coll.* [3)] dans une unité d'obstétrique à forte activité accueillant une grande proportion de femmes non anglophones et originaires de milieux défavorisés. Les accompagnatrices étaient des femmes bilingues, sans autre expérience que leur propre accouchement et une formation de trois semaines.

D'autres études donnent des résultats semblables. Les auteurs notent, lorsque les femmes sont accompagnées au cours de l'accouchement, une diminution de la durée du travail, du recours à une perfusion d'ocytocine, d'une médication contre la douleur, d'extractions instrumentales, d'accouchements par césarienne, ainsi qu'une diminution des transferts de l'enfant en unité de soins intensifs. En outre, on aurait noté une réduction du nombre des dépressions du post-partum.

Cependant, la situation outre-atlantique où le métier de sages-femmes n'existe pas est très différente de celle de la France où les sages-femmes ont un rôle capital dans la périnatalité.

En 1992, l'association Doulas Of North America « DONA » est fondée aux États-Unis, sur ce principe, organisation rebaptisée « DONA International » [4] en raison de la progression du nombre des membres et de leur origine. On y distingue, ce qui diffère de la France, les « Birth doulas » qui accompagnent le couple avant et pendant la naissance et les « Post Partum doulas ». « DONA

international » fut à l'origine d'autres associations aux États-Unis, au Canada, puis dans d'autres pays, dont des pays européens : Grande-Bretagne, Allemagne, Italie, Finlande, Danemark, Suède. En Europe, où on comptabiliserait un peu plus de mille « Doulas » en exercice et près de mille en apprentissage, les différentes associations sont en passe de créer une association européenne : les « Doulas d'Europe ».

Les Associations en France

Les « Doulas » sont apparues en France en 2003. Elles sont plus ou moins regroupées au sein de plusieurs petites associations.

L'association des « Accompagnantes à la naissance » (ALNA) [5], la plus ancienne, a été créée en 2003, par une jeune femme formée en Angleterre. Son siège est à Lyon. C'est la seule formation qui donnerait le droit de porter le titre d'Accompagnante à la naissance, nom déposé à l'Institut National de la Propriété Industrielle. Sa particularité est de faire une distinction entre Accompagnante à la naissance et « Doula ». Pour l'association ALNA, une accompagnante à la naissance doit impérativement être une femme ayant accouché et ayant allaité son enfant ce qui n'est pas obligatoire pour d'autres associations. Cette association a rédigé « un code de déontologie » qui pose clairement l'obligation du respect dû aux professionnels de la naissance : médecins, sages-femmes, auxiliaires de puériculture.

L'association « Doulas de France » [6] dont le siège est à Paris, a été créée en 2006. Les « Doulas » recensées dans l'annuaire de l'association s'engagent à respecter « une charte ». L'accompagnement qu'elles proposent, qui peut durer jusqu'à plusieurs mois après l'accouchement, ne peut également se faire sans suivi médical. La charte insiste sur la neutralité que doit observer la « Doula » qui ne devrait pas influencer le choix des parents.

Une troisième association « A.Strada » [7] siège à Aubagne et se prénomme « Accompagnante en périnatalité ». Sans parler des accompagnantes formées au Canada par l'école « Mère et Monde » [8] et des « Doulas » qui prolifèrent à titre personnel

En résumé, bien qu'il existe quelques différences entre elles, l'objectif de ces associations et leur mode d'exercice sont similaires. Toutes, qu'elles aient un code de déontologie ou une charte, s'engagent théoriquement à ne pas empiéter sur le domaine médical et à respecter neutralité et secret professionnel.

La formation des « doulas »

Les organismes de formation sont nombreux et les programmes variés. Tous comportent habituellement une partie théorique et une partie pratique.

— La formation de l'association « Doulas » de France est donnée par un institut créé indépendamment de l'association [9]. Il propose une formation « complète » se déroulant en vingt-cinq jours répartis sur six semaines, à Paris en semaine, à Montpellier en week-end. Il est prévu également une formation « par modules » séparés, venant compléter d'autres formations déjà effectuées par ailleurs.
— La formation de l'association ALNA, se répartit en six modules de trois jours. Elle est complétée par la rédaction d'un mémoire et se termine par une certification avant toute formation pratique. Le coût de cette formation serait de mille deux cent cinquante euros.
— La formation de l'institut en Altérité Maternelle Appliquée (AMA) [10], créée en 2004, élaborée par un médecin homéopathe de Toulouse, s'organise en onze modules de deux jours, et se termine par un examen. Le prix de cette formation serait de deux mille cinq cent-trente euros.
— Le Centre de Formation des Accompagnantes Périnatales (CeFAP) [11] qui soutient l'association A Strada, à Aubagne, propose une formation qui se répartit en quatre modules de cinq jours, et se termine également par un examen. Le coût de cette formation est de deux mille six cents euros.
— L'école Mère et Monde, fondée en 2003, en provenance du Québec, organise des cours magistraux d'une durée de cinquante-cinq heures répartis sur sept jours. Le coût de cette formation est de deux mille cinq cent-trente euros.

D'autres formations existent en France. Celle proposée par le docteur Michel Odent [12] se limite à trois jours ; celle du docteur Max Ploquin appelée « Les rencontres de Châteauroux » à deux stages d'un week-end chacun. Des formations existent aussi dans d'autres pays Européens : Angleterre (Nurturing Birth) [13], Suisse, Allemagne.

Dans l'ensemble, les programmes comportent des notions sur l'anatomie, la physiologie de la grossesse et de l'accouchement, l'allaitement, l'alimentation de la femme enceinte et du nourrisson, la place du père, le deuil et le handicap, les relations humaines. On trouve aussi, dans certains programmes, des notions de comptabilité, de droit et de communication professionnelle.

Les formations sont assurées par des sages-femmes libérales et des « Doulas » confirmées, mais également, selon l'organisme formateur, par des consultantes en lactation, en deuil périnatal, des naturopathes, des ostéopathes, des spécialistes de la question du père, des animatrices de portage en écharpe, des consultants en communication commerciale !

Des formations complémentaires [6] sont proposées : approche thérapeutique hypnonatale, chant prénatal, haptonomie, centre de maternologie clinique, école du massage du Bien Etre ou encore école Ballon Forme [14], technique qui arrive d'Outre-atlantique. Il est prévu, en outre, des forums de discussion,

ateliers de travail, conférences, journées découvertes et autres, dont on peut penser que l'inscription n'est pas gratuite.

La partie pratique comporte idéalement un stage auprès d'une sage-femme libérale et deux ou trois accompagnements de femmes enceintes et d'accouchements en solo. Une validation ou certification clôt le cycle des études. La composition du jury accordant cette validation est disparate, voire surprenante : sage-femme, mais aussi père de famille, consultant en ressources humaines, accompagnante expérimentée. Une remise à niveau est souhaitée tous les trois ans environ.

En résumé, on est étonné de l'importance du contenu des programmes, proche de celui des élèves sages-femmes pour des personnes dont le rôle prétend se limiter à une présence rassurante et à un soutien moral. On peut aussi s'étonner de la nature variée et parfois insolite de ce qui est enseigné, de la qualité très discutable des intervenants et des membres des jurys d'examen, de l'absence de tout contrôle, du coût de l'enseignement, de la brièveté et de l'insuffisance de l'expérience pratique.

Leur objectif

Les « Doulas » s'engagent à assurer une continuité et une disponibilité dans le soutien des femmes tout au long de la grossesse, de l'accouchement et des suites de couches. Elles entendent informer, accompagner, soutenir moralement et physiquement les couples, leur permettre de s'épanouir en fonction de leur choix et de leurs décisions, et servir de lien avec le personnel médical. Elles proposent également un soutien physique à la femme comportant : exercices de relaxation, massages, chants, positions, respiration pour l'aider à réduire les perceptions douloureuses pendant le travail. Elles rencontrent les parents plusieurs fois au cours de la grossesse, lors de visites à domicile ou en cabinet, mais le nombre de visites est variable. Les « Doulas » sont théoriquement joignables à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit durant toute la durée de l'accompagnement, disponibles pendant l'accouchement et rendent plusieurs visites dans les suites de couches.

Leur objectif se rapproche donc à la fois de l'accompagnement familial traditionnel, du travail classique de la sage-femme libérale et de l'obstétricien en clientèle privée. Il se rapproche surtout du rôle tenu par les sages-femmes libérales qui, avant l'apparition de l'analgésie péridurale, préparaient à l'accouchement psychoprophylactique, dit sans douleur, dont le nombre a diminué mais qui n'ont pas disparu. Leur activité consiste en effet à assister les parturientes par tous moyens reconnus, non médicamenteux, destinés à leur procurer confort physique et moral et à les préparer à l'accouchement auquel elles assistent.

« Un projet de naissance » est établi avec les parents qui sera présenté à la sage-femme ou à l'obstétricien lors de la grossesse et ajouté au dossier lorsqu'un accord est conclu. Dans ce projet sont discutées les modalités des différentes étapes de l'accouchement : travail, naissance, soins à l'enfant, à la mère, délivrance, accueil du nouveau-né, présence d'autres personnes à l'accouchement, entre autres. Ce projet repose sur le concept que la femme a le droit d'être informée du déroulement de son accouchement et d'énoncer ses souhaits, ce qui est strictement normal, mais aussi le droit de participer à la prise de décision des différentes interventions faites sur elle ou son enfant, voire de les refuser, ce qui l'est beaucoup moins. *Il est cependant précisé que ce texte n'a pas de valeur légale mais a une valeur morale.*

Les « Doulas » établissent un document tenant lieu de contrat. Les services rendus peuvent être bénévoles, mais le plus souvent ils sont payants et l'aspect mercantile ne peut être exclu. La rémunération serait personnalisée. Les cinq à dix visites réparties sur la grossesse et les suites de couches qu'elles proposent sont facturées de quarante à soixante-dix euros la visite, la présence à l'accouchement de deux cent-cinquante à quatre cents euros en moyenne. D'autres « Doulas » préfèrent travailler au forfait, forfait qui s'élève de quatre cents à sept cents euros pour l'ensemble des prestations. L'association ALNA propose, à la suite du premier entretien gratuit, un forfait de trois cents euros pour l'accouchement auquel s'ajoutent au moins trois entretiens prénataux et une visite postnatale, facturés quarante euros par entretien, soit un minimum de quatre cent-vingts euros. Cette rémunération leur donne une sorte de légitimité. Les meilleurs résultats seraient obtenus lorsque la « Doula » est engagée de façon privée par les parents, rémunérée par eux et est indépendante de l'institution médicale. *Ces actes ne sont pas remboursés par la sécurité sociale et ne sont pris en compte par aucun organisme.* A titre de comparaison, le forfait pour le suivi du travail, l'accouchement, les suites de couches, le suivi de la mère et du nouveau-né pendant douze jours, sont remboursés trois cent-cinq euros par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie à la sage-femme libérale.

En résumé, les « Doulas » revendiquent la création d'un statut spécifique d'aide à la personne, hors cadre médical ou para médical, hors bénévolat, avec une formation et une pratique reconnues par le Ministère du Travail, des Relations Sociales et de la Solidarité, tout en gardant contact avec le Ministère de la Santé et en recevant une formation très médicale, d'ou une véritable ambiguïté.

Les raisons de leur apparition

L'évolution de la société fait que les femmes sont plus souvent isolées ou se sentent plus souvent isolées qu'autrefois. Peu à peu a diminué, du fait des circonstances de la vie moderne, le soutien spontané qu'apportaient les mères, les sœurs, voire les maris, et d'une façon plus générale, la famille et les amis,

au cours de la grossesse et de l'accouchement. Le tissu familial est fragilisé. Nombre de familles sont éclatées. Les familles monoparentales, décomposées et recomposées, sont de plus en plus fréquentes. Les mères, sœurs et amies, travaillent plus souvent qu'autrefois et sont moins disponibles. L'isolement peut aussi être géographique ; les femmes arrivant dans une région où elles ne connaissent personne. Dans d'autres cas, ce sont des primipares, parfois fragiles et angoissées à l'idée d'être mères, ou des multipares ayant eu une expérience malheureuse, qui recherchent un soutien moral, une aide psychologique supplémentaire.

L'évolution de l'individu donne une place de plus en plus importante aux prestations visant au développement de la personne, de son bien-être, de son épanouissement qui sont en constante progression. L'engouement actuel pour le « coaching » et la floraison d'ouvrages qui s'y rattachent symbolisent parfaitement cette tendance. De même, la féminisation du travail a conduit à développer l'aide à domicile.

L'offre des soins en périnatalité s'est modifiée sous l'influence des progrès médicaux, de la nécessaire maîtrise économique des soins de santé, de la législation du travail, de la « judiciarisation ». La fermeture des petites maternités et la concentration des accouchements sur des centres mieux équipés, pour des raisons de sécurité, ont abouti à un éloignement des structures de soins qui n'est pas toujours compatible avec les possibilités de se déplacer de la femme enceinte, qu'elle soit sans moyen de locomotion ou soumise à des contraintes financières ou de temps. Le médecin généraliste n'a pas toujours reçu la formation suffisante pour combler cet éloignement. Le renfort en personnel, nécessaire dans les centres à la suite de cette concentration, n'a pas toujours suivi, loin s'en faut.

D'autre part, les progrès réalisés dans la surveillance du fœtus, la possibilité de diriger le travail, la réanimation du nouveau-né, ont abouti à une médicalisation considérée comme excessive et mal supportée par certaines mères. Les sages-femmes surveillant plusieurs parturientes, absorbées par des tâches médicales et administratives, n'ont plus la disponibilité suffisante pour être constamment au chevet de la parturiente. Leur rôle est progressivement devenu plus technique et plus médical. La continuité du personnel soignant au cours d'une grossesse est plus difficile à obtenir qu'autrefois, spécialement dans les services universitaires.

La nouvelle législation du travail a contribué à désorganiser les services. La réglementation qui introduit « le Repos de Sécurité » et « la Réduction du Temps de Travail » rencontre des difficultés d'application considérables. D'autre part, la sortie précoce de maternité laisse les accouchées souvent seules, désemparées face aux soins à donner à leur enfant, à leur montée laiteuse, aux phénomènes d'engorgement mammaire, aux crevasses, aux épisiotomies douloureuses, ou tout simplement à la fatigue, à la dépression des

suites de couches et aux tâches ménagères, malgré l'instauration du congé de paternité. Enfin, si le nombre des obstétriciens n'a pas réellement diminué, leur répartition sur le territoire est inégale, d'aucuns se sont orientés vers la gynécologie, ce qui donne une impression de pénurie.

En outre, on assiste, après un formidable mouvement en faveur de l'analgésie péridurale, il y a quelques années, soutenu par tous les mouvements féministes, obligeant à une véritable réorganisation des départements d'anesthésie, et aboutissant parfois à des excès, à une résurgence non moins vigoureuse d'un autre mouvement revendiquant un accouchement plus physiologique et sans analgésie, « la douleur ayant une fonction psychique et physiologique », certains évoquant même « les fonctions primales, les réflexes instinctuels ».

En résumé, à l'aspiration à un accompagnement personnalisé s'ajoutent de profondes modifications affectant l'offre de soins en périnatalité qui tiennent à la fois de l'évolution de la société, des progrès médicaux, de l'organisation des services, mais aussi de la « judiciarisation ». A ce propos, il est paradoxal de constater que le rejet de la médicalisation va de pair avec l'exigence du résultat et l'accroissement du nombre de plaintes et de procès.

Leur audience

Elle est marginale. Le nombre de « Doulas », en France, est difficile à préciser. Une cinquantaine seraient en exercice et une centaine en formation. Selon l'association « Doulas de France », cent trente-huit naissances sur plus de huit cent mille ont été accompagnées en 2006, parmi lesquelles 34 % ont eu lieu à domicile.

Cependant, si l'on considère, d'une part la mode et le succès des « coachs » en tout genre et autres tenants des médecines alternatives, dont le nombre ne cesse d'augmenter, d'autre part l'aptitude des associations de « Doulas » à utiliser les moyens de communication les plus modernes et leur sens développé du « lobbying », on peut estimer que le nombre de celles-ci devrait augmenter. Les médias se sont fait l'écho de leur apparition en France. Elles ont fait l'objet, en 2006 et 2007, d'articles dans la grande presse, dans certains périodiques et journaux féminins, mais aussi de reportages télévisés. Elles ont bénéficié d'un reportage lors du journal télévisé de France 2, le 19 septembre 2007, au cours duquel une jeune femme a fait part de son intention d'accoucher à domicile. Elles ont participé, en 2006, aux entretiens de Bichat et aux « Etats généraux de la Naissance » organisés à Châteauroux par le Collectif inter associatif autour de la naissance (CIANE). Elles s'introduisent dans les services hospitaliers, parfois sur injonction des autorités administratives, par le biais de relations amicales. Elles sont acceptées dans des maternités privées à but non lucratif. Elles travaillent avec des sages-femmes libérales, malgré les mises en garde réitérées du Conseil National de l'Ordre des sages-femmes.

La nature de leur clientèle est difficile à préciser. On possède quelques éléments permettant de la cerner. Mis à part quelques couples étrangers d'origine anglo-saxonne, il semble que les couples faisant appel aux « Doulas » appartiennent, pour le moment, le plus souvent, à la classe moyenne ou supérieure aisée et vivent en ville [15]. Les femmes, sensiblement plus âgées que la moyenne des femmes ayant accouché en France en 2006, sont bien informées et intellectuelles. Par ailleurs, les couples sont souvent adeptes des « naissances alternatives », des médecines alternatives ou membres de réseaux d'usagers peu favorables, pour ne pas dire franchement hostiles à toute médicalisation de la maternité et à l'ensemble du corps médical. La plupart des femmes contactent les « Doulas » assez tôt au cours de la grossesse et rédigent un projet de naissance avec des idées très précises. Enfin, un tiers de ces femmes, nous l'avons vu, décide d'accoucher à domicile.

En résumé, peu de femmes sont, pour le moment, concernées : cent trente-huit en 2006. Une partie d'entre elles est adepte des médecines alternatives et un tiers souhaite accoucher à domicile.

Les réserves

A priori, le projet est séduisant. Les « Doulas » semblent pouvoir combler un vide, sans que l'état ait à débourser de l'argent, du moins tant qu'elles n'ont pas de statut. Cependant, les réserves sont nombreuses.

Les « Doulas » disent vouloir informer leurs clientes sans influencer leur choix et rester parfaitement neutres, ce qui est impossible tant est ténue la frontière entre l'ingérence et la non ingérence. En effet, elles participent à l'élaboration du projet de naissance et, ce faisant, privilégient l'accouchement dit physiologique, ce qui est normal, à condition qu'en soient bien précisées les limites. On peut en prendre conscience en consultant le tableau intitulé « choix pour la naissance » sur le site Internet des « Doulas de France » [6] où figurent côte à côte les diverses options de « la voie médicale » et de « la voie physiologique ». Si certains désirs relèvent à l'évidence du choix de la patiente, par exemple le recours à une analgésie péridurale, d'autres, potentiellement dangereux, doivent demeurer de la responsabilité de l'obstétricien. On peut citer : la présence de plusieurs personnes dans la salle de naissance d'où risque infectieux, la liberté de manger pendant le déroulement du travail d'où risque, si une anesthésie ultérieure est nécessaire, d'une régurgitation et d'un syndrome de Mendelson, l'autorisation d'une durée expulsive supérieure à deux heures et le refus d'extraction instrumentale d'où risque de souffrance fœtale grave, la naissance dans l'eau d'où risque de noyade, l'absence de désobstruction du nouveau-né d'où risque d'encombrement, la durée de la délivrance pouvant aller jusqu'à une heure d'où risque d'hémorragie. Il ne s'agit plus seulement alors de prendre en compte les désirs de la patiente, mais d'accepter ou de refuser l'éventualité d'un désastre néonatal. N'y a-t-il pas

contradiction entre la nécessité pour le médecin et la sage-femme d'appliquer toutes les données de la science sous peine de procès, de sanctions et d'indemnisations en cas de complications et, à l'opposé, de respecter les souhaits des patientes, fussent-ils dangereux ?

Dans d'autres circonstances, les « Doulas » peuvent sortir de leur cadre strict d'accompagnantes, interférant sur la décision des femmes, parfois en toute bonne foi, en interprétant mal certains signes cliniques, faisant ainsi différer une hospitalisation nécessaire.

Un autre risque est l'emprise que peuvent avoir des « Doulas », éventuellement initiées à des méthodes psychologiques, sur des jeunes femmes fragiles et vulnérables, dans cette période si particulière et si émotionnelle de la grossesse et de l'accouchement. Il arrive que des jeunes femmes recherchent l'assentiment de leur « Doula » avant d'accepter une intervention indispensable. De même, on peut s'interroger sur leur rôle vis-à-vis du père et de son implication pendant ce moment unique que représente la naissance de l'enfant.

A ce sujet, on ne peut écarter, dans certains cas, un risque de déviance plus ou moins sectaire. D'ailleurs, la « profession de Doulas » a attiré l'attention des membres de la Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires (MIVILUDES), inquiets de voir se développer un mouvement généralement « dans des milieux hostiles à la médicalisation de la maternité ». Le rapport de 2006 de la MIVILUDES [16], paru en mars 2007, fait état, dans le chapitre « La formation professionnelle et le risque sectaire », *« d'une augmentation croissante des prestations visant au développement de la personne, de ses capacités comportementales, relationnelles, de son bien-être, de son épanouissement et même de son intelligence émotionnelle, dans une quête de sens à la vie et d'adaptation à une société en mutation »*, mouvement dont les professionnels de la santé seraient une cible privilégiée. Le rapport note *« qu'en l'absence de tout encadrement, ce nouveau métier d'accompagnement à la naissance sur le registre de l'aide à la relation, pose un certain nombre de questions »*. Le rapport insiste sur les formations coûteuses, notamment lorsqu'elles incluent des stages complémentaires et décrit tout particulièrement une formation assurée par une praticienne en *« rebirth »*, travaillant sur la base de neuf séances correspondant symboliquement aux neufs mois de grossesse.

Une autre préoccupation est de voir réapparaître les accouchements à domicile dont on pensait qu'ils appartenaient définitivement au passé et le retour à des pratiques de « matrones » (terme désignant des accoucheuses exerçant illégalement), qui ont mis de longues années à disparaître en France et que l'on s'efforce de faire disparaître en Afrique. A ce propos, on cite toujours l'exemple des Pays-Bas alors que l'organisation de l'accouchement, dans ce pays petit en superficie, est très différente.

Dernier aspect contestable, le coût, que ce soit celui de l'accompagnement à la naissance ou de la formation des accompagnantes, qui, bien que relativement modéré par rapport à celui pratiqué par d'autres « coachs », suppose une clientèle aisée.

En résumé, doit-on laisser créer, dans notre pays, une nouvelle profession hybride tenant du maternage et du coaching, les « Doulas » n'étant ni des auxiliaires de vie car elles n'aident pas les femmes enceintes dans leurs besoins quotidiens, ni des sages-femmes, ni des psychologues, dont elles n'ont pas la compétence ?

Doit-on tolérer une profession fixant elle-même ses règles, déterminant le programme de l'enseignement, assurant celui-ci par des personnes en partie non qualifiées, délivrant une certification, se faisant honorer, sans aucun contrôle, ni responsabilité légale, ni aucune assurance professionnelle, *alors même qu'une profession existe pour remplir le rôle qu'elle prétend assumer ?*

Ne doit-on pas préférablement améliorer l'accompagnement des femmes enceintes, lors de l'accouchement par les sages-femmes et, dans les suites de couches, par les sages-femmes et des aides familiales, connues aux Pays-Bas sous le nom de « Kraamverzorgster » ou « Aides de couches », plutôt que de créer une nouvelle profession avec ses statuts et toutes les conséquences qui en découlent ?

Au plan juridique

La pratique des « Doulas » n'a aucun statut juridique. La « charte » de l'association des « Doulas de France » et « le code de déontologie » de l'association ALNA n'offrent aucune garantie. Elles peuvent, semble-t-il, s'exposer à l'accusation d'exercice illégal de la médecine.

L'article L.4551-1 du code de la santé publique définit parfaitement l'exercice de la profession de sage-femme qui *« comporte la pratique des actes nécessaires au diagnostic, à la surveillance de la grossesse et à la préparation psychoprophylactique à l'accouchement, ainsi qu'à la surveillance et à la pratique de l'accouchement et des soins postnataux en ce qui concerne la mère et le l'enfant .... »*

L'article L.4561-3 stipule : *« Toute personne qui pratique habituellement les actes mentionnés à l'article L.4151 du Code de la Santé Publique sans remplir les conditions exigées par le présent livre... »*. Une « Doula » ne pourrait donc théoriquement pas proposer de préparation à la naissance. Elle ne peut pas non plus, répondant à la demande des parents, se rendre à domicile en début de travail sans qu'un professionnel ne soit présent, ni évaluer le moment de partir à la clinique car elle se place en situation de surveillance du travail, rôle dévolu aux sages-femmes.

D'autre part, l'article 20 du Code de Déontologie des sages-femmes précise : *« Est interdite à la sage-femme toute facilité accordée à quiconque se livre à l'exercice illégal de la médecine ou de la profession de sage-femme »*.

L'opinion des organismes officiels des gynécologues-obstétriciens et des sages-femmes

Alors que certaines sages-femmes considèrent favorablement l'accompagnement par des « Doulas », accompagnement qu'elles estiment ne plus être en mesure d'assumer en raison de leur surcharge de travail, et que d'autres, très minoritaires, n'hésitent pas à collaborer à leur formation, l'Ordre National des Sages-femmes, alerté à maintes reprises par les Conseils départementaux constatant que le phénomène « Doula » prend de plus en plus d'ampleur, a manifesté, en 2005, 2006 et 2007, son opposition formelle à la création de cette nouvelle profession, du moins tant qu'elle ne correspondra pas à une formation reconnue et validée.

En septembre 2007, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, dans une lettre signée par son Président, son Secrétaire Général et la Présidente du Collège National des Sages-femmes, a rappelé : que *« les femmes peuvent être (si elles le souhaitent et si la grossesse est normale) suivies et accouchées par la sage-femme qui les accompagnera encore, ainsi que leur bébé, après la naissance. Ce suivi globalisé est d'ailleurs pratiqué par un certain nombre de sages-femmes libérales... les sages-femmes ont une formation médicale et un diplôme délivrés par la faculté de médecine. Elles sont formées sur le plan médical mais aussi psychologique à l'écoute, au soutien et à la préparation du couple à la parentalité* », et ailleurs *: « N'y a-t-il pas contradiction à demander aux professions médicales une formation particulièrement longue et ardue, et à l'opposé, de tolérer l'intervention de femmes dont la formation théorique est aléatoire et la formation pratique se limite le plus souvent à avoir accouché et allaité ?* Il conclut *« il ne nous paraît pas utile de créer une nouvelle profession autour de la femme enceinte en charge du soutien du couple. En revanche, il paraît important que les équipes soient assez nombreuses pour avoir le temps d'entourer le jeune couple légitimement inquiet souvent éloigné de sa famille et donc isolé dans la foule anonyme des villes. La demande d'aide est réelle, on doit pouvoir y répondre avec des professionnels formés non seulement aux besoins du corps mais bien sûr aussi à ceux de la psyché ».*

RECOMMANDATIONS DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

— consciente de l'évolution de la société, des modifications survenues dans la prise en charge des femmes enceintes, du souhait d'un meilleur accompa-

gnement, lors de l'accouchement et dans les suites de couches, formulé par certains couples ;

— rappelant que les conditions de la naissance ont été considérablement améliorées au cours des dernières décennies grâce aux progrès scientifiques effectués en obstétrique et que, si ces progrès entraînent quelques inconvénients, ceux-ci ne doivent pas, pour autant, faire rejeter les apports de cette évolution ;

— convaincue qu'entre l'exigence de soutien et de confort psychologiques et l'exigence de sécurité, il convenait de trouver un juste équilibre ;

— prenant acte de la mise en œuvre du plan périnatalité, des recommandations professionnelles de la Haute Autorité de Santé de novembre 2005 [17] et de la synthèse des recommandations professionnelles de la Haute Autorité de Santé [18] spécialement :

- de la mise en place de la consultation supplémentaire du quatrième mois de la grossesse, occasion d'évoquer les questions peu ou mal abordées avec la future mère lors des examens médicaux,
- du développement des réseaux en périnatalité,
- de l'amélioration de la préparation à la naissance, dont huit séances sont remboursées par la sécurité sociale,
- de la discussion de projets de naissance permettant aux mères d'exprimer leurs désirs, mesure d'ores et déjà appliquée dans certains services hospitaliers,
- de l'éventuelle possibilité pour des sages-femmes libérales de venir travailler dans les services hospitaliers, possibilité prévue par les textes,
- de la mise en place de salles de naissance physiologique au sein des maternités ouvertes aux accompagnants familiers ou choisis par la parturiente, mais soumis à l'obligation de ne pas interférer dans les décisions médicales ;
- de l'expérimentation des « Maisons de naissance » placées sous la seule responsabilité des sages-femmes mais attenant à un service de gynécologie-obstétrique ;

— tenant compte également du fait que l'évaluation du plan périnatalité permettant d'en mesurer les effets est prévue en 2009 ;

— soucieuse du danger que peut représenter l'immixtion de personnes insuffisamment formées dans le déroulement de la grossesse et de l'accouchement ;

— considérant que les sages-femmes, formées tant au plan médical que psychologique à l'écoute des couples, sont idéalement les « accompagnantes » de la maternité physiologique qui requiert une expérience médicale acquise au cours d'un enseignement de qualité ;

→ **met en garde** contre toute reconnaissance officielle de la formation et de la fonction, que ce soit des « Accompagnantes de la naissance » ou des « Doulas » ;

→ **souhaite** que soient renforcés les effectifs de sages-femmes dans les structures hospitalières publiques ou privées et de sages-femmes libérales, pour leur donner plus de disponibilité et leur permettre de mieux accompagner les femmes au cours de la grossesse, du travail et dans les suites de couches ;

→ **incite** à développer, notamment dans les régions rurales, les postes de sages-femmes de Protection Maternelle et Infantile et, de manière plus générale, à privilégier la promotion de sages-femmes à domicile, mais aussi d'aides à domicile en raison des sorties précoces de maternité, l'hospitalisation à domicile ne répondant pas aux besoins matériels des mères.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Sosa R., Kennell J., Klaus M., Robertson S., Urrutia J. — The effect of a supportive companion on perinatal problems, lenght of labor, and mother-infant interaction. *N. Engl. J. Med.*, 1980, *303*, 597-600.

[2] Klaus M.H., Kennell J.H., Robertson S.S., Sosa R. — Effects of social support during parturition on maternal and infant morbidity. *B.M.J.*, 1986, *293*, 585-587.

[3] Kennell J., Klaus M., McGrath S., Robertson S., Hinkley C. — Continuous emotional support during labor in a US hospital. *JAMA*, 1991, *265*, 2197-2201.

[4] Association DONA international. www.dona.org

[5] Association des Accompagnantes à la naissance (ALNA). www.alna.fr

[6] Association Doulas de France. www.doulas.info

[7] Association des Accompagnantes périnatales (A.Strada). www.astrada.fr

[8] École Mère et Monde. www.mereetmonde.com

[9] Institut de formation Doulas de France. www.formationdoulas.fr/programme.php

[10] Institut en Altérité Maternelle Appliquée (AMA). www.institutama.net

[11] Centre de formation des Accompagnantes Périnatales (CeFAP). www.cefap-france.com

[12] Paramanadoula. www.paramanadoula.com

[13] Nurturing birth. www.nurturingbirth.co.uk/

[14] École Ballon Forme. www.ballonforme.com

[15] Panier G. — L'émergence des doulas. Les raisons invoquées par les parents. Mémoire de sage-femme. Université François Rabelais de Tours. UFR de médecine. 2007.

[16] Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires (Miviludes). Rapport au Premier Ministre 2006. www.miviludes.gouv.fr

[17] Haute Autorité de Santé. Recommandations professionnelles. Préparation à la naissance et à la parentalité (PNP). Novembre 2005.

[18] Haute Autorité de Santé. Recommandations professionnelles. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiées. Mai 2007.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 10 juin 2008, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1253-1259, séance du 1er juillet 2008

RAPPORT 08-05

*Au nom d'un groupe de travail****

Nanosciences et médecine

MOTS-CLÉS : NANOTECHNOLOGIE. ÉVALUATION DU RISQUES. LÉGISLATION MÉDICALE. SERVICE MÉDECINE TRAVAIL.

Nanoscience and medicine

KEY-WORDS (Index medicus) : NANOTECHNOLOGY. HEALTH. RISK ASSESSMENT. MEDICAL LEGISLATION.

Claude-Henri CHOUARD *, Emmanuel-Alain CABANIS*,
Jacques CHAMBRON**, Edwin MILGROM**

RÉSUMÉ

L'Académie nationale de médecine a constitué un groupe de travail chargé d'apprécier le retentissement des applications des nanosciences sur la santé de

---

* Membre de l'Académie nationale de médecine
** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

*** Les membres du Groupe de travail sont issus des Commissions permanentes de l'Académie I (Biologie) et XX (Technologies Bio-Médicales). Ils se sont réunis soit en formation restreinte, soit en formation large. **Formation large :** Monique ADOLPHE, Raymond ARDAILLOU, André AURENGO, Jean-François BACH, Jacques BATTIN, Étienne-Émile BAULIEU, Jacques BAZEX, Michel BOUREL, Emmanuel CABANIS, Jean-Pierre CAZENAVE, Jacques CHAMBRON, Jean-Louis CHAUSSAIN, Claude-Henri CHOUARD, Michel COGNAT, Anne DEJEAN-ASSEMAT, Jehan-François DESJEUX, Claude DREUX, François DUBOIS, Jean-Louis DUFIER, Danièle EVAIN-BRION, Jean FIET, Gérard FRIEDLANDER, Francis GALIBERT, Michel GERMAIN, Jean-Jacques HAUW, Philippe JEANTEUR, Pierre JOUANNET, Henri LACCOURREYE, Bernard LAUNOIS, Jean-Yves LE GALL, Yves LOGEAIS, Aline MARCELLI, Edwin MILGROM, René MORNEX, Jean NATALI, Christian NEZELOF, Bernard PESSAC, Jacques PHILIPPON, Jean-Daniel PICARD, Odile RETHORÉ, Henri ROCHEFORT, Jacques ROUESSE, Jean-Paul ROUSSEAU, Jean-Daniel SRAER, Claude SUREAU, Colette TARANGER-CHARPIN, Claude VIGNERON. Jean-Didier VINCENT. **Formation restreinte :** Monique ADOLPHE, Raymond ARDAILLOU, Jacques-André BAZEX, Emanuel CABANIS, Jacques CHAMBRON, Claude-Henri CHOUARD, Francis GALIBERT, Jean-Yves LE GALL, Yves LOGEAIS, Aline MARCELLI, Edwin MILGROM, Henri ROCHEFORT, Jacques ROUESSE, Claude SUREAU, Jean-Didier VINCENT. **Responsable animateur** : Claude-Henri CHOUARD.

l'homme, parce que ces techniques nouvelles constituent un atout majeur pour la médecine, mais aussi parce que, comme toute invention humaine, les nanotechnologies présentent un revers : celui de leurs risques potentiels. Ses observations sont les suivantes : — Les progrès thérapeutiques apportés par les nanotechnologies sont considérables : — En plus des nano-objets spécialement construits pour une utilisation médicale, l'accroissement de la rapidité des processeurs et des capacités de mémoires informatiques octroyées par les nanotechnologies, a entraîné, comme en bien d'autres domaines, une série impressionnante de progrès médicaux dans les domaines de l'imagerie, de la stimulation physiologique implantée, de la télémédecine, etc. — Les nanobiopuces commencent à rendre possible un diagnostic fondé sur l'analyse rapide, fiable, ultrasensible et peu onéreuse d'un large ensemble de marqueurs moléculaires permettent dans quelques cas une véritable médecine personnalisée, tenant bien mieux compte des particularités de chaque patient. Ce diagnostic biologique individuel guide, dans certaines affections, des traitements hautement spécifiques, tenant compte des particularités propres à chaque individu. Le transfert ciblé des médicaments par un « cargo » nanométrique qui délivre la substance active uniquement aux cellules pathologiques, entraîne déjà, notamment en cancérologie, une diminution des doses prescrites, une baisse de la toxicité et une meilleure tolérance thérapeutique. — Grâce aux nanotechnologies, très prochainement, le traitement des handicaps va être transformé par les mises au point actuellement en cours de bio-senseurs implantés, d'interfaces prothétiques homme-machine, et par l'amélioration de la solidité et surtout de la tolérance des matériaux de reconstruction prothétiques implantés. — Cependant, comme pour tout progrès nouveau, les applications, notamment futures, de ces techniques comportent la possibilité de risques encore mal identifiés, auxquels pourraient être soumis l'environnement, et surtout les personnels qui fabriquent ou utilisent les nano-objets. Le développement des nanotechnologies s'est fait progressivement et sans accident majeur pendant ces vingt dernières années, et ceci pour plusieurs raisons : — On en prévient aujourd'hui les risques les plus vraisemblables, en raison de l'expérience acquise d'une part en matière de pollution atmosphérique, et d'autre part à propos de l'amiante. De plus, la fabrication des nanomatériaux implique en elle-même, pour éviter toute nano-souillure, l'emploi presque généralisé de salles blanches. — C'est pourquoi la manipulation des nanomatériaux par leurs constructeurs et leurs utilisateurs expose normalement ceux-ci à des doses particulièrement faibles. — Comme pour toutes les substances, la toxicité des nanomatériaux dépend en grande partie de leurs concentrations. — Quant à l'administration à l'homme de nano-objets, elle est soumise à la contraignante réglementation de la mise sur le marché des médicaments et des matériaux implantés, impliquant des essais expérimentaux et cliniques approfondis. Cependant, la mission de la Médecine du Travail est rendue difficile par l'absence de réglementation spécifique aux nanotechnologies. Cette carence est due au fait que, contrairement à ce dont on dispose en matière de nanoparticules de la pollution environnementale, il n'existe pas encore pour les nano-objets de système de détection fiable et robuste, capable de les déceler en fonction de leurs multiples propriétés issues de leur taille nanométrique. A leur propos, une métrologie entièrement nouvelle, robuste et fiable, est presqu'entièrement à inventer. Cette carence est à rapprocher du fait qu'il s'agit d'objets dont les propriétés sont tellement variées, que l'ordre des priorités des recherches de toxicologie nécessaires est difficile à définir ; c'est pourquoi, jusqu'à maintenant celles-ci ont porté sur les produits a priori les plus suspects. Il faut noter par ailleurs que la directive RICH, dont relèverait une telle réglementation au niveau européen, vient seulement en mai

2008 d'inscrire les nanotubes de carbone dans la liste des produits relevant de ses obligations. L'Académie en conclut qu'il faut rapidement combler ces lacunes, afin d'éviter deux éventualités contradictoires : voir apparaître un jour un effet adverse imprévu et grave Amener, par précaution administrative, les autorités responsables à imposer un moratoire contraignant à la poursuite du développement de ces applications des nanosciences. La France ne peut se permettre de prendre dans ce domaine un retard dont les conséquences économiques et sociales seraient désastreuses (recherche fondamentale, brevets, emplois, etc.). Mais en attendant, il est urgent d'organiser la mise en place d'une veille sanitaire adéquate.

SUMMARY

The French National Academy of Medicine created a task force to examine the human health implications of nanotechnologies. These innovations hold major promises for medicine but, like all human inventions, they also carry potential risks. The task force reached the following conclusions : — Nanotechnology has already engendered considerable therapeutic progress : — In addition to nanoscale devices specifically designed for medical use, the associated increase in computer processing speed and memory capacity has, as in many other fields, led to an impressive series of medical advances in areas such as imaging technology, implanted physiological stimulation and telemedecine. — Nanobiochips are starting to provide rapid, reliable, ultrasensitive and inexpensive diagnostic tests for many molecular markers, sometimes allowing individually tailored medicine that takes account of each patient's particular characteristics. Highly specific and individually tailored treatments are now available for certain disorders. Targeted drug delivery by nanometric " cargo vessels " that deliver the active drug substance solely to pathological cells, is already leading to the use of lower drug doses, especially in oncology, with less toxicity and better tolerability. — Very soon the treatment of disabilities will be transformed by the development of implanted biosensors, prosthetic human-machine interfaces, and more solid and well-tolerated implanted prosthetic reconstructive materials. — However, as with all technological advances, nanotechnology, and especially its future applications, carries potential risks for the environment, and especially for individuals involved in the manufacture or use of nanoscale devices. Nanotechnology has developed gradually and with no major incidents over the last twenty years, for several reasons : — The most obvious risks can be avoided, based on our experience with air pollution and asbestos. Moreover, the manufacture of nanomaterials requires the near-systematic use of cleanrooms in order to avoid nanocontamination. — This is why manufacturers and users of nanomaterials are normally exposed to very low doses. — As with all substances, the toxicity of nanomaterials depends largely on their concentration. — Human administration of nanoscale devices is subject to the strict marketing regulations applying to all drugs and implanted materials, necessitating extensive testing in the laboratory and in the clinical setting. However, occupational medicine is hindered by the lack of regulations specifically covering nanotechnology. This is because, contrary to environmental nanoscale pollution, there is no way of reliably detecting nanoscale objects based on the properties resulting from their nanometric size. An entirely new, robust and reliable metrology remains to be developed, virtually from scratch. Indeed, these devices have such varied properties that it is difficult to single out a small number for toxicological research ; as a result, toxicologists have so far

focused on products that are, in principle, the most risky. Furthermore, the European Union's REACH directive, which would cover this issue, only registered carbon nanotubes on its list of products in May 2008. The Academy considers that these gaps must rapidly be filled in order to avoid two contradictory possibilities. The first is a serious and unforeseen adverse effect that would oblige the authorities to declare a precautionary moratorium on nanotechnology as a whole. France cannot afford to fall behind in this area, as the social and economic consequences would be disastrous (for fundamental research, patents, jobs, etc.). In the meantime, there is an urgent need for an appropriate health surveillance program.

CONCLUSION

Les nanotechnologies, dont les produits sont déjà largement présents dans notre univers quotidien, sont responsables de nombreux progrès en médecine. Dans les années à venir, elles sont prometteuses d'améliorations encore plus considérables ou insoupçonnées. Il faut soutenir et encourager le développement des recherches qu'elles impliquent, car l'avenir passe par leur contrôle, et par leur maîtrise.

Cependant, comme pour tout progrès nouveau, leur mise en œuvre et leurs applications, notamment futures, comportent la possibilité de risques encore mal identifiés. La multiplicité de ces propriétés nouvelles des nano-objets, et la difficulté de les mesurer de manière simple, rapide et fiable, sont en partie responsables de cette incertitude. En raison de l'expérience du siècle dernier, toutes les précautions logiquement imaginables ont été prises d'emblée pour éviter tout danger, et de multiples travaux scientifiques sont développés pour bien connaître les modes d'action intimes de ces objets nanométriques. Mais, si l'éventualité de risques encore inconnus pour la santé de l'homme ne peut être exclue, elle ne peut être maîtrisée que par une recherche fondamentale adaptée à ces incertitudes, et par une réglementation rigoureuse reflétant l'état des connaissances.

Ces métrologies nouvelles doivent être inventées. Elles sont indispensables pour établir les seuils de toxicité de chaque produit, et pour définir en matière de médecine du travail la réglementation la plus sûre et la mieux adaptée à chaque cas.

Il faut rapidement combler ces lacunes pour éviter deux éventualités contradictoires :

— Voir apparaître un jour un effet adverse imprévu et grave.
— Amener, par précaution administrative, les autorités responsables à imposer un moratoire contraignant à la poursuite du développement de ces applications des nanosciences. La France ne peut se permettre de prendre dans ce domaine un retard dont les conséquences seraient désastreuses (recherche fondamentale, brevets, emplois, etc.).

En attendant, il est urgent, en France dès maintenant, d'organiser la mise en place d'une **veille sanitaire** adéquate, dans laquelle la Médecine du Travail aura toute sa place.

RECOMMANDATIONS

C'est pourquoi l'Académie nationale de médecine recommande que :

— les programmes de recherches fondamentales sur les actions biologiques des nano-objets soient d'urgence amplifiés, mais que des projets prioritaires puissent être pragmatiquement décidés en fonction de l'apparition éventuelle de constatations inquiétantes pour la santé publique.

— la directive européenne R.E.A.C.H. soit adaptée d'urgence aux installations industrielles concernées par les nanoparticules et les nanotechnologies, et qu'en attendant, au moins en France, la Médecine du Travail obtienne dans ce domaine des textes et des moyens lui permettant de remplir sa mission. Cette réglementation particulière devra être très régulièrement révisée, pour tenir compte de l'actualisation des connaissances sur ces substances.

— les résultats obtenus par les médecins du travail en charge de l'application de cette réglementation soient centralisés, et que sans attendre soit instaurée une veille sanitaire renforcée propre aux nano particules non biodégradables, notamment les nanotubes de carbone.

— soient mises au point très rapidement les métrologies multiples adaptées à chaque produit issu des nanotechnologies, et que, en attendant, le choix des études de toxicité se fasse en tenant compte des observations des médecins du travail.

— lors de l'autorisation de la mise sur le marché d'un nanomédicament, un principe actif déjà autorisé soit considéré comme un médicament entièrement nouveau, susceptible d'une toxicité différente, s'il est porté par un « cargo » différent.

— si des complications sanitaires, actuellement peu probables, devaient malgré tout survenir, le public en soit informé par la communauté médicale, quelles que soient les considérations économiques ou politiques. La confiance de la population en dépend.

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

Francine Béhar-Cohen — « ***Barrières, œil et nanoparticules »*** — INSERM U598-15, rue de l'École de Médecine — 75006 Paris ; Alim-Louis Benabib — « ***Les Nanotechnologies en Neurosciences médicales : mode, danger ou tournant fantastique ? »*** — Académie des Sciences, 23 bis, avenue de Leygala — 38240 Meylan ; Daniel Bernard — ***« Toxicologie, réglementation, procédés industriels et protections des travailleurs »*** — Directeur

Scientifique ARKEMA France-4-8, cours Michelet — La défense 10-92091 Paris la Défense ; Jorge Boczkowski — ***« Effets des nanoparticules dur la santé*** » — INSERM U700 — Faculté X. Bichat — BP 416-75870 Paris Cedex 18 ; Patrick Brochard — ***« Nano-technologie et médecine du travail*** » — Sce de médecine du travail et de pathologie professionnelle — CHU Bordeaux — Hôpital Pellegrin — 1, place Amélie Raba-Léon — 33076 Bordeaux Cedex ; Jean Chabbal — ***« Application des nanotechnologies à la médecine*** » — (*Conférence réalisée au cours d'un déplacement le 3 avril 2008 du Groupe de Travail au CEA de Grenoble, suivie d'une visite des laboratoires de recherche et de fabrication de MINATEC*) — Chef du département microtechnologie pour la biologie et la santé au CEA-LETI-MINATEC ; Corinne Chanéac — « ***Étude toxicologique des nano-particules*** » — Chimie de la Matière Condensée de Paris — T54, 5e étage — Université Pierre et Marie Curie — 4, place Jussieu — 75252 Paris Cédex 05 ; Pierre-Olivier Couraud — « ***Barrières hémato-encéphaliques et nano-monde*** » — Directeur de Recherches INSERM — Co-Directeur, Institut Cochin — 22, rue Méchain — 75014 Paris ; Patrick Couvreur — « ***Nanomédicaments*** » — Directeur UMR CNRS 8612 « Physico-chimie, Pharmacotechnie et Biopharmacie » — Faculté de Pharmacie, Université Paris Sud — 5, rue Jean-Baptiste Clément — 92296 Chatenay-Malabry Cedex ; Maxime Dahan — « ***Nano-matériaux et biologie : lorsque des nanocristaux permettent d'explorer le vivant à l'échelle moléculaire*** » — Département de Physique de l'École Normale Supérieure — 24, rue Lhomond — 75005 Paris ; Pierre Feillet — « ***Applications présentes et potentielles des nanotechnologies à la chaîne alimentaire*** » — 2 bis, rue du Colonel Marchand-34090 Montpellier ; Patrice Gaillard — « ***Toxicologie, réglementation, procédés industriels et protections des travailleurs*** » — Directeur du projet NanoTubes de Carbone — Arkema France — Groupement de Recherche de Lacq — BP 34-64170 Lacq ; Francis Quinn — « ***Barrières cutanéomuqueuses et Nanoparticules*** » — Responsable des relations extérieures-DMMP — L'OREAL — River Plaza — 25-29, quai Aulagnier — 92600 Asnières ; Professeur Bertrand Rihn — « ***Nanotechnologies : nanotoxicologie et nanorisques*** » — CIP, Faculté de Pharmacie — Université Henri Poincaré, Nancy 1-5, rue Albert Lebrun — BP 80403-54001 Nancy Cédex ; Christophe Vieu — « ***NanoMédecine : l'apport des nanotechnologies à la médecine, état de l'art et perspectives*** » — LAAS CNRS — 7, avenue du Colonel Roche — 31077 Toulouse Cedex 4.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Nanosciences, nanotechnologies. Académie des Sciences, Académie des technologies : Rapport sur la science et la technologie n° 18. Editions Techn. et Doc. Paris 2004.

[2] Lahmani M., Boisseau P., C., Houdy P. — Les Nanosciences : 3. Nanobiotechnologies et nanobiologie. Editions Belin, Paris 2007, 1150 p.

[3] Zerhouni E.A. — Transformer la médecine et la santé par la découverte. Les grandes orientations en recherche biomédicale. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2007, *191*, 8, séance du 13.11.2007 (sous presse).

[4] Couvreur P., Vauthier C. — Nanotechnology : intelligent design to treat complex diseases. *Pharm. Res.*, 2006, *23* : 1417-1450.

[5] Converging Technologies-Nanotechnology, Biotechnology, Information Technology and Cognitive Science : in : http://www.wtec.org/ConvergingTechnologies/

[6] Vincent J.D. — Un monde parfait. 2050. *Revue de la Fondation pour l'Innovation Politique*, N° *3*, janvier 2007, 2-9. contact@fondapol.org

[7] POLAND C.A., DUFFIN R., Ian KINKICH, MAYNARD A., WALLACE W.A., SEATON A., Stone V., BROWN S., MACNEE W. & DONALDSON K. — Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. Nature Nanotechnology : Published online : 20 May 2008 doi : 10.1038/nnano.2008.111

[8] CABANIS E.A., LE GALL J.Y., ARDAILLOU R. — Identification des personnes par des analyses biométriques et génétiques. Rapport adopté par l'Académie nationale de médecine le 20 novembre 2007 *in* www.academie-medecine.fr

Ce rapport, dans son intégralité, peut être consulté sur le site : www.academie-medecine.fr

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 1er juillet 2008, a adopté le texte de ce rapport (vingt-trois abstentions).

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1261-1276, séance du 1er juillet 2008

RAPPORT 08-06

Au nom d'un groupe de travail mixte Académie nationale de médecine — Académie nationale de pharmacie

L'avenir de la biologie médicale en France

MOTS-CLÉS : BIOLOGIE. BIOLOGIE MÉDICALE. ENSEIGNEMENT SPÉCIALISÉ EN MÉDECINE. EMPLOI. CONTRÔLE QUALITÉ. RECHERCHE BIOMÉDICALE.

The future of the Medical Biology in France

KEY-WORDS : BIOLOGY. LABORATORY MEDICINE. EDUCATION, MEDICAL, GRADUATE. EMPLOYMENT. QUALITY CONTROL. BIOMEDICAL RESEARCH.

Claude DREUX *

RÉSUMÉ

L'exercice de la biologie médicale en France va être profondément modifié, à la demande du Ministère chargé de la Santé. En dehors des problèmes d'économie de la santé, avec la recherche du meilleur rapport coût/efficacité, les exigences émanant de la Commission européenne inquiètent vraiment les « biologistes médicaux » et remettent en cause les fondements de l'ensemble de l'exercice médical dans notre pays. Les Académies nationales de médecine et de pharmacie, après avoir effectué un « état des lieux » sur le métier de biologiste, sa formation, son exercice professionnel, ont rappelé les points forts de la biologie médicale en France, largement reconnus en Europe. À la suite de cette analyse, l'Académie nationale de médecine et l'Académie nationale de pharmacie formulent les recommandations suivantes : — La formation des biologistes : — Augmenter le numerus clausus en médecine et en pharmacie, ainsi que le total des postes du DES de biologie médicale en s'efforçant de rétablir un équilibre entre médecins et pharmaciens ; — revoir l'organisation et les formations proposées au cours du DES de biologie médicale ; — organiser la formation continue obligatoire des biologistes dans les meilleurs délais. — Le statut du biologiste médical : Il est indispensable d'assurer l'indépendance professionnelle des biologistes. Un regroupement des laboratoires est souhaitable aux plans économique et technique, mais il ne doit pas

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Constitué de : *Académie nationale de pharmacie* : G. DURAND, J.G. GOBERT, J.J. GUILLOSSON, Y. LE CŒUR, F. TRIVIN. *Académie nationale de médecine* : R. ARDAILLOU, L. DOUAY, J.Y. LE GALL, J.P. NICOLAS. *Membre des deux Académies* : C. DREUX (président). *Invités* : A. MARCELLI (Ordre national des médecins), A. DEL CORSO (Ordre national des pharmaciens).

donner lieu à la création de sociétés dans lesquelles la majorité des capitaux, et des droits de vote, seraient détenus par des non-biologistes. — L'exercice de la biologie médicale : — Réaffirmer la nécessité pour le biologiste d'être responsable, dans l'intérêt du patient, des trois phases indissociables de l'acte de biologie médicale (pré-analytique, analytique, post-analytique) ; — conserver dans tous les laboratoires regroupés une activité de biologie de proximité pour répondre notamment aux besoins d'urgence ; — favoriser les rapprochements entre structures hospitalières et libérales. — L'assurance qualité : Aller progressivement vers le processus d'accréditation en créant un référentiel qualité professionnel. — Le développement des recherches fondamentales et appliquées en collaboration avec les cliniciens. La mise en place de nouveaux examens doit être financée, chaque fois que possible, par la suppression d'examens obsolètes. — L'implication des biologistes médicaux dans les actions de Santé publique : — Campagnes de dépistage, activités de prévention et de soins, etc... doivent impliquer les biologistes au sein de collectifs ou de réseaux pluridisciplinaires locaux. Une réforme de la biologie médicale est en cours au niveau du Ministère chargé de la Santé. Les Académies nationales de médecine et de pharmacie souhaitent vivement que leurs avis soient demandés en ce qui concerne les textes législatifs et réglementaires en cours de rédaction.

SUMMARY

The practice of the Medical Biology (laboratory medicine) will be significantly modified as a request of the Ministry of Health. Beyond the current health economics trend searching for cost efficiency, the European Commission's requirements worry the " Medical Biologists " and threaten the basis of the medical practice in our country. After an analysis of the current status of the Biologist's education and practice, the National Academies of Medicine and Pharmacy reminded the strengths of the Medical Biology in France, which are widely recognized in Europe. Based on this analysis, the National Academies of Medicine and Pharmacy present the following recommendations : I- Biologist's Training : — To increase the numerus clausus in Medicine and Pharmacy, as well as the total number of post-graduate education positions in Medical Biology seeking to restore the equilibrium between doctors and pharmacists ; — To review the organization and the cursus of the post-graduate training in Medical Biology ; — To organize as soon as possible the obligatory continuous education for Biologists. II- Current status of the Medical Biologist : The Biologists' professional independence must be ensured. From the economic and technical points of view, the merging of laboratories is desirable, but the creation of companies where capital and voting rights are hold by non-Biologists must be avoided ; III- The practice of the Medical Biology : — To reassert the necessity for the Biologist of being responsible, in the patient's interest, for the three inseparable phases of the Medical Biology practice (pre analytical, analytical, post-analytical) ; — To keep in all the merged laboratories a " nearby biology activity " intended to mainly support emergencies ; — To narrow the link between hospital and alternate care structures. IV- Quality Assurance : To keep progressively going towards the accreditations process by the creation of a professional quality frame. V — Development of Basic and Applied Research, in collaboration with clinicians : The adoption of new tests must be financed, as often as possible, by the withdrawal of outdated tests. VI- Medical Biologists' actions in Public Health : — Screening campaigns, prevention and treatment activities, etc... must include

Biologists as part of multi-disciplinary teams. The Ministry of Health is actually carrying out the reform of the Medical Biology. The National Academies of Medicine and Pharmacy would hike to get their advices requested, regarding the legal texts current being written.

La biologie médicale est une discipline clef de la médecine moderne qui regroupe des spécialités en pleine évolution et valorise le progrès des connaissances et des techniques en sciences de la santé, au bénéfice du patient**.** Ses avancées permettent souvent le diagnostic précoce d'une maladie, mais aussi son pronostic, son suivi thérapeutique et même la prédiction de sa réponse à la thérapeutique. Elles sont un outil majeur des actions de prévention et de Santé publique.

Beaucoup d'espoirs des « biologistes médicaux » sont en train de se réaliser : la biologie moléculaire du gène a pris un essor considérable, ouvrant la voie à la médecine prédictive sur des bases biologiques, ainsi qu'à la pharmacogénomique pour une prise en charge personnalisée des traitements pharmacologiques. Toutes les recherches fondamentales et appliquées dans ces domaines suscitent des innovations qui ne sont plus du domaine de la science-fiction.

Plus les progrès de la biologie s'intègrent dans la pratique, moins il est possible de faire de la médecine sans biologie, laquelle prend une place essentielle, avec l'imagerie, dans la décision médicale. En aidant au diagnostic pertinent et rapide, la biologie médicale permet de diminuer sensiblement les dépenses de santé. Elle contribue activement à la réduction de la durée de séjour hospitalier du patient, à la performance médico-socio-économique des soins de ville.

L'examen de biologie médicale est un acte médical qui comprend le prélèvement d'un échantillon biologique chez l'être humain, son analyse et le rendu du résultat interprété en fonction des données cliniques et thérapeutiques.

LES COMPÉTENCES ET LE MÉTIER DE BIOLOGISTE

L'exercice de la profession de biologiste a beaucoup évolué ces trente dernières années.

— Outre ses responsabilités techniques et analytiques, le biologiste assure dorénavant la mission essentielle de consultant *ès-biologie* au sein des filières et des réseaux de santé, en matière de diagnostic, de suivi médical et de prévention des différents défis de santé publique. Il participe à l'élaboration des référentiels d'aide à la prescription.

— Le biologiste a une obligation de bonnes pratiques dans l'exercice de sa profession. Il engage sa responsabilité en signant le compte-rendu d'analyses.

— Le biologiste est l'interlocuteur du médecin prescripteur : il valorise et optimise avec lui l'interprétation des investigations biologiques. Dans l'intérêt du patient et pour l'efficacité de la qualité des soins, il guide tout complément d'investigation. Il conseille, dans le cadre du dialogue bioclinique, le biomarqueur le plus sensible et le plus spécifique pour une investigation efficace de la pathologie concernée, selon les référentiels et les consensus d'aide à la prescription.
— Le biologiste est un professionnel de santé qui échange et dialogue au quotidien avec le patient et/ou les associations de patients, pour les questions relatives à leur bilan biologique et à leur pathologie.
— Le biologiste est le partenaire au quotidien des recherches épidémiologiques et des défis de santé publique. Son rôle apparaît incontournable dans la prise en charge des grandes pathologies telles que celles recensées dans les plans santé.

Il faut préciser cependant que l'augmentation de l'activité de la biologie médicale est liée non seulement à l'évolution scientifique mais aussi aux modifications des pratiques médicales.

FORMATION DES BIOLOGISTES

Depuis 1991 l'exercice de la biologie médicale est accessible aux internes en médecine et en pharmacie titulaires du Diplôme d'Études Spécialisées de Biologie Médicale (DES-BM). Le nombre de candidats admis dans cette filière est régulé par un *numerus clausus*. Par dérogation, conformément au décret du 23 janvier 2003, et sur présentation d'un dossier, les vétérinaires sont admis à s'inscrire au DES-BM.

Il faut remarquer notamment qu'il y a une baisse injustifiée des postes de DES à l'Internat en médecine. En effet, cette formation reste très attractive dans le choix des spécialités et ne peut être accessible à tous les candidats qui souhaitent l'entreprendre.

Ce déficit a également des conséquences préoccupantes sur la formation des Hospitalo-Universitaires des disciplines biologiques enseignées dans les UFR de médecine.

De plus, il existe une complémentarité qui mérite d'être préservée entre biologistes médecins et pharmaciens.

Le DES-BM est obtenu après huit semestres de stage hospitalier et la soutenance d'un mémoire valant diplôme d'état de Docteur en médecine ou en pharmacie. Depuis 2003 deux niveaux de formation sont individualisés.

— Le niveau 1 de quatre semestres, avec obligation de stage en bactériologie-virologie, biochimie, hématologie et immunologie ou parasitologie-myco-

logie. Les enseignements sont dispensés au sein de laboratoires hospitaliers agréés et, à l'issue du semestre, le chef de service valide le stage. Après validation de ces quatre stages obligatoires, l'Interne établit un parcours professionnel en relation avec un tuteur et selon les objectifs professionnels qu'il a définis.

— Le niveau 2 offre alors l'alternative suivante :

- soit une orientation vers une biologie polyvalente, en suivant une formation dans les autres spécialités non abordées au cours du niveau 1, puis en complétant savoir-faire et compétence dans une des spécialités déjà étudiées. Elle est suivie surtout par les Internes se destinant à l'exercice libéral en Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale (LABM).
- soit une orientation vers une spécialité, surtout suivie par les Internes se destinant à l'exercice en biologie hospitalière.

Certains biologistes pensent que ces orientations sont trop précoces et proposent de les repousser à la fin de la 3ème année d'Internat.

Après validation des huit semestres et la soutenance d'un mémoire, et quelle que soit l'orientation choisie, l'Interne devient titulaire du DES-BM.

Il peut alors accéder au concours de Praticien hospitalier pour exercer en biologie médicale hospitalière ou pratiquer dans un LABM comme directeur ou directeur-adjoint.

Les avancées extrêmement rapides et fécondes dans les investigations biologiques et les modifications structurelles apportées dans l'exercice lui-même, tant dans le secteur libéral que dans les établissements publics, ont conduit les enseignants à mettre en place cette formation progressive et approfondie des Internes. Elle est constamment mise à jour par l'obligation conventionnelle de formation continue largement suivie par les biologistes. (voir plus loin)

EXERCICE MÉDICAL DE LA BIOLOGIE

La biologie médicale française présente dans le contexte européen de nombreuses spécificités.

Son fonctionnement repose en Janvier 2007 sur 5 840 laboratoires enregistrés par les Tutelles, dont :

— 4 234 Laboratoires d'Analyses de Biologie Médicale libéraux (LABM) très majoritairement polyvalents, parfois encore de petite taille, 30 % fonctionnant sous forme d'entreprises individuelles ;

— 1 300 laboratoires hospitaliers environ ;

— 167 laboratoires des Établissements Français du Sang.

Le nombre des biologistes en France s'élève, tous modes d'exercices confondus, à environ 10 700 spécialistes. Il y a donc en moyenne 1,8 biologistes par laboratoire de biologie médicale.

Les pharmaciens biologistes sont inscrits à la section G de l'Ordre des pharmaciens (à la section E pour les pharmaciens biologistes des DOM-TOM). Les médecins biologistes sont inscrits auprès de l'Ordre départemental des médecins de leur lieu d'installation.

Comme le dispose le Code de la Santé Publique (CSP), aucun acte de biologie ne peut être pratiqué en dehors d'un laboratoire de biologie médicale, ce qui pose le problème de la biologie délocalisée. (voir plus loin)

La biologie libérale s'organise autour des directeurs et des directeurs-adjoints de LABM (dont le statut et l'exercice ont été définis dans le cadre de la loi 75-626 du 11 juillet 1975) ainsi que des techniciens de laboratoires.

La biologie hospitalière s'exerce dans des laboratoires de biologie médicale souvent spécialisés et s'organise autour d'équipes formées de Professeurs des Universités — Praticiens Hospitaliers (PU-PH), Maîtres de Conférences des Universités — Praticiens Hospitaliers (MCU-PH), Praticiens Hospitaliers (PH), Praticiens Attachés, Assistants et des Techniciens de laboratoires.

Environ 36 % des analyses de biologie médicale sont réalisées à l'hôpital alors que 64 % le sont dans le secteur libéral.

L'analyse de la répartition géographique des laboratoires montre que l'Île-de-France et les départements du Sud de la France ont les densités les plus élevées, la Mayenne et la Meuse les densités les plus faibles. Au niveau national, on compte en moyenne 65 laboratoires par million d'habitants, « densité biologique » la plus élevée d'Europe. La notion de laboratoire de proximité n'existe que dans les seuls pays de culture latine, mais pas en Europe du Nord.

Outre le statut du directeur ou du directeur-adjoint, la loi de 1975 définit le cadre juridique des laboratoires. L'article L6212-2 du Code de Santé publique dispose qu'un laboratoire est exploité soit par un directeur de laboratoire exerçant à titre personnel, soit par l'une des organisations ou sociétés de droit privé prévues à l'article L6212-1 du CSP (mutualité, PSPH, SEL, SARL...). Quelle que soit la forme d'exploitation du laboratoire, les principes déontologiques doivent être respectés, notamment ceux visant à garantir l'indépendance professionnelle des biologistes dans l'exercice de leur profession et ceux leur permettant d'assurer auprès de leurs patients un ensemble de services de Santé publique.

POINTS FORTS DU SYSTÈME ACTUEL

La valeur ajoutée et la qualité du système français, reconnues par tous, que l'on retrouve dans les pays de l'Europe de culture latine, sont liées à son organisation : un secteur libéral et un secteur hospitalier.

Dans le secteur libéral, il y a :

- un exercice spécifique de la biologie médicale ;
- une biologie de proximité avec facilité d'accès aux soins dans le respect du libre choix du patient. Cette biologie de proximité répond efficacement aux besoins d'**urgence**, notamment lorsque l'hôpital est éloigné du domicile du patient ;
- un exercice en toute indépendance professionnelle vis-à-vis des autres professions de santé et des investisseurs externes.

Tous ces critères sont autant de spécificités qui expliquent la valeur ajoutée et la qualité des services rendus aux patients et à la Santé publique.

Il s'y associe un **réseau de laboratoires hospitaliers** présentant dans ses objectifs de Santé publique de nombreux critères caractérisant le secteur libéral.

Ces deux secteurs devraient travailler en synergie.

L'exercice de la biologie médicale implique la **maîtrise par le biologiste des trois phases de l'analyse** :

- **la phase pré-analytique**, qui vise à définir les conditions de prélèvement et à préserver l'intégrité qualitative et quantitative du composé analysé, concerne les domaines qui traitent du prélèvement, de l'éventuelle transmission et des conditions de transport des échantillons biologiques. Il est indéniable que la qualité des analyses médicales est indissociable de la qualité de la préparation et de l'acheminement des échantillons biologiques lorsque cette étape est nécessaire ;
- **la phase analytique**, c'est-à-dire la réalisation de l'examen proprement dit, impliquant le respect des procédures d'analyse, en veillant à la cohérence de la spécificité et de la sensibilité de la méthode avec le cas à analyser, et au respect du contrôle de qualité et de la validation analytique ;
- **la phase post-analytique** avec, notamment, la validation biologique du dossier du patient, la signature du compte rendu du bilan biologique et les échanges entre le biologiste, son patient et son médecin traitant. Ces caractéristiques mettent en question le développement de la **biologie délocalisée**. En effet, bien que sous la responsabilité du biologiste, celui-ci n'a aucun contrôle effectif de la qualité de la phase pré-analytique. Cette

pratique ne saurait être encouragée, elle doit être strictement limitée à des situations d'urgence et rigoureusement encadrée.

L'exercice de la biologie en France, la prise en compte de tous les stades de l'analyse, l'inscription des biologistes dans une démarche de qualité globale, leur rôle dans les dispositifs de veille et d'alerte sanitaire, leur engagement en matière de Santé publique et d'éducation à la santé sont autant d'apports au système de soins.

Les biologistes français, par leur formation et leurs compétences, revendiquent la maîtrise de ces trois phases. La responsabilité professionnelle des biologistes y est **d'ailleurs engagée**.

Le mode d'organisation de la biologie permet de répondre aux besoins de proximité des malades et de leur assurer un service immédiat.

Le patient a besoin, quand les analyses de biologie médicale lui sont prescrites :

- que le prélèvement soit fait dans de bonnes conditions avec un minimum de contraintes, c'est-à-dire un minimum de temps de déplacement, en sachant, par ailleurs, que certains échantillons doivent être traités dans les délais les plus brefs ;
- que son biologiste, le cas échéant, puisse lui commenter personnellement ses résultats d'analyse, répondre à ses questions et le renseigner sur les incidences éventuelles de ses résultats, avant de consulter le médecin prescripteur, ce qui l'amène également à s'impliquer dans le rôle d'accompagnateur social, notamment lorsqu'il s'agit de populations défavorisées ;
- que les résultats soient rendus dans des délais courts et dans le respect des règles déontologiques.

Quant au prescripteur, il doit pouvoir consulter le biologiste ayant signé le compte rendu d'analyse, pour préciser l'incidence des conditions de prélèvement d'un examen, interpréter les résultats de l'analyse, choisir une stratégie diagnostique et thérapeutique adaptée à chaque patient.

Pour le patient, comme pour le prescripteur, en cas d'urgence, il faut que le prélèvement et l'analyse d'un certain nombre de paramètres indispensables restent possibles sans délai, ce qui implique une **permanence de service**.

L'assurance-qualité dans le système français, initiée dès 1970 par la Société Française de Biologie Clinique, fait l'objet d'un cadre juridique, d'une organisation de formation et de normes internationales qui constituent un cadre cohérent, sans équivalent parmi les autres professions de santé.

Depuis 1978, les biologistes sont obligatoirement soumis au Contrôle de Qualité National (CQN), indispensable pour permettre à un laboratoire d'évaluer sa technique et aux Tutelles de s'assurer de la fiabilité et de la transféra-

bilité des résultats obtenus dans des laboratoires agréés. En outre, leur exercice est encadré, depuis 1994, par le Guide de Bonne Exécution des Analyses (GBEA) qui comporte des obligations en termes de finalités (qualité, traçabilité, transparence). Ce guide énonce les règles directement « opposables », sous peine de sanctions, aussi bien dans les LABM que dans les laboratoires hospitaliers. Ces dispositifs ont établi pour la profession un niveau d'exigence et de qualité des analyses très élevé.

Au delà de ces obligations réglementaires, la profession s'est inscrite dans une dynamique de qualité, avec la mise sur pied, depuis 2002, du dispositif associatif BioQualité permettant aujourd'hui aux 2/3 des laboratoires français d'être engagés dans une démarche permanente d'évaluation, d'amélioration et de gestion de leur qualité et d'évoluer vers une qualification reconnue par la Haute Autorité de Santé (HAS). L'Association BioQualité permet au laboratoire adhérent de suivre plusieurs cycles de formation, entrecoupés d'autoévaluation avec l'aide de consultants externes.

Elle bénéficie d'une aide financière de l'Assurance maladie.

D'autres démarches volontaires en procédures qualité (certification ou accréditation) existent à partir de la norme internationale NF EN ISO/CEI 17025, édictée pour tout type de laboratoire (recherche, médicaments, essais...).

Les biologistes disposent en outre, depuis 2005, de la nouvelle norme internationale NF EN ISO 15189, spécifique aux LABM.

Les formations continues médicales et pharmaceutiques sont devenues obligatoires depuis la loi du 4 août 2002 modifiée par la loi du 9 août 2004. Les biologistes ont signé, avec les caisses d'Assurance maladie, un texte conventionnel mentionnant cette obligation pour le biologiste. Les biologistes libéraux ont anticipé le besoin de formation continue en créant en novembre 1992 une structure intersyndicale financée par l'Assurance maladie : Bioforma. Les thèmes de formation sont arrêtés, chaque année, par la Commission Conventionnelle Paritaire Nationale. La participation du biologiste, fixée à six journées tous les trois ans, est entièrement financée par l'Assurance maladie qui indemnise également pour le participant, le coût de son remplaçant.

La FMC des biologistes hospitaliers est rattachée à la formation des spécialistes médicaux.

Particularité de la biologie en milieu hospitalo-universitaire

Deux aspects complémentaires doivent être pris en considération :

— Le CHU est le lieu par excellence de la formation des futurs professionnels dans chaque spécialité de la biologie.
  C'est la raison pour laquelle il est indispensable, dans le cadre des CHU, de maintenir l'existence des laboratoires de spécialités (biochimie, hématolo-

gie, microbiologie, etc.) et en aucun cas de défendre le principe unique de laboratoires polyvalents qui ne peuvent que diluer la capacité de formation. Les laboratoires Hospitalo-Universitaires ont une vocation de mise au point et de validation clinique de nouveaux examens et approches diagnostiques.

Elle ne peut pleinement s'exprimer que dans le cadre de laboratoires spécialisés, souvent en liaison avec des structures de recherche.

— La proximité clinico-biologique dans les CHU.

Les services cliniques hautement spécialisés doivent bénéficier d'une expertise biologique spécialisée de proximité, sans pour autant recréer des laboratoires au sein de ces services. Les modalités d'organisation des laboratoires doivent ainsi tenir compte de l'implantation des services cliniques.

ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET BIOLOGIE MÉDICALE

Une croissance rapide de la prescription d'examens biologiques est régulièrement constatée. Le volume et les dépenses ont connu une progression continue. Cette tendance à l'augmentation des dépenses s'inscrit dans une tendance générale d'augmentation du volume de soins.

En 2005 l'ensemble des dépenses de biologie s'est élevé à 3,9 milliards d'euros (dont 2,5 pour le secteur libéral), soit 2,6 % de la consommation des soins publics et privés. Cette consommation dépend plus de la densité des prescripteurs (surtout généralistes, gynécologues, anesthésistes) que du nombre de LABM. Elle se concentre sur une minorité d'assurés, 5 % des gros consommateurs représentant 43 % de la consommation globale, 11 examens concentrant 42 % des dépenses. Parmi les principales causes, peuvent être évoqués :

— le vieillissement de la population et une meilleure surveillance de l'enfant ;
— le développement d'une politique de diagnostics périnataux : trisomie 21 à partir de 1997, mucoviscidose à partir de 2002, ... ;
— l'exigence de qualité et de sécurité des soins de plus en plus grande ;
— le développement de nouvelles analyses plus spécifiques ;
— la mise en place de la CMU (Couverture Médicale Universelle).

Il faut rappeler aussi :

— le renforcement du dépistage des anomalies lipidiques, du VIH, du Virus de l'Hépatite C, etc. ;
— le développement des politiques de dépistage de facteurs de risques (maladies cardio-vasculaires, maladies rénales, infections pulmonaires ou dépistage de cancers) ;

— le double phénotypage rendu obligatoire pour l'établissement du groupe sanguin.

En milieu hospitalier et dans les cliniques, il faut signaler l'augmentation du nombre de lits de réanimation, de soins intensifs et de réveil, et de blocs opératoires, pour accueillir des malades de plus en plus âgés et/ou atteints de pathologies de plus en plus lourdes, ayant subi parfois des actes chirurgicaux de plus en plus élaborés (transplantation d'organes, chirurgie cardiaque, chirurgie ambulatoire). Il en résulte que la qualité et la sécurité des soins s'accompagnent inévitablement d'une augmentation des actes de biologie médicale eux-mêmes innovants ou plus spécialisés.

Néanmoins, une étude internationale a montré qu'en France, contrairement à une idée reçue, la consommation et le coût des actes de biologie médicale par habitant étaient inférieurs à ceux de certains grands pays européens. Dans l'ordre décroissant, l'Autriche, l'Italie, la Belgique et l'Allemagne ont des consommations de biologie supérieures à celle de la France. Viennent ensuite l'Espagne, la Suède et le Danemark (voir rapport Lalande n° 2006 045, avril 2006).

ÉVOLUTION

L'évolution de la médecine confirme chaque jour l'importance de la biologie dans le dépistage, l'établissement du diagnostic et le suivi des traitements du patient. La profession se positionnera de plus en plus dans l'équipe de soins, en particulier en ce qui concerne la prévention et la veille sanitaire.

En milieu hospitalier, public ou privé, la quasi totalité des diagnostics est établie sur les seules données des services de biologie et d'imagerie médicales.

Le développement des analyses génétiques et de biologie moléculaire ouvre une voie révolutionnaire notamment en médecine prédictive : les biologistes accompagneront l'arrivée de ces révolutions scientifiques et technologiques dans la pratique de soins.

Présents sur l'ensemble du territoire français, les biologistes ont su nouer des relations de travail fructueuses avec les instances en charge de la surveillance de la santé de la population française, comme l'Institut de Veille Sanitaire, ou de nombreux autres réseaux qui apportent des moyens pour la tenue de travaux épidémiologiques, indispensables à la bonne définition des politiques de Santé publique. Les biologistes se sont également impliqués dans des démarches de dépistage, de prévention et d'éducation à la santé (hépatite C, risques cardio-vasculaires, maladies rénales, anomalies lipidiques ...).

Depuis quelques années, en France, la profession a commencé sa restructuration qui tend à favoriser le regroupement de laboratoires selon les différentes

possibilités prévues au Code de la Santé publique (Art. L6212-1). Par la mise en réseau de compétences et de moyens, cette restructuration permet à la fois le maintien des laboratoires de proximité dans les bassins de population et la spécialisation de chacun d'entre eux dans des investigations biologiques de plus en plus exigeantes. Cette politique de regroupement concerne tant le secteur libéral que le secteur hospitalier. Ces deux secteurs doivent harmoniser leurs actions.

DIFFICULTÉS RENCONTRÉES

Bien qu'ayant beaucoup évolué ces dernières années, la biologie médicale française traverse des moments difficiles et est menacée par la remise en cause de son exercice libéral. Rappelons notamment la mise en demeure du Gouvernement français par la Commission Européenne dont la volonté semble être de vouloir ouvrir le " marché " de la santé aux capitaux extérieurs à la profession, au nom de la libre circulation des capitaux et du libre établissement.

Le Gouvernement français a, bien que tardivement, répondu à cette mise en demeure et des arguments juridiques, éthiques, sanitaires et économiques ont été développés en faveur d'une autonomie des législations nationales dans le domaine de la Santé.

Des discussions sont entamées quant à l'élaboration d'une Directive spécifique aux services de Santé. Rappelons que la Cour de Justice des Communautés européennes a considéré, à plusieurs reprises, qu'un niveau élevé de protection de la Santé pouvait justifier des dérogations et des restrictions à la libre prestation des services, sous réserve qu'elles restent proportionnées à l'atteinte de cet objectif.

Il convient donc de faire valoir :

— que les règles en vigueur en France visent bien des objectifs de Santé publique ;
— qu'il est important pour le biologiste d'exercer sa profession en toute indépendance professionnelle ;
— qu'il est important de lui préserver les moyens d'assumer son obligation de résultats d'analyses en biologie médicale.

Les objectifs fondamentaux à préserver sont aussi de maintenir au patient l'accès à un service avec une garantie de qualité et de sécurité des actes professionnels ainsi que le libre choix de son LABM.

Notre culture et nos exigences doivent faire que chaque évolution se fasse dans le respect de l'indépendance professionnelle, de la responsabilité du praticien pour assumer son obligation de moyens et pour une biologie proche du patient et du clinicien. Elle se doit aussi d'être évaluée économiquement à

son juste prix, en évitant de remplacer la biologie médicale par une biologie industrielle et, de fait, démédicalisée. Les professionnels en activité et les professionnels en formation (Internes) sont, de ce fait, très inquiets du risque de la remise en question de l'exercice libéral dans son ensemble, au delà de la biologie médicale.

L'AVENIR

La Santé sera de plus en plus au cœur des préoccupations de la société. Le fonctionnement de la biologie française est encore soumis à une réglementation nationale (loi de 1975) construite, au fil des années, sur des principes qui ont fait la preuve de leur valeur. Cette loi devrait cependant être actualisée. En effet, il est nécessaire de doter la profession des outils réglementaires pour aborder son avenir et poursuivre sa mutation dans le contexte européen.

Le biologiste s'étant déjà adapté aux évolutions scientifiques et techniques, saura également faire face aux évolutions réglementaires. La législation française devra trouver un juste équilibre entre les impératifs économiques et ceux qui tiennent à la sauvegarde de la Santé publique. Ce dernier aspect comprend la qualité des soins dispensés au patient mais aussi la maîtrise par le biologiste de son outil de travail, sa pleine indépendance professionnelle et une maîtrise des coûts.

Cette évolution conduira les biologistes à une réflexion, dans un esprit ouvert et constructif, sur la valeur ajoutée que leur compétence et leur intervention apportent aux soins dispensés au patient.

Fondées sur cette analyse, l'Académie nationale de médecine et l'Académie nationale de pharmacie formulent les recommandations suivantes :

La formation des biologistes hospitaliers et libéraux

— Augmenter le numerus clausus en médecine et pharmacie, ainsi que le total des postes du DES de biologie médicale mis au recrutement en s'efforçant de rétablir un équilibre entre médecins et pharmaciens. En s'appuyant sur les données de la D.R.E.E.S. (Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques du Ministère de la Santé) il faudrait atteindre le plus rapidement possible un nombre d'internes de 325 par promotion pour pouvoir assurer l'exercice de la biologie, le nombre de postes offerts ayant été de 269 en 2007.

— **Revoir l'organisation et les formations** proposées au cours du DES de biologie médicale en tenant compte :

- des innovations diagnostiques en biologie médicale ;
- de la nécessité d'offrir aux internes des possibilités de stage en LABM, mais aussi dans les services cliniques ;
- d'une révision régulière des agréments des laboratoires en fonction de l'émergence de nouvelles spécialités ;
- d'une formation à l'assurance-qualité.

— **Organiser la formation continue obligatoire** des biologistes sur la base des obligations légales de la formation continue des médecins et des pharmaciens.
Fusionner au sein d'un même Comité la formation continue et les pratiques professionnelles.

Le statut du biologiste médical

Il est indispensable d'assurer l'indépendance professionnelle des biologistes.

Si un regroupement des laboratoires est souhaitable aux plans économique et technique, il ne doit pas donner lieu à la création de Sociétés dans lesquelles la majorité des capitaux et des droits de vote seraient détenus par des non-biologistes. Les biologistes doivent rester maîtres des investissements qui conditionnent la qualité des résultats d'analyses.

Les Pouvoirs publics devront veiller à ce que des montages financiers ne conduisent pas à compromettre l'indépendance professionnelle des biologistes.

L'exercice de la biologie médicale

— Réaffirmer la nécessité pour le biologiste, tant à l'hôpital que dans les LABM, d'être responsable, dans l'intérêt du patient, des trois phases indissociables de l'acte de biologie médicale (pré-analytique, analytique, post-analytique) détaillés précédemment.

Le biologiste est le garant de la confidentialité de l'acte de biologie médicale dans chacune des ces phases.

— Le biologiste doit avoir le droit de compléter la prescription initiale par des examens complémentaires.

— Les regroupements de laboratoires ne doivent pas conduire à la transformation de certains en centres de prélèvement adressant la plus grande partie de leurs prélèvements à un ou des plateau(x) technique(s) décentralisé(s). Il convient de conserver, dans tous les laboratoires, une activité de biologie de proximité pour répondre notamment aux besoins d'urgence évitant ainsi les recours systématiques aux urgences hospitalières surchar-

gées. Ceci nécessite la présence obligatoire d'au moins un biologiste dans chaque laboratoire.

— Favoriser les rapprochements entre les structures hospitalières et libérales (LABM) avec, notamment, la mise en place de contrats de collaboration.

L'Assurance-qualité

Pour faire suite au Guide de Bonne Exécution des Analyses (GBEA) et à l'opération « BioQualité », il faut aller progressivement vers le processus d'accréditation en créant un référentiel qualité professionnel.

Le développement des recherches fondamentales et appliquées

Avec, en collaboration avec les équipes de cliniciens, la nécessité permanente d'un transfert de technologie de la biologie fondamentale, réalisée notamment dans les services Hospitalo Universitaires, à la biologie appliquée à la prévention, au diagnostic et au suivi des traitements. La mise en place de nouvelles explorations doit être financée, chaque fois que possible, par la suppression d'examens obsolètes.

L'implication des biologistes médicaux dans les actions de Santé publique

Les campagnes de dépistage, les actions de prévention doivent impliquer les biologistes au sein de collectifs ou de réseaux pluridisciplinaires. Il doit en être de même pour les activités de soins qui s'orienteront de plus en plus vers une aide personnalisée aux patients particulièrement ceux atteints de maladies chroniques.

Une réforme de la biologie médicale est en cours au niveau du Ministère chargé de la Santé. Les Académies de médecine et de pharmacie souhaitent vivement que leurs avis soient demandés en ce qui concerne les textes législatifs et réglementaires en cours de rédaction.

BIBLIOGRAPHIE

- Rapport Lalande, nº 2006 045, Avril 2006
- Conseil national de l'Ordre des Médecins : statistiques juin 2005
- Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens : statistiques janvier 2007
- Smit E. *et col.* — *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2005, *43*(3), 335-341
- La Biologie médicale en France. Perspective 2020, Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie : 5 décembre 2007

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 1er juillet 2008, a adopté le texte de ce rapport (quatre abstentions).

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1277-1285, séance du 1er juillet 2008

RAPPORT 08-07

*Au nom des Commission XV (Exercice médical en milieu hospitalier public et en milieu Hospitalo-universitaire)** et VIII (Assurance Maladie)*

Contribution de l'Académie nationale de médecine à la réflexion sur la réforme de l'hôpital

MOTS-CLÉS : ENSEIGNEMENT MÉDICAL. HÔPITAL. RECHERCHE BIOMÉDICALE. PLANIFICATION HÔPITAUX.

Daniel LOISANCE *

La Commission XV est **préoccupée depuis longtemps** par la situation dans les hôpitaux publics en France et notamment dans les centres hospitaliers régionaux faisant partie des Centres Hospitalo Universitaires [1]. L'année du 50ème anniversaire de la création des CHU, qui, tout le monde le reconnaît, ont porté la médecine française à un très haut niveau d'efficacité et de notoriété, une réforme globale de l'hôpital apparaît nécessaire : la grande désaffection des jeunes médecins, notamment les plus brillants d'entre eux, pour les carrières universitaires, exprime clairement l'existence d'un profond malaise. La multiplication des postes vacants tant dans les grandes structures hospitalo universitaires que dans les hôpitaux généraux pose des problèmes réels, conduisant à des solutions peu acceptables, tel le recours à des médecins étrangers privant leur pays d'origine de leur compétence. La baisse considérable de l'activité chirurgicale notamment par rapport à celle des établissements privés traduit l'importance des dysfonctions à l'hôpital public, et risque de compromettre la fonction d'enseignement des structures universitaires. La

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Constitué de : ***Membres titulaires*** : MM. AMBROISE-THOMAS, COUTURIER, CREMER, GIROUD, HILLEMAND, HOLLENDER, LARCAN, LASFARGUES, LOISANCE (Président), MALVY, MILHAUD, MORNEX, PAOLAGGI, QUENEAU (Secrétaire), VICHARD.***Membres correspondants*** : Mmes GRAPIN-DAGORNO, MOREL, MM. BERCHE, BONTOUX, CHARPENTIER, CORDIER, DESNUELLE, FUENTES, HAAS, KENESI, MALAFOSSE, POITOUT, TRAN BA HUY, VALLANCIEN, VALLAT.***Membres invités*** **:** MM. Barbier, HUGUIER, SASSARD ***Membres titulaires*** **:** MM. GUÉNIOT, MILHAUD (Président), TILLEMENT. ***Membres correspondants*** : MM. HUGUIER (Secrétaire), LAGRAVE, NICOLAS G., ROSSIGNOL (Secrétaire). ***Membres invités*** : Mme MARCELLI, MM. AMBROISE-THOMAS, BOUTELIER, COUTURIER, LEGENT, SÉNÉCAL.

pénurie de personnels paramédicaux, un absentéisme excessif, la mauvaise répartition des compétences conduisent à une sous utilisation des plateaux techniques. Les déficits croissants malgré des budgets importants, un programme de construction ou de rénovation des structures hospitalières qui se développe sans vision stratégique, tant à l'échelon local qu'à l'échelon national, donnent l'impression générale que l'hôpital public n'est en fait pas géré. Ceci entraîne des inégalités importantes dans l'accès au soin selon les régions. La grande confusion dans les missions de divers types d'hôpitaux aggrave la situation, avec une mauvaise adaptation de l'offre des différentes modalités de prise en charge aux vrais besoins médicaux et sociaux de la population.

Le Président de la République, très conscient de ces difficultés, a confié au Sénateur Larcher le soin de mener une large concertation et de faire des propositions de réforme. La préparation d'un nouveau dispositif législatif est en cours, devant aboutir, à l'automne 2008, à la présentation d'une nouvelle loi.

L'Académie nationale de médecine, bien qu'elle n'ait pas été sollicitée, souhaite apporter sa contribution à l'élaboration des nouvelles dispositions. Cette réforme s'articule autour de quatre grands axes :

— une meilleure répartition territoriale de l'offre de soins ;
— une amélioration de la gouvernance hospitalière ;
— un nouveau statut des médecins hospitaliers ;
— une meilleure organisation de l'activité d'enseignement et de recherche.

- La Commission XV apprécie que soit reconnue l'importance d'une **définition précise des missions** de chacun des partenaires de l'offre de soins, et ce sur l'intégralité du territoire. Il est souhaitable que les plateaux techniques soient bien identifiés et centrés sur leur compétence, disposant des moyens humains permettant leur utilisation optimale. Il est également souhaitable qu'une distinction très claire soit faite entre les hôpitaux dotés de moyens techniques importants et les établissements de premier recours ou les établissements destinés à l'accueil des problèmes sociaux aigus ou/chroniques.

L'Académie, par ailleurs, ne peut que se réjouir que soit reconnue la complémentarité nécessaire de l'action des médecins de ville, et des médecins hospitaliers. La permanence des soins et l'accueil des urgences devraient bénéficier du développement des maisons de santé pluridisciplinaires, plébiscitées par le corps médical, et de la meilleure orientation des urgences médicales et/ou sociales vers les structures les plus adaptées. Cette proposition n'a de chance d'être efficace que si la communication entre l'hôpital et la ville est améliorée.

L'organisation des Communautés Hospitalières de Territoire répond peut être à ce besoin d'amélioration de l'égalité des possibilités d'accès aux soins dans les différentes régions. Elle doit faciliter le calibrage des structures et leur coordi-

nation. Cette **Communauté Hospitalière de Territoire doit rester une organisation souple,** qui conduit les différentes structures hospitalières à collaborer, tout en laissant à chacune une autonomie de gestion réelle. L'articulation entre cette Communauté Hospitalière de Territoire et les ARS doit être précisée avec la plus grande clarté. La mise en place de ces communautés hospitalières de territoire doit être associée à l'amélioration de la relation hôpital public-hôpital privé et à la meilleure intégration des médecins généralistes et spécialistes de ville dans la vie hospitalière. L'implication de tous les partenaires, hospitaliers et médecins libéraux est indispensable dans le bon fonctionnement de ces nouvelles Communautés et devrait être facilitée par un partenariat étroit entre les Communautés Hospitalières et les conseils départementaux de l'Ordre des Médecins.

Le CHU doit jouer dans cette harmonisation de l'offre de soins dans la région un rôle déterminant : responsable de l'enseignement et de la recherche, il est le mieux placé pour distribuer les rôles et prévoir les adaptations des moyens techniques et humains aux besoins régionaux et à leur évolution. Dans le domaine du soin, il doit être la structure de référence et de recours et de mise en œuvre des innovations.

Cette réorganisation de l'offre de soins à l'échelon régional doit être expliquée aux populations avec patience : il faut aider à faire comprendre et faire admettre tous ces changements par une pédagogie claire : ainsi, il convient de faire admettre que la sécurité dans l'offre de soins impose des rapprochements sur un même plateau technique hautement performant, que proximité n'est pas synonyme de qualité, que l'hôpital universitaire et l'hôpital de premier recours sont complémentaires, qu'il existera désormais une gradation dans l'offre de soins selon la complexité des problèmes médicaux à prendre en charge, que la mission de bon nombre de petits hôpitaux de proximité, dont la fonction de soins n'est ni nécessaire ni justifiable au niveau de la sécurité, doit être réorientée vers l'accueil de l'urgence médicale et sociale, ce qui permettra de maintenir l'emploi local.....

- L'amélioration de la **nouvelle gouvernance hospitalière** dont la mise en place n'est cependant pas achevée, est la bienvenue. Cette amélioration devrait en effet corriger les insuffisances, les imprécisions ou les effets pervers indésirables des dispositions précédentes que l'Académie nationale de médecine avait déjà soulignées [2]. Il convient de comprendre et d'admettre comme un progrès réel qu'une gouvernance efficace et une stratégie lisible sont indispensable au succès de toute entreprise : une gouvernance unifiée derrière une vision claire devrait être le maître mot de cette réforme.

L'Académie s'était émue d'un certain nombre de dispositions qui risquent de gêner la vie hospitalière et notamment de celles concernant les Pôles et les Services. L'organisation en Pôles doit en effet tenir compte de la taille des structures. **L'organisation en Pôles** n'a, de plus, de sens que si elle répond à

une logique médicale réelle. Elle doit être intelligente : la réunion dans une même entité de services intervenants aux différentes étapes d'un même parcours de soins dans une pathologie définie. La multiplication de Pôles hétéroclites, voire ésotériques, inquiète l'Académie, depuis leur apparition, puisque dans de tels Pôles, l'absence de logique médicale réduira la mission du Pôle à la gestion des moyens très différents dans les diverses spécialités à tort regroupées.

L'Académie avait souhaité la mise en œuvre rapide de la délégation de responsabilités et de moyens de gestion. Près de deux ans après leur mise en place, les Pôles ne se sont vu attribuer que la gestion des plages additionnelles, c'est-à-dire très peu de chose comparativement au budget du Pôle. Ce retard dans la mise en œuvre réelle des pôles contribue à décrédibiliser l'ensemble de la réforme. Cette délégation des responsabilités et des moyens de gestion, qui ne doit pas conduire à la balkanisation des hôpitaux, n'est en réalité crédible que dans la mesure où l'organisation en Pôles elle-même corresponde à une grande logique opérationnelle. Enfin, la mise à la disposition des Pôles des outils indispensables au pilotage, les outils informatiques performants d'une vraie comptabilité analytique, à la fois des recettes et des dépenses, est en réalité indispensable, car c'est la connaissance précise au jour le jour de l'activité, des recettes et des dépenses par le responsable administratif du Pôle qui permet au médecin Chef de Pôle de donner rapidement les bonnes orientations.

L'Académie s'était également inquiétée de **l'avenir des Services**. Elle tient à redire son attachement au service hospitalier : le service est en effet la seule structure véritablement lisible par le patient ou l'étudiant en médecine. L'étouffement des services par le développement incontrôlé des Pôles comporte le risque à terme de déconnecter le pouvoir décisionnel des réalités du terrain.

La transformation du Conseil d'Administration en **Conseil de Surveillance** ne doit en rien altérer la mission de cette structure : le Conseil de Surveillance doit conserver une mission d'ordre stratégique à l'échelon régional et national à court terme comme à long terme, et une mission de contrôle de la qualité des objectifs atteints par l'exécutif. Cette remarque a d'autant plus de valeur que se mettent en place des groupements de coopération sanitaire et que l'offre de prise en charge médicale et sociale, qui prend des formes très variables, doit impérativement être coordonnée avec logique.

Le Conseil de Surveillance qui propose la nomination du Directeur doit être composé de manière à ce qu'il échappe à l'influence excessive de tel ou tel groupe de pression, personnels médicaux et paramédicaux, élus locaux. Cette remarque pose la question de la composition des Conseils de Surveillance. Doivent-ils être la réunion de divers partenaires comme les élus locaux, les associations d'usagers, les personnels médicaux et para médicaux, et le risque de les voir paralysés dans des intérêts particuliers est grand. Ou doivent-ils

réunir essentiellement les représentants des organismes payeurs, et usagers ? Dans le souci de contribuer à cette discussion, l'Académie propose l'organisation, à côté du Conseil de Surveillance, d'un Comité d'Entreprise à vocation purement consultative, regroupant les représentants des personnels, des usagers, des responsables politiques locaux, actuellement représentés au Conseil de Surveillance et des représentants de la multitude de structures transversales qui alourdissent à l'excès le fonctionnement de l'hôpital (CHCT, CTE, Comité du Médicament, CLIN, CLAN, CLUD).

L'Académie approuve le fait que **le rôle de gestionnaire du Directeur** soit reconnu, que l'accès à cette responsabilité soit élargi à des groupes experts en fonction managériale, quel qu'en soit le domaine, que le Directeur voit son action facilitée aussi bien dans le recrutement et la gestion des personnels que dans la gestion financière de l'établissement. Au contrôle a priori doit se substituer une responsabilisation du Directeur, couplée à la vérification a posteriori des équilibres financiers et des divers engagements (respect des objectifs assignés...).

L'Académie note que l'action du Directeur doit être élaborée en accord avec **un Directoire**, dont la composition sera allégée, et dont le Vice Président est statutairement le Président de la CME. Dans les CHU, le doyen de l'UFR de Médecine est membre de droit du Directoire, occupant une position de Vice-Président, assumant toutes ses prérogatives universitaires notamment pour le recrutement des médecins hospitalo-universitaires, les décisions pédagogiques et les orientations de la recherche.

Ce Directoire, remplaçant l'actuel Comité Exécutif, avec cet effectif plus restreint, devrait ainsi avoir une vraie fonction de gestion, dans l'objectif désigné par l'ARS, validé par le Conseil de Surveillance. Ce Directoire ne sera cependant parfaitement fonctionnel que dans la mesure où sera établie une bonne harmonie dans les objectifs et les moyens à mettre en œuvre entre le corps médical et l'administration. Tout désaccord majeur entre le Directeur de l'hôpital et le Président de la CME peut en effet conduire à un blocage de l'institution, qui devra alors être arbitré par le Conseil de Surveillance. Cette remarque pose le problème de la responsabilité précise de la CME.

A tous les niveaux, l'amélioration de la qualité des outils de gestion est indispensable, tant à la tête de l'hôpital, que dans les Pôles, avec une informatisation cohérente et adaptée des services techniques et administratifs permettant une plus grande efficacité et une meilleure réactivité. Ainsi, il sera peut être possible d'alléger les effectifs de personnels administratifs, actuellement pléthoriques et peu productifs. Un certain nombre de structures transversales pourrait, dans le même esprit d'une plus grande efficacité, être utilement supprimé.

- La réforme profonde du **statut des divers médecins** est prévue. Si l'idée générale de décloisonner l'hôpital public-hôpital privé va dans le sens d'une

meilleure utilisation des diverses ressources humaines, la plus grande prudence s'avère nécessaire dans l'installation de ces nouvelles catégories de médecins.

Dans les CHU, le corps des praticiens bi appartenant (PU-PH et MCH-PH) couplant des responsabilités de soins à celles de recherche et d'enseignement, doit impérativement être préservé. C'est la possibilité pour un Médecin des Hôpitaux de mener de front, soit simultanément soit de façon séquentielle, lui-même ou à travers son équipe, une activité de soins, de recherche et d'enseignement, ce qui a fait la grandeur de la médecine française [3]. Cette possibilité ne doit pas être supprimée. L'accès à ce corps doit rester hautement sélectif et très compétitif : il doit être exclusivement réservé à ceux qui auront, par leur cursus récent, fait la démonstration de leur aptitude, et ce dans tous les domaines comme le soin, mais aussi l'activité d'enseignement et les activités de recherche. La prise en compte de ces activités universitaires doit être réelle, jugeant à la fois l'aptitude, la compétence et l'efficacité du candidat. Ce corps doit constituer le noyau dur de l'Hôpital Universitaire, ayant à la fois une activité exemplaire dans l'organisation, l'adaptation et la réalisation quotidienne des soins, l'organisation des filières d'enseignement et la mise en place et la réalisation des programmes de recherche. Conformément au statut qui gère leur carrière, une évaluation périodique des médecins bi appartenant chefs de services doit être effective. Ce n'est qu'en revalorisant le statut du médecin hospitalo universitaire que l'on améliorera l'attractivité des grands hôpitaux. Ce noyau à qui une quatrième fonction est donnée, des fonctions de gestion, doit enfin se voir confier la sélection et le recrutement des médecins praticiens hospitaliers en fonction des besoins locaux, et ce dans des délais courts.

Le corps des praticiens hospitaliers doit évoluer. Il convient d'éviter la rigidité d'un statut unique couvrant toute la carrière d'un praticien hospitalier. Il est proposé une situation sous contrat, ajustée précisément aux besoins de l'établissement et du service. Néanmoins, le corps des praticiens hospitaliers doit rester lisible, d'autant que pourront coexister des praticiens à temps plein et des praticiens à temps partiel, des praticiens issus de l'hôpital et des praticiens issus du secteur privé. Tous doivent être recrutés sous la responsabilité du Chef de Service et du Chef de Pôle, après avis d'une commission de recrutement locale. Tous doivent être contractuels, leur activité étant évaluée périodiquement. Le ratio médecin temps plein/médecin temps partiel doit être établi par les conseils de Pôles, avec le souci de concilier d'une part la permanence des soins dans les Pôles et l'ouverture vers le privé.

L'attractivité de ces carrières hospitalières devrait être garantie par leur caractère contractuel, et l'abandon du statut rigide et mal adapté de la fonction publique. La procédure de recrutement de ces praticiens devrait être simplifiée, sous le contrôle des responsables locaux, pour répondre rapidement aux changements dans les besoins en personnels médicaux. Le corps des méde-

cins praticiens peut se voir confier, de façon contractuelle, des missions d'enseignement et de recherche [4]. L'intéressement des praticiens à l'activité, prévu dans le contrat, doit répondre à des procédures de calcul simple, rendues possibles par la comptabilité analytique et doit être réellement motivant, devant atténuer les différences actuellement excessives entre public et privé. Cet intéressement à l'activité des médecins hospitaliers ne doit pas faire abandonner le secteur d'activité libérale en milieu hospitalier public, puisque celui-ci répond essentiellement à la demande des patients d'une prise en charge dans un hôpital public sur la base de la relation individuelle et contractuelle.

- L'Académie souligne une fois de plus que la qualité des soins est très liée à la qualité de **la recherche et à celle de l'enseignement** pratiqués dans la structure. Ces deux activités doivent être parfaitement intégrées dans la vie hospitalière quotidienne, au lit du malade. Le compagnonnage, dont l'efficacité a été largement établie dans la formation des médecins quelle que soit leur spécialité, doit être encouragé et revalorisé. L'Académie apprécie donc que ces activités d'enseignement et de recherche soient désormais prises en compte dans l'affectation des budgets (MIGAC, MERRI). Elle fait observer que cette procédure sous-évalue la dimension formation clinique, notamment la formation clinique qu'il convient d'organiser pour les futurs médecins généralistes et s'en inquiète.

Ce souci d'améliorer la productivité de l'activité de recherche et notamment celle de la recherche clinique impose une amélioration de l'organisation de celle-ci dans le sens d'une plus grande professionnalisation de l'ensemble du corps médical. L'organisation de plateaux techniques réunissant les moyens nécessaires à cette recherche sur un site hospitalier répondrait ainsi aux décisions stratégiques des groupements de coopération sanitaire, des ARS et de l'université, à l'appétence et à l'aptitude à la recherche des différents médecins hospitaliers. Cette facilitation de la recherche clinique ne doit cependant pas être pénalisée par un excès de bureaucratie, facteurs de retards et de surcoûts, stérilisant la créativité et l'enthousiasme.

L'Académie a déjà, à de multiples reprises, souligné l'importance de la prise en compte du dynamisme et de l'efficacité dans les activités de recherche et d'enseignement des candidats à une promotion. Ce souci ne doit pas rester un vœu pieux mais être véritablement intégré dans l'évaluation des candidats tant à l'échelon local (CME et UFR de Médecine) qu'à l'échelon national (CNU).

La relation UFR de Médecine et médecins de ville ou hôpitaux privés doit reposer, comme pour les praticiens hospitaliers, sur le contrat. La délégation des tâches d'enseignement, l'organisation de terrains de stage « hors les murs » doit rester confiée à l'UFR de Médecine. Il ne peut être question de voir apparaître un corps de Professeurs auto-proclamés, échappant à toute autorité des UFR et de l'Université.

En conclusion, l'Académie nationale de médecine souhaite insister dans le débat en cours sur l'amélioration du fonctionnement et de l'attractivité de l'hôpital public sur un certain nombre de points :

— l'intérêt de la bonne coordination des diverses structures médico-sociales à l'échelon régional. Elle souhaite que le CHU joue dans cette coordination un rôle essentiel ;

— l'attachement qu'elle porte au maintien des Services Hospitaliers, structure à échelle humaine facilement identifiable par les malades et les étudiants en médecine ;

— le souci de la plus grande logique médicale dans l'organisation en Pôles ;

— l'intérêt des modifications proposées pour la gouvernance de l'hôpital, qui toutes devraient permettre au Directeur proposé par le Conseil de Surveillance, de gérer effectivement l'hôpital, avec les médecins d'un Directoire resserré. L'Académie nationale de médecine souhaite vivement que le Doyen soit statutairement Vice président du Directoire dans les CHU, à l'égal du Président ;

— l'importance du maintien du statut de Praticien Hospitalier Professeur des Universités, médecin bi appartenant, avec ses responsabilités de soins, d'enseignement et de recherche. Elle apprécie le développement des postes de praticiens contractuels, temps plein ou temps partiel, issus de l'hôpital ou du privé, intéressés à l'activité ;

— l'intérêt de la facilitation et de la prise en compte dans les promotions des activités d'enseignement et de recherche. Elle s'inquiète cependant des risques d'une bureaucratisation excessive de ces activités. L'implication de structures privées dans ces activités d'enseignement et de recherche ne peut se concevoir que sous la responsabilité de l'UFR de Médecine et donc de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Hollender L. — Analyse de l'enquête sur les Chefs de service des Hôpitaux Généraux. Propositions de l'Académie nationale de médecine. *Bull. Acad. Natle Med.,* 2003, *187,* nº 1, 179-182.

[2] Loisance D., Couturier D., Queneau P. — Communiqué de l'Académie de Médecine sur la mise en œuvre de la nouvelle gouvernance hospitalière. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2006, *190*,1827-1828.

[3] Hollender L. (au nom des membres d'un groupe de travail interacadémique) — La chirurgie en France. Recommandations des Académies Nationales de Médecine et de Chirurgie. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2005 *189*, 6, 1289-1303.

[4] Chabolle F., Ferri J., Goda D. — Quel avenir universitaire pour nos spécialités. *Revue de Stomatologie*, 2007, *108*, 395-397.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 24 juin 2008, a adopté le texte de ce communiqué (deux voix contre et onze abstentions).

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1287-1301, séance du 1er juillet 2008

RAPPORT 08-08

*Au nom d'un groupe de travail **

Propositions pour une politique française de coopération sanitaire avec les pays en voie de développement

MOTS-CLÉS : POLITIQUE SANITAIRE. COOPÉRATION INTERNATIONALE. PAYS EN DÉVELOPPEMENT.

Proposals for French policy on health cooperation with developping countries

KEY-WORDS (Index medicus) : HEALTH POLICY. IINTERNATIONAL COOPERATION. DEVELOPING COUNTRIES.

Jean SÉNÉCAL **

RÉSUMÉ

Il est nécessaire de développer la coopération sanitaire avec les pays d'Afrique et d'Asie auxquels nous lie un long passé et qui constituent un apport important à la francophonie. De plus leur situation sanitaire s'est plutôt dégradée ces dernières années. D'autre part, l'apparition de maladies nouvelles pouvant provoquer des dommages internationaux impose une défense collective qui nécessite une aide aux pays sous-équipés pour assurer l'efficacité du réseau sanitaire international. Les réflexions du groupe ont porté essentiellement sur le thème important de la formation du personnel en rappelant, pour débuter, quelques principes. Tous les projets de coopération doivent être établis en partenariat avec les autorités du pays et s'intégrer dans le plan général de développement du pays. La coopération doit être pragmatique, tenir compte de l'environnement et les projets de formation s'adaptés aux données démographiques, épidémiologiques et socio-économiques. Dans le passé, l'effort sanitaire a porté essentiellement sur les centres hospitaliers et il s'agit maintenant de développer le réseau des soins de santé primaires, ce qui nécessite un rééquilibrage, difficile, des crédits. L'accès aux médicaments nécessite une politique pharmaceutique visant à développer l'usage des médicaments

* Constitué de : MM. ARMENGAUD, AUQUIER†, BRUHAT, DUBOIS G., DULAS, Hugier, LASFARGUES, LAULNOIS, LE GALL J-Y, NAKAJIMA, NICOLAS J.P., PENE, PILET, REY, RICHARD-LENOBLE, SENECAL (Président), TILLEMENT.

Invités : AMBROISE-THOMAS, GENTILINI, GOUAZE

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

génériques essentiels. Les contraintes financières conduisent à limiter la formation des personnels pleinement qualifiés et à former des auxiliaires acceptant plus facilement des postes en zone rurale. Il faut tenir compte des acteurs de la médecine traditionnelle et en particulier des matrones. La participation de la population favorise la réussite des projets. Cette participation peut même être financière (mutuelles locales). Les programmes des formations des personnels de santé doivent insister sur les données de santé publique et comporter des stages de plusieurs mois dans des centres de santé avancés. Actuellement, la plupart des pays ont une faculté de médecine nationale et la coopération médicale doit porter surtout sur la formation des spécialistes et sur la formation continue. Les stages à l'étranger sont toujours une des méthodes de base de la coopération. Ces stages doivent faire l'objet d'un contrat d'objectifs personnalisé assurant l'avenir professionnel du candidat. A coté des formations médicales et paramédicales, la formation de techniciens sanitaires, de gestionnaires, de laborantins doit être développée. La recherche apporte un appui indispensable à l'enseignement. Dans ces pays la recherche doit être, en priorité, opérationnelle.

SUMMARY

It is necessary to develop health cooperation with African and Asian countries with which we have historical ties and that are an important part of the French-speaking world. Their health situation has tended to deteriorate in recent years. In addition, the emergence of new pandemic diseases calls for collective defenses, and this means providing assistance for underequipped countries in order to ensure the effectiveness of the international healthcare system. The think tank focused mainly on the importance of healthcare staff training, and underlined certain basic principles. All such cooperation must be established in partnership with the national authorities and be integrated into the country's overall development plan. Cooperation must be pragmatic and training projects must take into account local demographic, epidemiological and socio-economic conditions. In the past, most resources were channeled to the hospital sector. What is needed now is to develop the primary health care system, and this requires a difficult redistribution of funds. Access to drugs necessitates a pharmaceutical policy based on the use of generic essential drugs. Financial constraints mean that training should be reoriented away from fully qualified personnel and towards assistants who are more willing to accept posts in rural areas. Traditional healers, and especially matrons, must not be overlooked. Participation of the population is crucial, and may even take the form of a financial contribution, through local mutual healthcare funds for example. Training programs for healthcare personnel should stress public health and include courses of several months in advanced healthcare centers. Currently, most countries have national faculties of medicine, and medical cooperation should focus on specialist training and continuous education. Training courses abroad are still a cornerstone of cooperation and must be part of candidates' individual career plans. In addition to medical and paramedical staff, training efforts should not overlook hygienists, administrators, and laboratory technicians. Research (mainly applied research) is an important substrate for teaching activities.

L'Académie nationale de médecine a créé un groupe de réflexion sur la politique française de coopération sanitaire avec les pays en voie de développement pour reprendre la terminologie adoptée par les organisations internationales. Celles-ci distinguent maintenant, en fonction du PNB et de la dette, les « *less developped countries* » (LDC) et les « *least less developped countries* » (LLDC), les plus déshéritées. En France, nous distinguons les zones de solidarité prioritaires (ZSP) et les hors zones.

Le groupe a fait siennes les conclusions du rapport présenté par le professeur Gentilini au Conseil économique et social et en particulier celle insistant sur la nécessité de développer la coopération avec les pays d'Afrique et d'Asie auxquels nous lie un long passé et qui constituent un apport important à la francophonie. D'ailleurs leur situation sanitaire s'est plutôt dégradée ces dernières années. De plus au cours des dernières décennies, de nouvelles maladies sont apparues. De 1978 à 2000, trente-neuf agents infectieux capables de provoquer une maladie humaine ont été identifiés. Les plus célèbres sont les virus de la grippe aviaire et du SRAS. Ces maladies nouvelles pouvant provoquer des dommages internationaux nécessitent une défense collective. C'est le rôle du réseau sanitaire international d'assurer cette défense qui, pour être efficace, se doit d'aider les pays en développement aux ressources insuffisantes (Journée mondiale de la Santé 2007).

Les réflexions du groupe ont porté essentiellement sur le thème important de la formation du personnel. Auparavant il a paru nécessaire de rappeler quelques principes.

Partenariat — La politique de coopération doit répondre à une demande des dirigeants des pays auxquels elle s'adresse. En corollaire, ceci nécessite une définition claire de la politique sanitaire du pays, une volonté et une implication politiques des dirigeants pour l'application des mesures envisagées et leur maintenance. Sinon, toute politique de coopération sanitaire risque, à terme, d'être inefficace et, tôt ou tard, d'être reprochée à la France par les pays concernés. Il ne nous appartient pas de décider à la place des dirigeants des pays avec lesquels nous coopérons mais de faire avec eux. Toutefois, les responsables des pays peuvent être influencés par les exemples étrangers et en réclamer l'équivalence pour le prestige du pays. Il peut-être difficile pour un ministre de rejeter une offre qui lui est faite pour un objectif non inclus dans le plan de développement.

La réforme de la coopération française (2004) fixe une liste de sept stratégies sectorielles proposées par l'Ambassadeur de France aux autorités du pays pour concertation et élaboration d'un document cadre de partenariat (DCP) dont certains concernent la santé.

La politique sanitaire. — La politique sanitaire doit être intégrée dans le plan général de développement du pays et tenir compte, notamment, des program-

mes concernant l'éducation et l'agriculture. Trop souvent les projets sanitaires échouent pour ne pas avoir été confortés par un projet éducatif et un projet de développement agricole. Une première étape de la coopération peut être d'apporter une aide à la décision. Étant donné l'évolution et la complexité des problèmes, certains pays ont créé des centres de recherche sur la politique de développement.

Il faut différencier l'aide au développement des échanges culturels, scientifiques et techniques.

L'aide au développement sanitaire doit viser la fourniture de services de soins à l'ensemble de la population. C'est une priorité qui cependant n'exclue pas la création de quelques pôles d'excellence à la condition d'une bonne répartition des ressources. Une politique de coopération doit être pragmatique si elle ne veut pas conduire à des échecs frustrants pour tous. Elle doit tenir le plus grand compte de l'environnement (climat) et des infrastructures des pays concernés : eau, électricité, routes, transports, communications. Une politique de coopération dans le domaine de la santé doit non seulement se préoccuper des investissements initiaux en matière de bâtiments, d'équipements ou de dotations en médicaments essentiels, mais aussi de leur maintenance. De même dans les activités de formation, il faut prévoir l'accompagnement.

Les critères de décisions. Une politique de santé se base essentiellement sur un certain nombre de données démographiques, sanitaires, socio-économiques (cf. annexe 1). Ces données diffèrent considérablement selon la richesse du pays et il convient de se garder d'appliquer aux pays en voie de développement des plans valables pour les pays riches. La situation dans les pays en voie de développement est caractérisée par une fécondité et une mortalité élevées, en particulier chez les femmes enceintes et chez les enfants qui constituent 40 % de la population. Ceci explique la priorité donnée aux problèmes mère-enfant (objectifs pour le développement du millénaire — ODM). Les maladies dominantes sont les maladies transmissibles, bactériennes (tuberculose, typhoïde...), parasitaires (paludisme, bilharziose, onchocercose...), virales (sida) et les maladies nutritionnelles (marasme, kwashiorkor). L'amélioration de l'environnement (eau potable, collecte et destruction des ordures, latrines), l'éducation sanitaire et nutritionnelle et les vaccinations sont les méthodes recommandées pour les combattre. A ce tableau pathologique de base il convient d'ajouter des maladies telles les maladies cardio-vasculaires, les cancers, le diabète, les accidents, sans oublier les maladies émergentes qui peuvent survenir partout ailleurs.

L'épidémie de SIDA est un fait relativement nouveau et dramatique qui est venu concurrencer les projets concernant les femmes enceintes et les enfants. L'effort technique et financier de notre coopération s'est porté vers le SIDA et l'accès aux médicaments. Il faut également tenir compte des programmes

régionaux inter étatiques pour lutter contre certaines endémies (onchocercose).

La structure du service **de santé** : la politique de santé d'un pays est de fournir des soins à l'ensemble de sa population. C'est pour répondre à ce besoin que l'Assemblée mondiale de la santé réunie à Alma Ata en 1978, a préconisé le développement des soins de santé primaires. Ces soins de santé primaires sont « les soins essentiels de santé, fondés sur des méthodes et des techniques pratiques, scientifiquement valables et socialement acceptables, rendues universellement accessibles à toutes les familles de la communauté avec leur pleine participation et d'un coût que les communautés des pays peuvent assurer à tous les stades de leur développement dans un esprit d'auto responsabilité et d'auto détermination ».

La nécessité de la participation de la population et de la restructuration des services de santé devait être confirmée en 1987 par ce qu'on a appelé l'initiative de Bamako.

Il s'agit donc d'installer une infrastructure couvrant toute la population et d'y appliquer un certain nombre de mesures répondant aux problèmes et aux possibilités du pays avec la participation de la population.

Cette infrastructure de base est le préalable nécessaire à l'application de certains programmes : programme élargi de vaccinations (PEV), programme de réhydratation par voie orale dans les diarrhées de l'enfant, programme des médicaments essentiels.

Cependant, dans le large éventail des actions qu'il est possible de mener, la création ou le développement de pôles lourds (centres hospitaliers, chirurgie spécialisée, instituts de recherche) ont le plus de retentissement politique et médiatique. Ils sont susceptibles de tirer vers le haut l'activité des soins dans le pays concerné et correspondent souvent mieux à l'expertise des hospitalo-universitaires qui s'occupent de coopération.

Les systèmes de santé de la plupart des pays en développement donnent une place prépondérante aux hôpitaux. L'analyse des dépenses de santé publique montre que la plus grande partie (75 %) des sommes disponibles va aux hôpitaux.

Le fonctionnement de l'hôpital, qui représente la moitié du prix de construction, par an, doit être assuré par le gouvernement local. L'expérience montre qu'il ne peut y faire face.

L'hôpital a d'autres effets secondaires. Il attire les médecins, les détournant des postes de l'intérieur (zones rurales) et les amène à réclamer des crédits qui, chichement accordés, ne les satisfont pas. L'hôpital, installé dans une grande ville, ne dessert qu'une faible partie de la population qui vit encore en grande partie en zone rurale, loin des structures sanitaires. Jusqu'à ces dernières

années, la coopération française en matière de santé, est restée trop médico-hospitalière. Mais la restructuration des services de santé est un problème difficile qui nécessite un rééquilibrage des crédits entre les centres hospitaliers et le réseau des soins de santé primaires.

L'accès aux médicaments

Les médicaments jouent un rôle primordial dans les soins de santé. Ils offrent une réponse simple à condition d'être disponibles, accessibles et correctement utilisés.

Aujourd'hui, un quart de la population mondiale n'a toujours pas accès aux médicaments essentiels et on estime que dix millions de personnes décèdent chaque année d'infections courantes pour lesquelles on dispose de médicaments.

Ceci justifie la nécessité d'une politique pharmaceutique nationale et internationale et explique la stratégie de l'OMS d'intégrer la notion de médicaments essentiels dans le système national de soins.

Les médicaments peuvent varier selon les besoins des pays et l'OMS en publie régulièrement la liste. Le principe est d'acheter les médicaments au niveau international, c'est-à-dire au coût le plus bas. Ces médicaments seront ensuite répartis par le gouvernement dans les centres de santé. Là, ils seront vendus deux fois le prix d'achat, ce qui permet de renouveler le stock, d'assurer les frais de transport et de maintenance, et même parfois de laisser un petit bénéfice pour le centre. La distribution, en théorie, dépend d'un infirmier qui doit respecter un ordinogramme sans avoir à porter de diagnostic. Il vaudrait mieux réserver la distribution aux médecins plus à même d'adapter la prescription correspondant à un diagnostic.

L'approvisionnement doit être centralisé pour stopper ou au moins limiter l'usage des contrefaçons, des reventes illicites, des détournements.

Pour ce faire, il est recommandé de promouvoir des médicaments essentiels génériques, choisis en commission et de proposer des contrôles d'innocuité et de qualité nécessaires.

La distribution suppose des réseaux fiables en termes de rapidité de transport, de condition de stockage et de dispensation individuelle.

L'objectif de recherche est de créer sur place des médicaments adaptés aux besoins locaux avec des formes pharmaceutiques spécifiques : effets retards pour les régions difficiles d'accès, facilités d'administration (voie orale), d'identification aisée pour les différencier des substances inactives. Il convient de rechercher une interférence avec les médecines traditionnelles.

Les contraintes financières

Mis à part les pays ayant des ressources propres, le budget des pays en développement est limité et les crédits de santé insuffisants pour couvrir tous les besoins. Une bonne gestion pourrait éviter le gaspillage et obtenir une meilleure utilisation des ressources, mais cela n'empêchera pas la nécessité de faire des choix d'autant plus difficiles que les ressources des pays sont faibles.

Depuis quelques années, en application de la doctrine de Bamako, la population est appelée à participer à l'application du plan et même à contribuer financièrement à sa réalisation. Plusieurs enquêtes ont en effet montré que les dépenses privées pour la santé étaient supérieures à celles de l'Etat. Ainsi, les femmes achètent souvent, au marché, des médicaments inefficaces, périmés, voir dangereux. De cette constatation est née la politique du médicament essentiel. Les centres de santé disposent d'un certain nombre de médicaments que les malades peuvent acheter à bas prix. Ce système peut s'étendre et comporter, par exemple, un forfait maternité couvrant la grossesse, l'accouchement et la première année de vie. Dans certains pays, la population a créé et fait fonctionner des mutuelles assurant un certain nombre de soins grâce à une contribution financière.

La politique des micro-crédits vise également à développer la participation de la population.

Formation du personnel

L'aide à la formation des personnels de santé est une des méthodes efficaces de la coopération sanitaire avec les pays en développement. Cette formation doit répondre aux préalables décrits dans la première partie du rapport, c'est-à-dire répondre aux besoins de la population et tenir compte des possibilités financières. Trop souvent, le personnel formé ne peut être utilisé en raison de l'insuffisance du budget de fonctionnement et, plus que de faiblesses des ressources humaines, il faut parler de limites budgétaires.

La collaboration à la formation du personnel de santé dans les pays en voie de développement a beaucoup évolué au cours du siècle dernier. Dès 1920 était créée à Dakar une école formant en quatre ans des médecins africains qui pendant des années ont travaillé efficacement à côté des médecins militaires français. Des écoles du même type étaient créées à Alger, Tunis, Rabah, Tananarive, Hanoi, Pondichéry et Phnom Penh. Depuis, peu à peu, la formation d'enseignants du pays s'est développée aboutissant à la création de facultés de médecine nationales.

Actuellement, la plupart des enseignants de ces facultés de médecine sont du pays et certains d'entre eux ont été nommés professeurs, d'abord par le Comité Consultatif des Universités françaises, puis ensuite par le CAMES (Centre Africain et Malgache de l'Enseignement Supérieur).

Malheureusement, nombreux sont ceux qui, ainsi formés, sont entrés dans les organisations internationales (OMS, UNICEF, ...) ou se sont expatriés.

On peut espérer que le corps enseignant étant d'origine locale, les programmes de formation s'adapteront mieux aux conditions du pays, ce qui jusqu'à présent n'a pas été le cas : les programmes étaient strictement ceux des pays occidentaux dans la crainte qu'un programme adapté soit considéré comme un enseignement au rabais.

Parallèlement, on assiste à une diminution, voire une disparition de l'assistance technique française. Les affectations de longue durée sont devenues l'apanage des organisations humanitaire. La suppression en 1997 du service national a entraîné la disparition des VSNA (volontaires du service national actif) cependant très utiles. Actuellement, ces affectations sont remplacées par des séjours de courte durée lors de catastrophe ou de guerre. C'est dans cette optique que le Pharo a créé un brevet de médecins des missions extérieures.

C'est donc dans ce contexte évolutif qu'il convient d'envisager la coopération française pour la formation. En premier, il appartient aux dirigeants du pays de fixer le nombre de médecins, de sages-femmes, d'infirmiers que le pays peut accueillir dans l'immédiat et dans l'avenir.

Devant la difficulté d'affecter ces personnels diplômés dans les centres ruraux, les pays ont souvent recours à du personnel auxiliaire. Par personnel auxiliaire on entend un personnel ayant une formation de base et une formation technique plus courtes que le personnel pleinement qualifié. C'était le cas des médecins africains ou des « felchers » en Union soviétique Actuellement plusieurs pays forment des agents techniques de santé (ATS), sorte de supers infirmiers appelés à remplacer le médecin dans certains actes. Le plan doit aussi tenir comte de la médecine traditionnelle : des guérisseurs, des matrones, des « médecines locales.

Certains ont préconisé de coopter le guérisseur dans l'équipe de santé. On peut alors orienter ses activités en particulier vers d'éducation sanitaire. Cependant, cela n'est pas toujours facile à réaliser surtout quand le guérisseur use de pratiques culturelles, de magie, qui s'opposent alors aux actions officielles et peuvent retarder des thérapeutiques plus actives.

Les matrones (accoucheuses traditionnelles) jouent un rôle important dans une action de proximité. Il en existe toujours une ou deux par village et elles jouissent d'une grande autorité. Souvent d'ailleurs, elles sont les femmes du chef du village. Elles peuvent être formées, c'est d'ailleurs ce que recommandent l'OMS et l'UNICEF. Cette formation doit être essentiellement pratique, portée sur l'hygiène et être donnée à la maternité la plus proche du domicile de la matrone (maternité du centre de santé du district). A la fin du stage, une trousse (type hygea, fournie par l'UNICEF) est remise à la matrone. Elle contient le minimum nécessaire à l'accouchement y compris du matériel stérile qui sera renouvelé lorsque la matrone viendra déclarer la naissance à la

maternité. Dans certains cas, il est possible de demander à la matrone de dépister certaines anomalies. Elle peut également être utilisée dans d'autres activités préventives en particulier dans la surveillance de la santé des enfants.

La médecine traditionnelle (qu'on peut encore appeler médecine complémentaire ou parallèle), se rapporte « aux pratiques, méthodes, savoir, croyances en matière de santé, qui impliquent l'usage à des fins médicales de plantes, de parties d'animaux et de minéraux, de thérapies spirituelles, de techniques et d'exercices manuels, séparément ou en association pour soigner, diagnostiquer, prévoir les maladies ou préserver la santé ».

En Afrique, jusqu'à 80 % de la population a recours à cette médecine.

Bien que l'industrie pharmaceutique ait étudié les « médecines » utilisées par les guérisseurs et en ait tiré quelques médicaments actifs, il est encore possible que certaines plantes aient quelques vertus curatives. Devant le coût élevé des médicaments et leur rareté, il peut être utile d'utiliser cette phytothérapie locale.

Les facultés de médecine ont comme objectifs principaux :

d'une part, former des médecins pour les services hospitaliers. Certains deviendront spécialistes, enseignants et chefs de service,

d'autre part, former des médecins essentiellement pour les postes ruraux. Ces derniers seront responsables d'un centre de santé de district (sous-préfecture) desservant vint à cinquante mille habitants vivant dans des conditions difficiles. C'est une tâche bien différente de celle d'un médecin de ville européen.

C'est un métier difficile, ce qui explique le peu d'enthousiasme des jeunes pour ces postes de « brousse ». Une meilleure rémunération, l'obligation de servir quelques années en zone rurale à la fin des études sont des solutions. Des organisations telles « Santé Sud » ont pour objectif de faciliter l'installation des jeunes médecins dans les postes de brousse.

On peut aussi espérer qu'une modification des programmes d'enseignement leur montrant l'importance de leur rôle dans la population, leur fonction de chef d'une équipe, la participation à des recherches, le plus souvent opérationnelles, pourraient améliorer leur motivation.

Le programme de base doit donc faire une large part aux taches de santé publique et aux soins de santé primaires : statistiques et épidémiologie, grandes endémies, problèmes nutritionnels, planification sanitaire, organisation des services de santé, éducation sanitaire,

L'enseignement théorique doit être complété par des stages dans des centres de santé ruraux, aménagés pour accueillir les étudiants comme cela a été fait au Sénégal (Khombole et Diara), en Guinée (Maferinyah), en Côte d'Ivoire (Attekoy), au Mali (Bamako).

Les spécialistes

L'organisation des spécialités médicales dans les pays en développement a généralement été envisagée sur le modèle de ce qui existe dans les nations occidentales. Cette attitude a conduit à de nombreux échecs en raison d'une prise en compte insuffisante des réalités démographiques, économiques, culturelles et politiques.

Les spécialistes sont en nombre insuffisant et principalement concentrés dans la capitale. Même dans ces grandes villes les spécialistes sont frustrés en raison des mauvaises conditions de travail, ce qui favorise l'exode dans les pays équipés.

Une deuxième constatation est l'insuffisance et la médiocrité habituelle des infrastructures de spécialité en particulier des appareillages dont la maintenance se révèle coûteuse et difficile. Les patients éprouvent de grandes difficultés à avoir accès aux soins spécialisés. Certes, l'éloignement de leur domicile et la faiblesse des infrastructures sont en cause mais également, il faut tenir compte de la faiblesse des ressources financières des patients qui rend souvent inabordables les explorations complémentaires et la thérapeutique.

Pour rompre l'isolement du malade, il a été recommandé de créer des centres secondaires de spécialité ce qui est le plus souvent irréalisable. On peut aussi former le médecin, voire l'infirmier ou l'aide technique de santé à certaines activités de diagnostique et de soins même chirurgicaux. La création de cliniques privées a été encouragée par le ministère de la coopération française dans le but de diminuer les évacuations sanitaires d'urgence vers la France avec le risque de créer une médecine à deux vitesses.

La première démarche est donc de déterminer quelles sont les spécialités nécessaires : en dehors des services hospitaliers d'aide au diagnostique (biologie, imagerie médicale) sont retenues généralement, la chirurgie générale et l'obstétrique, la pédiatrie, la médecine générale, la santé publique. Le programme doit naturellement s'adapter aux conditions des zones rurales du pays.

Les autres personnels

A côté des médecins, des infirmiers et des sages-femmes, d'autres catégories de personnel interviennent dans le maintien de la santé. Leur formation est apparue plus tard et est encore peu développée.

Les agents techniques d'assainissement

La formation d'agents techniques d'assainissement se justifie par l'importance des problèmes d'assainissement. Leur rôle est d'assurer et de contrôler la fourniture d'eau potable, la construction et l'entretien des latrines, la collecte et

la destruction des ordures, de lutter contre les insectes vecteurs : donc, d'améliorer l'environnement en espérant rompre la chaîne de transmission des maladies infectieuses, parasitaires et virales.

Les gestionnaires

Pour administrer certes les hôpitaux mais aussi les centres de santé et toute la structure de santé. Une formation de ce type a été initiée dans trois pays par l'Ecole Nationale de la Santé Publique de Rennes.

Les techniciens de laboratoire (comme ceci a été exposé à l'Académie par Nelly Marchal).

Méthodes de coopération

Plusieurs méthodes de coopération peuvent être envisagées.

En premier les missions d'experts qui longtemps ont constitué la méthode de base de la coopération.

Le petit nombre d'enseignants locaux justifiait l'envoi d'enseignants pour collaborer à la mise au point des programmes et participer à leur application. Ces missions effectuées par des enseignants en activité, avaient l'inconvénient de grouper l'enseignement de la discipline sur quinze à vingt jours, bouleversant les programmes des autres enseignements et imposant aux étudiants (et aux enseignants) 45 heures et même plus par semaine.

Le système anglais consistant à envoyer en mission de plusieurs mois des professeurs en retraite remédiait à ces inconvénients et permettait à l'enseignant d'obtenir une meilleure connaissance du pays et d'assurer une certaine continuité d'action.

Actuellement, l'objectif de telle mission n'est plus d'intervenir dans l'enseignement de base mais de contribuer à la formation des formateurs aux méthodes pédagogiques modernes, de collaborer à la formation des spécialistes et à la formation continue.

Le développement de l'informatique ouvre de nouvelles perspectives (télé médecine).

Les stages demeurent une méthode de base de la coopération.

Il peut s'agir de stages dans les pays voisins. C'est le cas en Afrique où le développement de services médicaux dans certaines capitales est suffisant pour assurer, en partie, la formation d'un spécialiste.

Mais les plus importants sont les stages à l'étranger et en particulier en France.

Pour les pays en voie de développement, le stage en France doit être réservé à des médecins sélectionnés pour qui sera établi un contrat personnel d'objectifs assurant la carrière du stagiaire.

Une autre forme de coopération est de collaborer à **la formation continue** en participant à des journées ou des séminaires nationaux ou internationaux dont le programme associe des données locales à des interventions étrangères portant sur les progrès en médecine et le développement des techniques, malheureusement difficilement applicables, aux pays en développement.

Des échanges d'étudiants sont intéressants en créant des liens entre les deux pays concernés. Des échanges de professeurs sont également possibles à un niveau supérieur mais sont encore peu développés. Ce sont surtout les pays en voie de développement qui réclament la venue de conférenciers étrangers.

Le jumelage entre villes peut favoriser la coopération.

La coopération peut encore prendre d'autres formes : rédaction de polycopiés, dotation à la bibliothèque, formation aux moyens audio-visuels...

La recherche

Les activités de recherche sont nécessaires pour valoriser un bon enseignement.

L'établissement d'un programme entre un laboratoire occidental et un laboratoire de pays en développement (programme Nord-Sud Campus) est un moyen, non seulement de stimuler les activités du chercheur local, mais aussi de lui fournir des moyens supplémentaires pour faire fonctionner son laboratoire.

En effet, trop souvent les chercheurs ayant reçu une très bonne formation à l'étranger, de retour au pays, se trouvent avec des crédits insuffisants pour assurer un minimum de fonctionnement de leur laboratoire.

D'autre part, pour les pays dits du nord, c'est la possibilité de mieux appréhender les données des pays en développement.

Dans certains pays existent déjà des centres de recherches de très haut niveau (Instituts Pasteur, Institut du paludisme à Bamako....) qu'il faut maintenir et développer. Parallèlement, doit se développer une recherche opérationnelle visant à une meilleure connaissance de la situation sanitaire et à l'évaluation des mesures proposées. Ce type de recherche trouve bien sa place dans les centres avancés où ces recherches peuvent être effectuées par des étudiants préparant leur thèse sous la direction d'un professeur du CHU. Cette approche nécessite, comme nous l'avons déjà vu, une bonne formation en santé publique et en épidémiologie au cours des études de base Les écoles doctorales régionales, créées dans certains pays, permettent d'initier, sur place, les jeunes à la recherche.

ANNEXE — 1

DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET SOCIO ÉCONOMIQUES

	Pays industrialisés	Pays sous-équipés	Guinée	RCA
Population totale			5 millions	
< à 15 ans	20- 25 %	35-40 %	40 %	
> 60ans	18-20 %	4 à 6 %	4.75 %	
Taux brut de natalité	10-15 ‰	40-50 ‰	55 ‰	44 ‰
Indice synthétique de fécondité (ISF) Nombre d'enfants/femme	1.3-1.9	6 à 8	6.1	5.9
Accroissement	0 ou moins	2.5 à 3.5 %	2.4 %	2.3 %
Espérance de vie	75-80 ans	35-45 ans	43 ans	
Population rurale	15-20 %	70 à 80 %	76 %	73 %
Habitants au km^2			Guinée forestière : 52 Haute Guinée : 9	
PNB /Habitant	10000 à 20000 USD	300 à 500 USD	350 USD	330 USD
Scolarisation	98 %	30 à 50 %	41 % garçons 30 % filles	59 % garçons 39 % filles

INDICATEURS SANITAIRES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES

	Pays industrialisés	Pays sous-équipés	Guinée	RCA
ISF	1.3-1.9	6 à 8	6.6	5.4
Taux brut mortalité	10-15 ‰	40 à 50 ‰	50 ‰	44 ‰
Mortalité maternelle	0.02 ‰	6 à 8 ‰	6 ‰	6 ‰
Mortalité infantile 0-1 an	6-12 ‰	100-200 ‰	150 ‰	131 ‰
Dont mortalité Néonatale 0-6 Jours			77,6 ‰	
Dont mortalité post-néonatale 7-28 jours			77.4 ‰	
Mortalité 1 à 5 ans	3 à 5 ‰	150-225 ‰	170 ‰	

95-170 = 30 pays dont 21 africains
94-31 = 29 pays dont 14 africains
< à 30 = 38 pays dont 0 en Afrique

Pathologies :

- malnutrition (marasme — Kwashiorkor)
- Maladies transmissibles

Combattues par :

- Assainissement du milieu (eau, matières usées,...)
- Éducation sanitaire et nutritionnelle
- Vaccinations.

CONCLUSIONS et RECOMMANDATIONS

L'Académie nationale de médecine s'associe à la demande du Comité Economique et Social d'augmenter les crédits en faveur de la coopération sanitaire avec les pays en voie de développement, pour des objectifs précis.

Au terme de ses réflexions, l'Académie présente dix recommandations :

— la création d'une institution nationale (commission interministérielle ?), reliée au Premier Ministre pour assurer la cohérence des actions entreprises qu'elles soient internationales, nationales ou territoriales, publiques ou privées ;

— que parmi les documents cadres de partenariat (DCP) établis en collaboration avec les autorités du pays, ceux concernant la santé soient prioritaires ;

— une restructuration des systèmes de santé avec un rééquilibrage des crédits entre les centres hospitaliers, indispensables et les réseaux des soins de santé primaires couvrant toute la population, eux aussi nécessaires ;

— la poursuite d'une politique internationale du médicament dans lequel l'accès aux médicaments repose sur la sélection des seuls médicaments validés (AMN), le choix de génériques disponibles et la recherche d'associations synergiques ;

— que les projets de formation du personnel de santé soient bien conformes à la politique sanitaire retenue pour le pays, tenant compte non seulement des besoins mais aussi des possibilités en particulier financières et que l'intégration du programme dans le plan général de développement en assure la maintenance ;

— que les cursus de base des personnels de santé (médecins, infirmières, sage-femmes) fassent une large place aux techniques de santé publique dont l'enseignement pratique nécessite des stages dans des centres ruraux aménagés pour recevoir des étudiants ;

— qu'à côté des personnels pleinement qualifiés, soient formés des personnels auxiliaires qui accepteront plus facilement une affectation en zone rurale ;

— la formation, à côté des formations envisagées précédemment, de personnels intervenant dans la santé : techniciens sanitaires, gestionnaires, techniciens de laboratoires ;

— que les stages à l'étranger, une des méthodes de base de la coopération, fassent l'objet d'un contrat d'objectifs personnalisé assurant l'avenir professionnel du candidat ;

— L'Académie recommande le développement des programmes de recherches en priorité opérationnelles ;

Le groupe de travail suggère que soit créé à l'Académie un comité des pays en voie de développement.

Ce comité, dans un premier temps pourrait donner son avis sur des projets, qu'ensuite l'Académie pourrait parrainer.

BIBLIOGRAPHIE

[1] ALIHOUNOU E., GANDAHO T. — La participation communautaire. *Bull. inf.*, Centre régionale pour le développement de la santé. Pahou, 1995, 003.

[2] ALLOGNINOU A.K. — Banques communautaires. Expérience du CREDESA, Info., 1995, 003.

[3] AURILLAC M. — La coopération sanitaire française. Ministère de la Coopération, 1987.

[4] DIALLO I. — Formation en santé publique en Afrique subsaharienne : espérances et opportunités. *Med. Trop.*, 2004, *64*, 6, 595-602.

[5] DUMAS M. — Organisation et développement des spécialités médicales dans les pays en développement. *Med. Trop.*, 2007, *67*, 1, 506.

[6] DUPONCHEL J.C. — Bilan des soins de santé primaires. *Med. Trop.*, 2004, *64*, 533-538.

[7] GENTILINI M. — La coopération sanitaire française dans les pays en développement. Conseil économique et social, 2006, 1 vol., 84 p.

[8] GODFRAIN J. — La coopération sanitaire française. Ministère de la coopération, 1996.

[9] GEORGY G. — Le petit soldat de l'empire. Ed. Fervane, 1992, 1 vol., 435 p.

[10] OMS — Les soins de santé primaires. OMS, Genève, 1978.

[11] OMS — L'utilisation des médicaments essentiels. Rapport technique, 1985.

[12] SENECAL J. — Définir la politique de coopération sanitaire de la France avec les pays sous-équipés. *Quotidien Med.*, 2002.

[13] UNICEF — L'initiative de Bamako : reconstruire les systèmes de santé. Unicef France, 1996, 20 p.

*

* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 1er juillet 2008, a adopté le texte de ce rapport avec une voix contre et une abstention.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1303-1304, séance du 10 juin 2008

RAPPORT 08-09

Au nom de la Commission XII (Thermalisme et eaux minérales)

Sur la demande d'avis relatif au classement de la commune de Casteljaloux (Lot-et-Garonne) en station hydrominérale

MOTS-CLÉS : SOURCES THERMALES. EAU MINÉRALISÉE.

Jean-Pierre NICOLAS *, Michel BOULANGE**

Casteljaloux, chef-lieu de canton du Lot-et-Garonne (cinq mille habitants), se situe à la limite du Marmandais et du pays d'Albret, immédiatement en bordure de la forêt landaise. La région est dominée économiquement par l'agriculture et l'arboriculture.

Il y a une quinzaine d'années, des forages effectués dans le cadre de recherches géothermiques à forte profondeur ont permis de recueillir en abondance suffisante (estimation plafonnée à 37 m^3/heure) des eaux chaudes (39,2° C), chloro-sulfatées, bicarbonatées sodiques et calciques, permettant d'envisager leur utilisation thérapeutique thermale.

A l'initiative de la commune, la construction d'un Etablissement a été envisagée puis réalisée. Sa structure architecturale permet d'accueillir à la fois dans des ailes différentes des patients rhumatisants (de l'ordre de 2000 annuellement) et une clientèle en cure de détente. La gestion en est aujourd'hui assurée par l'un des plus importants groupes français d'exploitants thermaux (Eurothermes).

A la suite des observations faites sur la nature et la qualité des eaux, des patients atteints d'affections de l'appareil locomoteur sont traités au niveau de l'Établissement.

L'agrément des sources et de l'indication thérapeutique ont fait l'objet de décisions ministérielles en 1995, après consultation et avis de l'Académie nationale de médecine [1].

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy. Biologiste des Hôpitaux.

1. Pierre DELAVEAU — Sur la demande d'autorisation d'exploiter comme eau minérale naturelle, à l'émergence, l'eau de la source Saint-Claude située à Casteljaloux (Lot et Garonne). *Bull.*

Un avis circonstancié énoncé en treize points, émanant du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, atteste de la qualité des eaux utilisées aux différents niveaux de consommation dans la commune de Casteljaloux et précise que depuis 2003, la DDASS effectue un contrôle sanitaire tous les quinze jours sur les paramètres les plus sensibles, cela après la détection de légionelles en plusieurs points de l'Établissement thermal en 2003.

C'est pour prévenir le renouvellement de pollutions bactériennes que le captage a été totalement révisé, avec mise en place de conduites d'extraction en acier inoxydable et d'une crépine traitée mécaniquement, cette opération entraînant des modifications mineures dans la composition de l'eau thermale recueillie. Une demande de révision de l'autorisation d'exploiter, actuellement en cours, a été formulée auprès du Préfet du département.

La démarche du pétitionnaire vise donc à obtenir le classement de la commune en station hydrominérale afin de bénéficier des avantages (perception de taxes de séjour en particulier) en application de la loi 1919-09-24 du 24 septembre 1919 modifiée et notamment de ses titres 1 à 9.

Par ailleurs, le titre de station classée et les financements complémentaires en découlant, pourraient sans doute permettre à la commune de mieux s'inscrire dans la démarche coordonnée actuelle d'abondement de crédits pour la Recherche thermale.

Les éléments les plus importants du dossier, tant sur les plans de la qualité des eaux et des installations que sur celui de l'environnement de la station, ne conduisant à aucune réserve, **la Commission XII de l'Académie nationale de médecine, réunie le 17 février 2008, sous la présidence du Professeur Claude Boudène, a émis un avis favorable au classement de la commune de Casteljaloux en station hydrominérale.**

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 10 juin 2008, a adopté le texte de ce rapport avec deux voix contre.

Acad. Natle. Med., 1993, nº 8, 1451-1464, séance du 23 novembre 1993 et *Bull. Acad. Natle. Med.*, 1995, nº 5, 1057-1058, séance du 23 mai 1995.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1305-1310, séance du 24 juin 2008

RAPPORT 08-10

Au nom de la commission XII (Thermalisme et eaux minérales)

Sur la demande d'orientation thérapeutique supplémentaire « Rhumatologie » pour la station thermale de Châtel-Guyon

MOTS-CLÉS : SOURCES THERMALES. EAU MINÉRALISÉE. RHUMATOLOGIE. CHÂTEL-GUYON (PUY-DE-DÔME).

Patrice QUENEAU * et Pascale JEAMBRUN**

Par lettre du Directeur de la Sécurité sociale, en date du 22 mai 2008 et en application des dispositions du Code de la Santé publique, notamment les articles R 1322-5 et suivants, l'Académie nationale de médecine a été saisie d'une demande d'avis sur l'autorisation de l'orientation thérapeutique supplémentaire « Rhumatologie » pour la station thermale de Châtel-Guyon (Puy-de-Dôme).

Historique des captages

Située en contre bas des premiers contreforts cristallins hercyniens de la chaîne des Puys, Châtel-Guyon se trouve à 430 mètres d'altitude, en bordure de la plaine de la Limagne, 20 km au nord de Clermont-Ferrand. L'origine de ses sources minérales chaudes est en relation avec la grande faille bordière occidentale de la Limagne.

La station est gérée par la Société des eaux minérales et des établissements thermaux de Châtel-Guyon (SEMCG). Elle comporte deux établissements thermaux : les Thermes du Splendid alimentés par le captage « Carnot Est » et les Thermes Henry par les captages « Aubignat Ouest » et « Louise Nord ».

Les trois sources ont une similitude de composition permettant l'exploitation des ressources indifféremment l'une de l'autre et en toute proportion de mélange. Ce sont des eaux fortement minéralisées (≈ 6.150 mg/l), chloro-

* Membre de l'Académie nationale de médecine.
** Docteur en médecine, Past-présidente de la Société Française d'Hydrologie et de Climatologie Médicales, spécialiste en nutrition et médecine thermale, ethnologue.

bicarbonatées sodiques, calciques et magnésiennes, carbo-gazeuses. Les forages « Aubignat Ouest » et « Carnot Est », d'une profondeur de 101 m, permettent un débit horaire de 60 m^3 ; le forage « Louise Nord », d'une profondeur de 41 mètres, permet un débit horaire de 50 m^3. La température est relativement stable, de l'ordre de 36° à l'émergence pour les 3 captages [1].

Il est envisagé d'adapter la configuration architecturale des Thermes Henry pour cette nouvelle orientation par la création d'une piscine avec un bassin de mobilisation et l'installation de cabines pour les soins spécifiques (illutations, massages, cataplasmes).

Les sources et les forages ont des réseaux distincts et sont implantés dans le parc thermal de Châtel-Guyon dont le sol appartient à la commune et le sous-sol à la SEMCG.

Motif de la demande

La demande de la station thermale de Châtel-Guyon est de se voir attribuer une troisième orientation thérapeutique, la rhumatologie, à côté des maladies de l'appareil digestif, de l'appareil réno-urinaire, l'orientation gynécologie étant supprimée.

Les médecins thermaux ont constaté que les soins pratiqués pendant la cure à indication digestive ou urinaire, apportaient aussi une amélioration sensible aux patients souffrant de rhumatismes, amélioration se prolongeant sur plusieurs mois. Aussi, ont-ils diligenté une étude clinique destinée à préciser scientifiquement ces constatations de leur pratique quotidienne. Un protocole a été élaboré avec le Service de Rhumatologie du CHU de Clermont-Ferrand (Pr Ristori, Pr Soubrier).

Éléments de réponse

Sécurité

La demande de sécurité n'est pas nécessaire pour cette demande qui ne porte ni sur une nouvelle eau, ni sur une nouvelle installation. L'Académie nationale de médecine, en date du 24 juin 2003, avait donné un ***avis favorable*** à l'exploitation des trois sources et à leur utilisation en traitements locaux avec consommation uniquement sur prescription médicale, dans le cadre d'une cure thermale et en évitant toute distribution en buvette publique du fait de leur teneur en arsenic, bore et de leur radioactivité naturelle [2]. Cette autorisation est confirmée par la préfecture du Puy-de-Dôme en date du 30 janvier 2008.

1. *Bull. Acad. Natle Méd.* 2003, *187*, nº 6. Séance du 24 juin 2003.
2. *Bull. Acad. Natle Med.* 2006, nº 1, 233-235.

Évaluation thérapeutique

La méthode choisie est celle de l'observation prolongée d'une cohorte avec mesures répétées [modèle 1] suivant en cela les critères exigibles pour que l'Académie donne un avis favorable à une demande de nouvelle orientation thérapeutique (assemblée plénière du 25/01/2006).

Méthodologie

Il s'est agi d'une **étude prospective, longitudinale sur 6 mois** visant à évaluer l'impact d'une cure thermale à Châtel-Guyon chez 53 patients porteurs d'une lombalgie chronique.

Les patients ont tous bénéficié du traitement thermal associé au traitement conventionnel. Ils ont été évalués avant le début de la cure puis 3, 15 et 26 semaines après l'initiation du traitement thermal. Le traitement s'effectuait en ambulatoire chez des patients habitant dans un rayon de 40 km autour de Châtel-Guyon.

Le médecin recruteur était un médecin thermal de la station, qui a assuré seul l'inclusion.

Le médecin investigateur (du Service de Rhumatologie du CHU de Clermont-Ferrand) a assuré le suivi des patients en **total insu** à S0, S3, S15 et S26. Deux assistants de recherche clinique (ARC) étaient dévolus à l'étude.

La cure était gratuite pour les volontaires inclus dans l'étude, celle-ci ayant obtenu l'accord du CCPPRB de la région Auvergne lors de sa séance du 2 juillet 2001.

Critères

Le critère principal de jugement a été l'évaluation de la douleur lombaire, par le patient, grâce à une **échelle visuelle analogique** (EVA) aux semaines (S) S0, S3, S15 et S26.

Les critères secondaires ont été cliniques avec l'échelle d'incapacité fonctionnelle pour l'évaluation des lombalgies (Eifel), le questionnaire de Dallas, l'indice de Schöber et la distance doigt-sol. La consommation d'antalgiques n'a pu être mesurée que durant les 15 premières semaines.

Réalisation

Les soins donnés (6 jours sur 7 pendant 3 semaines) ont été ceux habituellement pratiqués dans la station. Ils étaient au nombre de 4 : bain général avec douche en immersion par buses fixes ou mobiles à 36° C pendant 15 minutes,

douche locale au jet à 38° C pendant 3 minutes, douche générale à 38° C pendant 4 minutes et l'application locale de cataplasme à 45° C pendant 15 minutes.

Ni massage, ni kinésithérapie n'ont été pratiqués.

Résultats

On constate une réduction significative du critère principal (p=0,045, <0,001 et = 0,047 respectivement à S3, S15 et S26) (tableau 1).

Les critères secondaires s'améliorent également de façon significative sur une durée de 6 mois. La distance doigt-sol est significativement différente à S3 et S15. A contrario, la consommation d'antalgiques, qui n'a pu être mesurée que jusqu'à S15, n'est diminuée qu'à S3 et ne se maintient pas dans le temps.

Conclusion

À l'appui de sa demande de l'orientation « Rhumatologie », en complément des orientations « appareils digestif et urinaire », la station de Châtel-Guyon a présenté un dossier qui comporte une étude clinique réalisée en collaboration avec le Service de Rhumatologie du CHU de Clermont-Ferrand, et qui a reçu l'accord du CCPPRB de la Région Auvergne.

Cette étude suit les recommandations de l'Académie et adopte un des modèles proposés dans ses recommandations pour l'obtention d'une nouvelle orientation thérapeutique. Cet essai pragmatique montre l'efficacité à court et à moyen termes de la cure thermale de Châtel-Guyon dans le traitement des lombalgies chroniques. Dans cet essai, l'efficacité ne peut pas être reliée à d'autres soins que les soins thermaux puisqu'il n'y a eu ni massage, ni kinésithérapie. Les changements de climat ou d'habitude de vie ne peuvent non plus être rendus responsables de l'activité thérapeutique puisque les patients vivaient à moins de 40 km de la station thermale, effectuant leur cure en ambulatoire. La limite de cette étude est l'absence de groupe contrôle.

La conclusion du Pr. Ristori est la suivante : « *Il a été démontré un effet thérapeutique dont le niveau de preuve peut être assimilé à un niveau B* (citant en cela les recommandations de l'ANAES en décembre 2000 pour la crénothérapie dans les lombalgies chroniques). *Dans le cadre des lombalgies chroniques, il n'existe pas de preuve d'efficacité de niveau A. La durée de l'efficacité thérapeutique semble être comprise entre 23 et 26 semaines.* »

On peut ajouter que, sur les quatre stations auvergnates ayant des eaux de même type, chloro-bicarbonatées, deux d'entre elles bénéficient déjà de l'orientation « Rhumatologie ».

TABLEAU 1. — Évolution et comparaison des paramètres d'activité des lombalgies chroniques par rapport au début de la cure thermale

	Paramètres lors du suivi	Différence par rapport à baseline	Comparaison par rapport à baseline p-value*
EVA douleur			
Semaine 3	29,10 ± 23,85	— 8,39 ± 33,77	**0,045**
Semaine 15	20,48 ± 17,62	— 16,42 ± 25,72	**<0,001**
Semaine 26	28,58 ± 22,10	— 9,18 ± 32,20	**0,047**
Dallas. Activités quotidiennes			
Semaine 3	30,84 ± 23,14	— 12,28 ± 25,17	**0,006**
Semaine 15	25,16 ± 20,59	— 18,22 ± 20,77	**<0,001**
Semaine 26	27,48 ± 22,53	— 14,80 ± 22,38	**0,007**
Dallas. Travail et loisirs			
Semaine 3	22,00 ± 18,10	— 9,70 ± 18,94	**0,007**
Semaine 15	18,43 ± 17,42	— 14,33 ± 16,79	**<0,001**
Semaine 26	20,30 ± 17,30	— 11,60 ± 16,14	**0,002**
Dallas. Dépression-Anxiété			
Semaine 3	11,20 ± 14,59	— 9,00 ± 17,47	**0,003**
Semaine 15	9,18 ± 12,26	— 10,92 ± 17,76	**<0,001**
Semaine 26	10,74 ± 13,14	— 9,36 ± 15,17	**0,002**
Dallas. Comportement social			
Semaine 3	11,70 ± 14,09	— 4,20 ± 13,53	0,081
Semaine 15	10,41 ± 13,80	— 6,02 ± 16,36	**0,020**
Semaine 26	11,6 ± 13,94	— 4,40 ± 14,97	0,076
Eifel			
Semaine 3	6,53 ± 4,57	— 2,71 ± 4,63	**0,004**
Semaine 15	6,19 ± 4,42	— 2,88 ± 4,87	**0,003**
Semaine 26	6,62 ± 4,34	— 2,48 ± 4,42	**0,012**
Schöber (en cm)			
Semaine 3	4,00 ± 1,22	0,32 ± 1,03	0,239
Semaine 15	4,02 ± 1,21	0,31 ± 0,97	0,165
Semaine 26	3,81 ± 1,01	0,09 ± 0,79	0,436
Distance doigt-sol (en cm)			
Semaine 3	14,00 ± 11,75	— 4,96 ± 12,62	**0,043**
Semaine 15	13,90 ± 14,47	— 5,21 ± 16,86	**0,023**
Semaine 26	15,08 ± 10,86	— 3,46 ± 10,00	0,151
Consommation d'antalgiques			
Semaine 3	5,27 ± 11,78	— 0,93 ± 9,97	0,418
Semaine 15	7,14 ± 15,86	1,26 ± 13,14	0,777

* Test de Wilcoxon sur séries appariées

Dans ces conditions, la Commission XII de l'Académie, placée sous la Présidence du Professeur Claude Boudène, émet, dans sa séance du 17 juin 2008, un **avis favorable à l'obtention de l'orientation « Rhumatologie » pour la station de Châtel-Guyon, sous réserve d'une consommation uniquement sur prescription médicale.**

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 24 juin 2008, a adopté le texte de ce rapport avec une voix contre et six abstentions.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1311-1315, séance du 24 juin 2008

PRÉSENTATION D'OUVRAGES

Séance du 24 juin 2008

Milgrom Edwin et Baulieu Étienne-Émile. — Hormones, santé publique et développement. Rapport Nº 28 de l'Académie des sciences. EDP sciences, Les Ullis, 2008.

L'Académie des sciences rédige régulièrement à la demande du Ministre de l'Éducation nationale et de la Recherche des rapports dans les domaines de la science et de la technologie. Le dernier rapport publié en 2008 et coordonné par Edwin Milgrom et Etienne-Emile. Baulieu est intitulé « Hormones, santé publique et environnement ». L'endocrinologie née au XIXe siècle avec la découverte des hormones et de leurs organes de production a subi une mutation considérable avec les progrès de la biologie cellulaire et moléculaire. Après la description des récepteurs hormonaux et des voies de signalisation, l'endocrinologie inverse qui part de l'analyse du génome a permis d'identifier de nouvelles hormones comme ligands de récepteurs orphelins, de conférer à de nouveaux tissus, comme le tissu adipeux, le statut de glande endocrine et de révéler l'existence de facteurs régulateurs jusqu'alors inconnus. Les techniques nouvelles, création de souris aux gènes délétés ou surexprimés, analyse du transcriptome avec les puces à ADN, puis maintenant du protéome des tissus permettent de comprendre quelles fonctions sont assurées par un gène donné et comment les gènes sont régulés. L'originalité de cet ouvrage est de faire le lien entre endocrinologie et santé publique et d'expliquer quels sont les mécanismes biologiques impliqués dans une série de problèmes majeurs de notre temps. Les auteurs en ont sélectionné sept : les cancers hormono-dépendants, la contraception, le traitement hormonal substitutif de la ménopause, l'obésité et le diabète de type 2, les relations entre hormones, longévité et vieillissement, les perturbateurs hormonaux présents dans l'environnement et l'utilisation des hormones dans l'élevage du bétail. Chacun de ces chapitres est suivi de recommandations destinées aux pouvoirs publics. On ne peut que résumer les grandes lignes de cet ouvrage. Parmi les cancers stimulés par les stéroïdes sexuels, les deux plus fréquents sont celui du sein, sensible aux oestrogènes et à la progestérone, et celui de la prostate, sensible aux androgènes. Ces hormones modifient l'expression des facteurs contrôlant la croissance et l'invasion tumorale. Les recommandations portent sur les axes de recherche à privilégier, en particulier les mécanismes de résistance aux traitements antihormonaux et le rôle des hormones dans les étapes initiales de la cancérogenèse. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause est source de bénéfices quant à la qualité de vie et au maintien de la masse osseuse, mais aussi de risques de thrombose et de développe-

ment de cancers du sein ou de l'ovaire. La conclusion est de réserver le remplacement hormonal au seul traitement symptomatique et d'en limiter la durée. Les méthodes de contraception hormonale évoluent ; mais, il est toujours nécessaire de mettre au point des procédés encore plus accessibles et associant contraception et prévention des maladies sexuellement transmissibles. La recherche dans le domaine de l'obésité et de sa complication, le syndrome métabolique et le diabète de type 2, a considérablement progressé. On a montré que l'« épidémie » d'obésité, surtout chez les jeunes, provenait d'une mauvaise adaptation aux changements récents de la vie en société dans les pays développés. Le tissu adipeux avec la production de leptine a été reconnu comme une glande endocrine, le contrôle hormonal de la prise alimentaire et de la dépense énergétique a été décrypté avec la découverte de nouvelles hormones hypothalamiques et, enfin, les polymorphismes génétiques favorisant le diabète de type 2 commencent à être identifiés. Les recommandations dans ce domaine portent sur la poursuite d'une politique efficace initié par le programme national nutrition santé et à compléter par des mesures réglementaires. Le rôle des hormones dans l'accroissement de la longévité a fait l'objet de nombreux travaux. Trois changements majeurs interviennent avec l'âge : l'arrêt de l'ovulation chez la femme et le déclin de la fonction endocrinienne du testicule chez l'homme, une « adrénopause » avec maintien de la production de cortisol, mais déficit en déhydroépiandrostérone que Étienne-Émile Baulieu a particulièrement étudié, et, enfin, une « somatopause » avec diminution de la production de l'hormone de croissance et de l'IGF-1. Les auteurs insistent sur la notion de fragilité du vieillard dont une des caractéristiques essentielles est la sarcopénie ou faiblesse musculaire. Ils restent sceptiques sur les corrections hormonales à y apporter et, même, sur les marqueurs biologiques du vieillissement qu'il conviendrait de retenir. Les xénobiotiques sont des composés de l'environnement soit naturels, comme les toxines végétales, soit provenant de l'industrie et de l'activité humaine. Certains d'entre eux se sont révélés être des perturbateurs hormonaux, l'exemple le plus connu étant l'effet oestrogénique des insecticides et antifongiques. À côté des polluants industriels, on incrimine aussi les additifs alimentaires. La liste de ces produits toxiques est en constante augmentation et a conduit à la création du projet européen REACH (« registration, evaluation, authorization of chemical products ») chargé d'éliminer les produits les plus dangereux. La recherche dans ce domaine doit élucider les mécanismes d'action des xénobiotiques, les potentialisations possibles de ces produits entre eux, les conditions d'exposition du public et des populations à risque, en particulier les métiers exposés. Le dernier problème examiné est celui de l'utilisation des hormones dans l'élevage du bétail, et, maintenant, des poissons. La palette d'utilisation des hormones est large : maîtrise des cycles de reproduction en utilisant des stéroïdes sexuels et des hormones gonadotropes, augmentation de la vitesse de croissance des animaux avec les anabolisants, augmentation de la production laitière avec l'hormone de croissance, maintien de la reproduction chez les poissons en captivité. Certaines de ces pratiques sont autorisées ou non selon le pays. La réglementation doit préserver la traçabilité des produits et s'inscrire dans le cadre admis du « développement durable ». La molécule la plus problématique reste l'oestradiol qui ingéré de façon

continu, même à faibles doses, pourrait perturber la puberté chez le garçon et la fécondité chez l'adulte de sexe masculin.

Les études épidémiologiques qui précèdent et justifient les mesures de santé publique sont incomplètes si les mécanismes impliqués restent inconnus. C'est le mérite de cet ouvrage de répondre à cette attente. Son originalité ne vient pas tellement des recommandations qui rejoignent celles communément admises, mais du justificatif qui leur est apporté par l'explication des bases moléculaires et cellulaires des effets des toxiques étudiés.

Raymond Ardaillou

Séance du 24 juin 2008

Bazex Jacques. — Sport & Peau. Guide à l'usage du sportif, du médecin et de son entourage. Éditions Privat, 2008, 1 vol., 235 p.,

Le titre de ce petit ouvrage montre bien qu'il vise un large public, c'est-à-dire les sportifs, et ceci quel que soit le sport auquel ils consacrent plus ou moins de temps, donc à titre amateur aussi bien que professionnel, mais également les médecins, que ceux-ci pratiquent une activité sportive ou qu'ils conseillent un sportif. C'est dire que nombreux devraient être ceux qui auraient intérêt à consulter ce guide, d'autant plus qu'il y est précisé que celui-ci s'adresse également à l'entourage des uns comme des autres.

Abondamment illustré, cet ouvrage commence par nous présenter la peau, cet organe qui nous protège, avec son comportement au cours de l'exercice physique, surtout si celui-ci est intensif, puis les dermatoses qui peuvent soit se révéler soit être aggravées à cette occasion.

Après un bref rappel de la constitution de la peau et de son rôle, l'ouvrage comporte des informations sur les modifications qu'elle subit selon l'âge et le sexe ; il décrit la peau du sportif en consacrant quelques pages aux diverses influences qui peuvent l'affecter (la transpiration, les perturbations hormonales, la dépression immunitaire), mais aussi aux réactions qui diffèrent avec l'âge, ainsi qu'aux traumatismes dont elle peut être l'objet. Puis viennent les descriptions, succinctes mais suffisantes, de dermatoses qui sont classées suivant qu'elles sont liées aux conditions climatiques ou à l'environnement, ainsi que selon leur cause : infectieuse, parasitaire, traumatique ou allergique.

Après ces généralités viennent les descriptions cliniques des dermatoses, réparties en douze brefs chapitres, que l'on rencontre plus particulièrement lors de la pratique de certaines activités sportives, parmi lesquels les sports aquatiques, de montagne, équestres, la chasse, le tennis, le golf, l'athlétisme, le cyclisme...

Quelques pages sont consacrées au chapitre intitulé « Sport et handicap ». Jacques Bazex y rappelle les altérations cutanées de certains syndromes affectant les tissus conjonctif et élastique, tels ceux de Marfan ou d'Ehlers-Danlos, ainsi que les épidermolyses bulleuses congénitales, qui peuvent constituer un véritable handicap pour la pratique de certains sports surtout de haut niveau ou de compétition. Sur un autre plan, il insiste sur le fait que la médiatisation actuelle des faits sportifs entraîne une recrudescence de l'engouement pour les manœuvres de tatouage et de piercing et donc de leurs complications. Sont ensuite rappelés les stigmates dermatologiques du dopage, en insistant sur les deux types de substances qui ont des effets cutanés spécifiques bien connus : la créatine et les androgènes.

Le dernier chapitre détaille la prise en charge recommandée aux sportifs, notamment leur hygiène de vie, en insistant sur le fait que le jeune pratiquant doit être conscient que la peau et ses annexes constituent la première barrière protectrice de son corps et doivent donc être l'objet de soins attentifs. Est en particulier rappelée l'importance de la lutte contre la sècheresse cutanée, de la protection solaire et de la prévention d'infections infectieuses aussi bien microbiennes que virales ou dermatophytiques.

Agréable à lire, abondamment illustré de figures sportives ou dermatologiques, ce petit Guide de deux cent trente-cinq pages, peut aussi être consulté avec beaucoup d'intérêt par les médecins non dermatologistes, de même que par les non médecins. Comme l'indique d'ailleurs son sous-titre, sa lecture mérite donc d'être recommandée au sportif, comme au médecin à qui il demande des conseils, voire à tout son entourage et, bien entendu, au médecin, si celui-ci est lui-même sportif.

Jean Civatte

Séance du 1er juillet 2008

Mattei J.F. — L'homme en quête d'humanité. Paris, Presses de la Renaissance, 2007, 261 pp.

Le titre de cet ouvrage n'est pas sans laisser place à deux interprétations concernant « l'homme en quête d'humanité ». Est-ce l'homme dans son sens générique, le représentant de notre espèce, l'humain que nous sommes tous ? Ou n'est-ce pas plutôt l'auteur lui-même dans sa propre recherche de ce qu'est l'humanité. Sa quête étant éclairée par son expérience personnelle. Ou plutôt par ses expériences. En l'occurrence nombreuses : il y a celle du pédiatre, celle du généticien, celle du parlementaire rapporteur de la Loi de Bioéthique, celle du Ministre de la Santé, de la famille et des personnes handicapées, enfin et plus récente celle du Président de la Croix-rouge française.

Que de points de vue différents, mais tellement complémentaires, bien utiles pour cerner l'humanité de l'homme moderne, de plus en plus individualiste mais de plus

en plus seul, à la fois espérant tout mais redoutant tout aussi du progrès de la science. Et surtout de la médecine.

Cet ouvrage tente le pari de fixer des limites aux tentatives et aux tentations de la médecine moderne.

Il commence par un rappel des grandes étapes du développement de la « conscience éthique ». Depuis sa tragique aurore à Nuremberg qui sera la cause première et l'origine de l'élaboration des grands principes éthiques jusqu'à leur application encadrée, pour la France, à partir de 1983, par le Comité consultatif national d'éthique (CCNE). Dans cette longue histoire, une place particulière est réservée aux deux foyers permanents de la problématique bioéthique que sont les deux extrémités de la vie ; son début marqué par des innovations toujours plus audacieuses, sa fin toujours reculée. Quelles limites doit s'imposer la médecine sous peine de se perdre. Malgré ses servitudes, ou peut-être à cause d'elles, c'est sur un cri de profond attachement à la médecine que se termine cette première partie.

La deuxième partie se fait encore plus personnelle avec notamment un long développement sur le rôle de la religion ou plutôt des religions dans l'humanisation. La science explique les faits et conditionne, certes, le progrès matériel. Mais elle n'apporte aucune valeur. Elle ne dit rien du devoir être, du sens qui doit orienter nos existences. C'est là le domaine de la religion dont l'auteur veut convaincre de l'utilité sociale. Et avec quel enthousiasme !

Tout aussi généreux est pour terminer un véritable hymne au don, non pas conçu dans le cadre étriqué du simple échange, du don attendant le contre-don, mais en tant qu'acte désintéressé, manifestation d'un altruisme constituant un véritable ciment social. On sent dans ce dernier chapitre la reconnaissance du responsable de la Croix rouge à l'égard des volontaires qui la font vivre. On y trouve aussi une cohérente continuité avec l'œuvre de son prédécesseur, Marc Gentilini.

Cet ouvrage vient après plusieurs contributions remarquées à la réflexion bioéthique. Mais par son recul il prend une tonalité de bilan. D'ailleurs une phrase de l'introduction l'annonçait : « vient un moment où il faut commencer de faire le tri et chercher le sens de ce que l'on a fait ».

Objectif atteint, pour le plus grand bonheur du lecteur.

Mais annonce-t-il un terme à une production littéraire fournie qui a déjà dépassé la dizaine de titres ? N'est-ce pas plutôt un tournant, l'annonce d'un nouveau cycle, dans un cadre plus large ? Comme tend à le prouver la toute récente sortie d'un nouvel ouvrage, d'un genre plus inattendu puisqu'il s'agit d'une biographie romancée.

A l'évidence il faut ajouter aux multiples aspects d'une féconde carrière une nouvelle facette, celle d'une passion de l'écriture, qui n'a pas fini de nous interpeller par la force de son style de ses convictions et de son imagination.

Georges David

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1317-1330, séance du 10 juin 2008

ACTES
DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 10 juin 2008

Présidence de M. Marc GENTILINI, *président*

ORDRE DU JOUR

Éloge

Éloge de M. Louis AUQUIER (1918-2007) par Jean-Baptiste PAOLAGGI.

Élections

Dans la 4e division

— **d'un membre titulaire (résidant),** en remplacement de M. Michel ARTHUIS, décédé.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis **:** *ex aequo et par ordre alphabétique* **:** MM. François BRICAIRE et Jean-Étienne TOUZE, M. Jean-Roger LE GALL

— **d'un membre titulaire (non résidant),** en remplacement de M. Marcel LEGRAIN, décédé.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis **:** M. Gérard DUBOIS (Amiens), *ex aequo et par ordre alphabétique :* MM. Dominique RICHARD-LENOBLE (Tours) et Paul VERT (Nancy)

Dans la 1ère division

— **d'un membre correspondant (non résidant)** en remplacement de M. Bernard LECHEVALIER, élu membre titulaire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis **:** MM. Pierre JAÏS (Bordeaux), Nadir SAOUDI (Monaco)

Dans la 3e division

— **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Angel SANTOS-RUIZ, décédé.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis **:** MM. Vassilios PAPADOPOULOS (Montréal)**,** Albert ADAM (Montréal)

Communiqués

Alerte aux cigarettes aromatisées dites cigarettes « bonbons »
Gérard DUBOIS et Roger NORDMANN.

Nouveau conditionnement de boissons alcooliques : risques de désinformation du public
Roger NORDMANN.

Rapports

Les Doulas : une profession émergente ?
Roger HENRION, *au nom de la commission X*.

Demande d'avis relatif au classement de la commune de Casteljaloux (Lot-et-Garonne) en station hydrominérale
Jean-Pierre NICOLAS, Michel BOULANGE, *au nom de la Commission XII*

Communications

Modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone (SPRMs) : perspectives médicales
Philippe BOUCHARD (Hôpital Saint-Antoine — Paris), Sophie OUZOUNIAN, Nathalie CHABBERT-BUFFET.

Prise en charge des vascularites nécrosantes systémiques associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Loïc GUILLEVIN (Hôpital Cochin — Paris).

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1317-1330, séance du 10 juin 2008

ACTES

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Paris le 31 mai 2008 du Professeur Jean-Paul BINET, membre titulaire dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Délivré d'une vie devenue sans objet au terme d'une maladie qui aura duré près de dix ans, Jean-Paul Binet nous a quittés le 31 mai 2008, assisté pendant toute cette décennie par sa famille et ses proches avec un dévouement exemplaire.

L'hommage qui lui a été rendu en la Chapelle du Val-de-Grâce le 4 juin par Jean Natali, Jean Langlois et Alain Carpentier au nom des trois académies auxquelles il appartenait et qui aurait pu être renouvelé à cette tribune, ne me dispense pas de rappeler devant vous les grands étapes de sa vie et de sa carrière.

Jean-Paul était né à Paris en 1924. Fils aîné de celui qui devint Doyen de la Faculté de médecine de Paris, le Professeur Léon Binet. Ses trois fils furent élevés, écrit Jean-Paul dans " *Souvenirs d'un fils* ", dans une laïcité toute chrétienne au sein d'une famille unie où prévalaient trois principes :

— le malade passe avant tout ;
— le travail est une vertu et non une tare ;
— exercer un métier que l'on aime est une chance et non un purgatoire.

- Après des études secondaires brillantes, un externat et un internat coupés par la guerre de 39-40, Jean-Paul fut incité par son père à explorer la carrière de chirurgien.
- Interne en 1945, médaille d'or des hôpitaux de Paris en 1951, prosecteur puis chirurgien-assistant des hôpitaux, il devient chirurgien de sanatorium publics en 1952, quatre ans plus tard chirurgien des hôpitaux de Paris, deux ans après maître de conférence agrégé à la Faculté.
- Il est nommé Chef de service au Centre Chirurgical Marie Lannelongue, qu'avait initié Charles Dubost, en 1964, où il restera jusqu'en 1989. Professeur sans chaire en 1967, il est titularisé Professeur de Clinique de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire en 1980.
- Attiré d'emblée et sous l'impulsion de ses maîtres par la chirurgie pulmonaire et thoracique, il s'est progressivement orienté vers la chirurgie du cœur à laquelle il se consacra ensuite exclusivement, marquant les progrès de la spécialité au rythme de ses propres travaux, avec ses collaborateurs, dont Jean Langlois, pendant plus de quinze ans.
- Il consacra ses efforts notamment aux malformations du nouveau-né et du nourrisson, chirurgie à propos de laquelle Jean-Paul Binet et son école avaient acquis, par leur maîtrise, une renommée méritée.

- A cette tribune, il présenta en 1983 une lecture à propos de 700 cas opérés de communication inter-ventriculaire chez le jeune enfant.
- En 1978, il est élu à l'Académie de Chirurgie, qu'il préside en 1991. En 1983 il est élu membre correspondant de l'Académie des sciences et membre titulaire de l'Académie nationale de médecine en 1984.
- Jean-Paul Binet a, parallèlement à ses activités de clinique chirurgicale, engagé des actions de recherche en chirurgie expérimentale au Centre Chirurgical Marie Lannelongue et au Centre d'Immunologie axé sur le thymus en liaison avec Jean-François Bach.
- Il était membre de nombreuses sociétés savantes françaises et étrangères, en particulier les associations américaine et britannique de chirurgie cardiovasculaire. Il était membre de l'Académie Royale de Médecine de Belgique et docteur honoris causa de l'Université d'Athènes.
- Croix de Guerre 1945, il avait servi au 6e Régiment des chasseurs d'Afrique. Il était médecin colonel de réserve et Commandeur de la Légion d'honneur.

Ce 4 juin, Jean-Paul Binet est entré dans l'espérance en la Chapelle du Val de Grâce, après de longs jours sans lumière.

A toute sa famille et à ses proches, l'Académie exprime à nouveau sa tristesse, et qu'il me soit permis de redire notre amitié à Jacques-Louis, qui a dû au cours de cette année 2008 accompagner la longue agonie de Sylvie et celle de son frère aîné, tout en assumant pleinement ses lourdes charges de Secrétaire perpétuel.

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes :

— une place de membre titulaire (résidant) dans la 3e division, section des sciences biologiques, à la suite de l'accession à l'éméritat du Pr Maurice Tubiana ;
— une place de membre titulaire (non résidant) dans la 3e division, section des sciences biologiques, à la suite de l'accession à l'éméritat du Pr Émile Aron ;
— une place de membre titulaire (non résidant) dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, à la suite de l'accession à l'éméritat du Pr Guy Lazorthes.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La Direction de la Sécurité sociale sollicite l'avis de l'Académie, par lettre du 22 mai 2008, sur la demande d'orientation thérapeutique supplémentaire (rhumatologie) présentée par la station thermale de Châtel-Guyon (Puy-de-Dôme).

Commission XII ((Thermalisme et eaux minérales)

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Mme M.-J. Simoen, Secrétaire générale du Fonds National de la Recherche Scientifique, informe, par lettre du 22 mai 2008, que le « Prix van Gysel pour la recherche biomédicale en Europe », d'un montant de 100.000 euros, sera décerné en 2009. Les candidatures à ce prix, destiné à favoriser le développement du haut enseignement et de la recherche dans le domaine biomédical, devront parvenir à Bruxelles avant le 15 décembre 2008. La personnalité qui introduit la candidature doit joindre à celle-ci un mémoire sur les mérites du candidat, mémoire rédigé en anglais et comprenant au maximum cinq pages.

M. Emmanuel-Alain Cabanis remercie pour son élection à une place de membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

M. Patrick Netter remercie pour son élection à une place de membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

Mme Dominique Lecomte remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

M. Dominique Carles remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

M. Jean-Paul Bounhoure (Toulouse) renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Louis Guize (Paris) renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle l'élection

— **d'un membre titulaire dans la 4e division, section d'hygiène, médecine préventive et épidémiologie**, en remplacement de M. Michel Arthuis, décédé.
La section présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

Ex aequo et par ordre alphabétique :

— M. François Bricaire et M. Jean-Étienne Touze
— M. Jean-Roger Le Gall

Il est procédé à *un premier tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	84
suffrages exprimés :	81
majorité (absolue) :	41

ont obtenu :	M. Bricaire	37
	M. Touze	34
	M. Le Gall	10
	Bulletins nuls	3
		84

Deuxième tour

	nombre de votants :	84
	suffrages exprimés :	81
	majorité (absolue) :	43
ont obtenu :	M. Bricaire	38
	M. Touze	40
	M. Le Gall	6
		84

Troisième tour

	nombre de votants :	85
	suffrages exprimés :	84
	majorité (simple)	
ont obtenu :	M. Bricaire	38
	M. Touze	44
	M. Le Gall	2
	Bulletin nul	1
		85

M. Jean-Étienne Touze, ayant obtenu la majorité des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 4ème division, section d'hygiène, médecine préventive et épidémiologie.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **d'un membre titulaire dans la 4ème division, section d'hygiène, médecine préventive et épidémiologie**, en remplacement de M. Marcel Legrain, décédé.

La section présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. Gérard Dubois (Amiens)

Ex aequo et par ordre alphabétique :

— M. Dominique Richard-Lenoble (Tours) et M. Paul Vert (Nancy)

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

	nombre de votants :	86
	suffrages exprimés :	84
	majorité (absolue) :	43
ont obtenu :	M. Dubois	20
	M. Richard-Lenoble	6
	M. Vert	56
	Bulletins blancs marqués d'une croix	2
	Bulletins nuls	2
		86

M. Paul Vert, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 4ème division, section d'hygiène, médecine préventive et épidémiologie.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **d'un membre correspondant (non résidant) dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Bernard Lechevalier, élu membre titulaire.

M. Pierre Jaïs (Bordeaux) est élu.

— **d'un membre correspondant étranger dans la 3e division, section des sciences pharmaceutiques**, en remplacement de M. Angel Santos-Ruiz, décédé.

M. Vassilios Papadopoulos (Montréal) est élu.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1317-1330, séance du 17 juin 2008

Séance thématique du mardi 17 juin 2008 « L'échinococcose alvéolaire : une parasitose d'actualité — ressources thérapeutiques »

Coordinateurs : Professeur Yves Chapuis *Académie nationale de médecine*
Professeur Georges Mantion *Académie nationale de chirurgie*
Présidence de M. Marc Gentilini*, président*

ORDRE DU JOUR

Introduction
Yves Chapuis

Le parasite et ses relations avec ses hôtes
Dominique Angèle Vuitton (Centre Collaborateur de l'OMS pour la Prévention et le Traitement des l'Echinococcoses humaines (CCOMS) — Besançon), Georges Mantion, Brigitte Bartholomot, Patrick Giraudoux, Solange Bresson-Hadni

Où l'échinococcose alvéolaire sévit-elle ?
Patrick Giraudoux (CCOMS — Besançon), Francis Raoul, Franck Boué, Benoît Combes, Renaud Piarroux, Solange Bresson-Hadni, Dominique-Angèle Vuitton

Une maladie comparable à un cancer du foie à marche lente
Solange Bresson-Hadni et Jean-Philippe Miguet (CHU Jean Minjoz — CCOMS — Besançon), Georges Mantion, Patrick Giraudoux, Dominique-Angèle Vuitton

Comment affirme-t-on le diagnostic ?
Solange Bresson-Hadni, Éric Delabrousse, Frédéric Grenouillet, Georges Mantion, Dominique-Angèle Vuitton

Le traitement de l'échinococcose alvéolaire humaine : une approche multidisciplinaire
Georges Mantion (CHU Jean Minjoz — CCOMS — Besançon), Solange Bresson-Hadni, Dominique-Angèle Vuitton, Hao Wen, Yves Chapuis, Michel Gillet

Conclusion
Georges Mantion

Communiqué

Les risques du téléphone portable. Mise au point

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1317-1330, séance du 24 juin 2008

Séance du mardi 24 juin 2008

Présidence de M. Marc GENTILINI, *président*

ORDRE DU JOUR

Débat d'actualité

La décentralisation des responsabilités de l'État en matière de santé publique
M. Renaud DENOIX de SAINT-MARC.

Élection

Dans la 3e division

— **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Bernard GLASSON, décédé.
Candidature dans l'ordre des suffrages recueillis **:** M. Albert ADAM (Montréal)

Information

Le mal au ventre en Afrique : pathologie et imaginaire
Francis KLOTZ (Val-de-Grâce-Paris et Hôpital principal-Dakar).

Communiqué

L'accès à la première année des études médicales
Daniel LOISANCE, au nom de la commission XV

Rapport

Demande d'orientation thérapeutique supplémentaire « Rhumatologie » pour la station thermale de Châtel-Guyon
Patrice QUENEAU et Pascale JEAMBRUN, au nom de la commission XII

Communication

L'herpèsvirus humain 8 (HHV-8) : aspects cliniques épidémiologiques et clonalité des maladies tumorales associées
Antoine Gessain (URA CNRS 3015 Institut Pasteur — Paris).

Présentation d'ouvrages

Hormones, santé publique et environnement sous la direction de Edwin Milgrom et Étienne-Émile Baulieu. Rapport 28 de l'Académie des sciences. Les Ullis : EDP sciences, 2008, 307 p. *Présentation faite par Raymond Ardaillou.*

Sport et peau — Guide à l'usage du sportif, du médecin et de son entourage
Jacques Bazex. Toulouse : Privat, 2008, 235 p. *Présentation faite par Jean Civatte.*

Comité secret

Rapport financier 2007
Jean Civatte.

Attribution des prix et médailles
Raymond Ardaillou.

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, *192*, nº 6, 1317-1330, séance du 1er juillet 2008

Séance du mardi 1er juillet 2008

Présidence de M. Marc Gentilini, *président*

ORDRE DU JOUR

Rapports

Nano sciences et médecine
Claude-Henri Chouard, Emmanuel-Alain Cabanis, Jacques Chambron, Edwin Milgrom, au nom d'un groupe de travail.

L'avenir de la biologie médicale en France
Claude Dreux, au nom d'un groupe de travail mixte Académie nationale de médecine-Académie nationale de pharmacie

Réflexions de l'Académie nationale de médecine sur la réforme de l'hôpital
Daniel Loisance, au nom de la commission XV et de la commission VIII.

Proposition pour une politique française de coopération sanitaire avec les pays en développement
Jean Senecal, au nom d'un groupe de travail.

Communiqué

Dépistage de la surdité dans la période néo-natale précoce
François Legent.

Communication

De l'utilité des animaux domestiques pour la recherche en immunologie
Bernard Charley (INRA — Jouy-en-Josas).

Présentation d'ouvrage

L'homme en quête d'humanité
Jean-François Mattéi Paris : Presses de la Renaissance, 2007, 261 p.
Présentation faite par Georges David.

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le Ministre du travail, des relations sociales, de la famille et de la solidarité remercie, par lettre du 23 juin 2008 sous la signature de son chef-adjoint de cabinet Samuel Baroukh, pour l'envoi du rapport sur *« Les doulas : une profession émergente ? »,* adopté par l'Académie le 10 juin.

Le Ministre de l'éducation nationale remercie, par lettre du 24 juin 2008, pour l'envoi du rapport sur *« Les doulas : une profession émergente ? »* et des deux communiqués : *« Alerte aux cigarettes aromatisées dites cigarettes « bonbons »* et *« Nouveau conditionnement de boissons alcooliques : risques de désinformation du public »,* adoptés par l'Académie le 10 juin.

La Ministre de l'économie, de l'industrie et de l'emploi remercie, par lettre du 27 juin 2008, pour l'envoi du communiqué consacré aux cigarettes aromatisées, dites « cigarettes bonbons » adopté par l'Académie le 10 juin.

La direction générale de la santé, sous-direction de la prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation, sollicite l'avis de l'Académie sur la demande d'autorisation d'exploiter l'eau minérale naturelle du Puits des Cordeliers, situé sur la commune de Salins-les-Bains, en vue de son utilisation à des fins thérapeutiques dans l'établissement thermal de Salins-les-Bains (Jura).

Commission XII (Thermalisme et eaux minérales)

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr L.M. Wolf, Président de l'Association Française des Médecins conciliateurs et médiateurs hospitaliers, sollicite le patronage de l'Académie pour la réunion nationale de son association qui aura lieu le vendredi 10 octobre 2008 à Paris.

Le patronage est accordé.

Les Prs Henri Lôo et Jean-Pierre Olié sollicitent le parrainage de l'Académie pour le 7e Congrès de l'Encéphale qui se tiendra au Palais des Congrès à Paris les 22, 23 et 24 janvier 2009.

Le parrainage est accordé.

Mme M.-J. Simoen, Secrétaire générale du Fonds National de la Recherche Scientifique, informe, par lettre du 2 juin 2008, que le « Prix Gagna A. & Ch. Van Heck », d'un montant de 75 000 euros, sera décerné pour la troisième fois en 2009. Les candidatures à ce prix triennal et international, destiné à récompenser un chercheur ou médecin dont les travaux auront contribué à la guérison d'un mal encore incurable à ce jour, ou dont la recherche mène à l'espoir d'une proche guérison devront parvenir à Bruxelles avant le 1er octobre 2008.

M. Jacques Rouëssé (Paris), membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

M. Patrice Jaillon (Paris), membre correspondant dans la 3e division, section des sciences biologiques, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

M. Dominique Poitout (Marseille), membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

M. Jean-Marc Leger (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Antoine Gessain (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 4e division, section d'hygiène, médecine préventive et épidémiologie.

M. Hamza Essaddam (Tunis) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Daniel Bontoux (Poitiers), membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

M. Gérard Schaison (Paris), membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

M. Jacques Barbier (Poitiers), membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

M. Gilles Crepin (Lille), membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

M. Jacques Marescaux (Strasbourg), membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

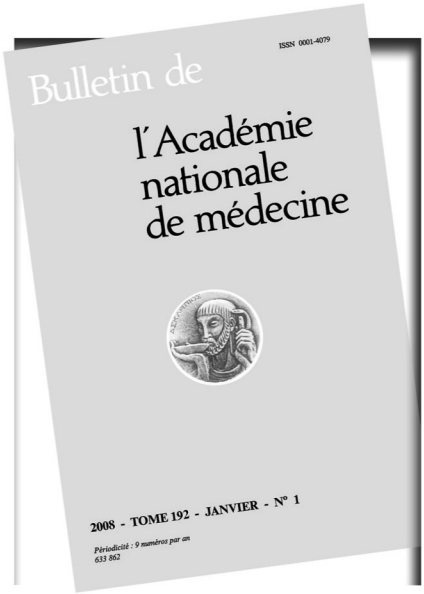
M. Francis Galibert (Rennes), membre correspondant dans la 3e division, section des sciences pharmaceutiques, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

Le Dr Irène Kahn-Bensaude, Présidente de la Section Santé publique du Conseil national de l'Ordre des médecins, remercie pour l'envoi du rapport *« Les Doulas : une profession émergente ? »,* adopté par l'Académie le 10 juin 2008.

Le Médecin général inspecteur Jean Étienne Touze remercie pour son élection à une place de membre titulaire dans la 4e division, section d'hygiène, médecine préventive et épidémiologie.

M. Paul Vert (Nancy) remercie pour son élection à une place de membre titulaire dans la 4e division, section d'hygiène, médecine préventive et épidémiologie.

M. Pierre Jaïs (Pessac) remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.



Abonnez-vous au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

Profitez de nos **facilités de paiement** :

- Optez pour un paiement en **4 fois sans frais** sur une année
- **Abonnez-vous en ligne** sur www.masson.fr/revues*

*Offre valable uniquement pour les particuliers.

Bulletin de l'Académie nationale de médecine

Bulletin d'abonnement

À RETOURNER OU À FAXER À Elsevier Masson SAS - Service Abonnements 62 rue Camille Desmoulins - 92442 Issy les Moulineaux cedex - France - Fax : + 33 (0)1 71 16 55 88

❑ **Oui,** je souhaite m'abonner au **Bulletin de l'Académie nationale de médecine.**

TARIFS	ABONNEMENT 2008 / 1 AN - 9 N°		
	Particulier*	Institution	Interne, CCA
France TTC	❑ 159 €	❑ 248 €	❑ 76 €
UE TTC**	❑ 162,34 €	❑ 261,38 €	❑ 77,60 €
Suisse HT	❑ 159 €	❑ 256 €	-
Reste du monde HT	❑ 159 €	❑ 270 €	❑ 76 €

M08A015A

COORDONNÉES

Nom .....

Prénom .....

Profession/spécialité .....

Adresse .....

.....

Code postal |_|_|_|_|_| Ville .....

Pays .....

Tél .....

Email .....

* Nos conditions spéciales "particuliers" sont réservées strictement à tout nouvel abonné dont le paiement est effectué en son nom propre et l'abonnement à son adresse personnelle.

** Pour bénéficier d'un tarif exonéré, veuillez nous indiquer votre n° de TVA intracommunautaire : .....

Elsevier Masson SAS / Société par actions simplifiée au capital de 675 376 euros / RCS Nanterre B 542 037 031 / Locataire-gérant de la société d' Édition de l'Association d'Enseignement Médical des Hôpitaux de Paris.

Conformément à l'article 27 de la loi Informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant. Sauf opposition de votre part, ces informations pourront être utilisées par des tiers.

ELSEVIER MASSON

1 Je choisis de **régler comptant :**

VEUILLEZ
- ❑ Trouver ci-joint mon chèque d'un montant de .....€ à l'ordre d'Elsevier Masson SAS
- ❑ Débiter ma carte de crédit (CB, Eurocard, MasterCard ou Visa) d'un montant total de .....€

N° |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|

Expire à fin |_|_| |_|_|

Cryptogramme (Notez les trois derniers chiffres du N° inscrit au dos de votre carte, près de la signature) : |_|_|_|

Date et signature

❑ M'adresser une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels

2 Je choisis de régler en **4 fois sans frais** sur un an ; soit 4 fois .....€

AUTORISATION DE PRÉLÈVEMENT J'autorise l'Établissement teneur de mon compte à prélever sur ce dernier, si la situation le permet, tous les prélèvements ordonnés par le créancier désigné ci-dessous. En cas de litige sur un prélèvement, je pourrai en faire suspendre l'exécution par simple demande à l'établissement teneur de mon compte. Je réglerai le différend directement avec le créancier.

NOM, PRÉNOM ET ADRESSE DU DÉBITEUR

NOM ET ADRESSE DU CRÉANCIER
ELSEVIER MASSON SAS
62 rue Camille Desmoulins
92442 Issy les Moulineaux cedex
RCS Nanterre B 542 037 031

N° NATIONAL D'EMETTEUR 335 398

COMPTE À DÉBITER

Code établissement	Code guichet	Clé RIB	Numéro de compte

NOM ET ADRESSE DE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DU COMPTE À DÉBITER

Date : Signature (OBLIGATOIRE) :

Prélèvement trimestriel

Prière de retourner cette autorisation de prélèvement en y joignant un relevé d'identité bancaire (RIB), ou postale (RIP) ou de compte d'épargne (RICE)

A échéance, mon abonnement se renouvellera tacitement pour une durée indéterminée. Je pourrai y mettre fin à tout moment par simple courrier recommandé adressé à Elsevier Masson. Je serai prévenu de toute augmentation avec un préavis de deux mois.

Printed in France *Le Directeur de la publication* M. Jacques-Louis BINET.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 PARIS), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1er juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2008, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 4e trimestre 2008 — No 0190.
commission paritaire no 787 AD