Tome 196 — Mars — N° 3 2012

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par

MM. Raymond Ardaillou, Secrétaire perpétuel
et Daniel Couturier, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
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.

Raymond Ardaillou, Secrétaire perpétuel
et Daniel Couturier, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
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

567 de Louis-François Hollender (1922-2011)
Christian Meyer

Séance thématique
Vaccins humains, vaccins vétérinaires, même combat
Human and veterinary vaccines : the same endeavor

573 Introduction
André-Laurent Parodi

575 Nouveautés vaccinales en médecine humaine
New human vaccines
Emmanuel Grimprel

589 La place de la vaccination en santé animale
Role of vaccination in animal health
Paul-Pierre Pastoret

591 Prévention vaccinale de deux maladies émergentes à vecteur : la fièvre catarrhale du mouton et l'infection à virus West Nile
Vaccination against two vector-borne diseases : bluetongue and West Nile
Stéphan Zientara, Damien Vitour, Sylvie Lecollinet

603 Le refus des vaccinations. Aspects actuels en 2012 et solutions en santé publique
Vaccine refusa land implications for public health in 2012
Pierre Bégué

619 Conclusion
Pierre Bégué

Séance dédiée au développement des thérapeutiques moléculaires en dermatologie

621 Actualités sur la physiopathologie de la dermatite atopique
Atopic dermatitis : pathophysiology update
Alain Taieb

631 Développement de traitements ciblés pour les lymphomes T cutanés. Revue de la littérature
Development of targeted treatments for cutaneous T cell lymphomas
Martine Bagot

643 Place des traitements immunosuppresseurs au cours de la prise en charge de la dermatite atopique
Place of immunosuppressors in atopic dermatitis
Yves de Prost

653 Conclusion
Jacques Bazex

Séance dédiée aux évolutions technologiques dans le traitement des pathologies cardio-vasculaires

655 Présentation
Jean Natali, Yves Logeais

659 Implantation par cathétérisme cardiaque de la valve aortique dans le rétrécissement aortique dégénératif
Catheter-assisted implantation of aortic valves in degenerative aortic stenosis
Alain Cribier

663 Traitement des anévrismes de la crosse aortique : pour un nouveau modèle « translationnel » entre médecine et technologie
Treatment of aneurismal lesions of the aortic arch : towards a new model of collaboration between physicians and technologists
Fabien Koskas, Yannick Georg, Julien Gaudric, Chika Cho, Laurent Chiche

Communications

685 L'ulcère de Buruli : hypothèses relatives au mode de transmission de *Mycobacterium ulcerans*
Buruli ulcer : hypothetical modes of transmission of *Mycobacterium ulceran*
François Rodhain

693 Les protéines Ding : propriétés biochimiques, structurales et capacité à inhiber la réplication du virus VIH-1
Ding proteines, their biochemical and structural properties and their ability to inhibit HIV-1 replication
Eric Chabrière, Mikael Elias, Julien Hiblot, Ahmed Djeghader, Christian Schwartz, Olivier Rohr, Patrick Masson

705 La carcinogenèse colorectale
Colorectal carcinogenesis
Nicki Agnantis, Anna C. Goussia

Rapport

717 12-04 Médicaments et adaptation néonatale : l'héritage médicamenteux
Impact of drug exposure in utero on neonatal adaptation
Paul Vert et Elisabeth Eléfant (au nom d'un groupe de travail au sein de la Comission X — Reproduction et Développement)

Communiqués

739 De la pratique excessive des jeux sur écrans aux addictions
On screen games : from excess to addiction
Marie-Christine Mouren, Michel Lejoyeux, Marie-France Le Heuzey

743 Publicité pour l'alcool : pour un retour à l'esprit de la loi Evin
Alcohol : for a return to the spirit of Evin's law
Gérard Dubois, Roger Nordmann

747 A propos de la commotion cérébrale chez les sportifs
Sport-related concussion
Roger Henrion, Emmanuel-Alain Cabanis

751 Détection et prévention des conduites suicidaires chez l'adolescent
Detection and prevention of suicidal behaviour in adolescence
Xavier Pommereau, Jacques Battin

755 Pour un renforcement du contrôle du tabac en France : place des hausses dissuasives et répétées des taxes sur le tabac
Gérard Dubois

Information

759 Le cannabis
Cannabis
Gérard Dubois

Chronique historique

761 De l'introduction en France de la nutrition parentérale totale au premier succès de la transplantation intestinale chez l'enfant
From the advent of total parenteral nutrition to the first successful pediatric intestinal graft in France
Denys Pellerin

Présentation d'ouvrage

781 Bouvenot G. et Caulin C. — *Guide du bon usage du médicament*.
Ed. Lavoisier, 2e édition, novembre 2011, Paris, 1 300 p.
Présenté par Patrice Queneau

Vie de l'Académie

Libre opinion

783 L'École du Baron Guillaume Dupuytren. Chirurgien chef de l'Hôtel-Dieu de Paris au XIXe siècle.
Pierre Vayre

791 Hématologie translationnelle
Translational hematology
Changgeng Ruan

795 Actes

Recommandations aux auteurs

805 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

807 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 567-572, séance du 13 mars 2012

Éloge de Louis-François Hollender (1922-2011)

Christian MEYER *

Monsieur le Président,
Monsieur le Secrétaire perpétuel,
Mesdames et Messieurs,
Chers Collègues

Louis-François Hollender est né le 15 février 1922 à Strasbourg au sein d'une vieille famille alsacienne. Son père pharmacien et chimiste lui a inculqué très tôt les valeurs du travail et de la discipline avec une sévérité que tempérait une mère affectueuse et indulgente. Le jeune Louis fait ses études secondaires au Collège épiscopal Saint-Étienne de Strasbourg sous l'autorité et l'exigence d'excellence des frères marianistes. De cette « éducation » il aura gardé le sens aigu de la rigueur et de la solidité morale. Après une « rhétorique » classique consacrée au latin et au grec, il passe en juillet 1939 son baccalauréat en philosophie.

Deux mois plus tard c'est la guerre et Strasbourg est évacuée. Dans ce contexte, Louis-François Hollender s'inscrit en octobre 1939 à la Faculté des Sciences de Nancy et réussit son examen qui lui permet d'accéder aux études de médecine. Un an

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, Chirurgie générale et digestive, CHU Hautepierre — 67098 Strasbourg ; e-mail : christian.meyer@chru-strasbourg.fr

Tirés à part : Professeur Christian MEYER, même adresse

après il entre à la Faculté de Médecine de Fribourg en Brisgau où il fera ses deux premières années et c'est en juin 1942 qu'il rejoint, au péril de sa vie, la zone libre.

À Clermont-Ferrand, Louis-F. Hollender intègre la Faculté de Médecine de Strasbourg qui s'y trouvait repliée et s'inscrit en troisième année. Refusant d'être envoyé de force en Allemagne pour le service de travail obligatoire, il décide d'y échapper et pour ce faire passe le concours d'entrée de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon qu'il réussit en avril 1943. Dix-huit mois plus tard, en août 1944, il participe comme jeune médecin aspirant aux combats pour la libération de Paris.

Démobilisé et de retour en Alsace fin 1945, Louis-F. Hollender décoré de la Médaille des Evadés et Réfractaires, réussit en 1946 le concours de l'Internat des Hôpitaux de Strasbourg et obtient, en1947, un poste d'interne à la clinique chirurgicale B, à l'époque un grand service de trois-cents lits dirigé par le Professeur Alfred Weiss pour lequel il conservera sa vie durant estime et affection.

Nommé Chef de Clinique en 1952 il bénéficie d'une bourse d'études qui lui permet de séjourner comme « Visiting surgeon » pendant un an aux États-Unis.

Cette année passée outre-Atlantique va beaucoup le marquer car elle lui permet de découvrir la chirurgie moderne de l'après-guerre aux côtés de chirurgiens célèbres tels que Eugène Bricker à Saint-Louis, chez qui, il voit les premières vessies intestinales, Alexander Brunswig à New-York qui lui enseigne les exentérations pelviennes, Richard Sweet et Kenneth Warren à Boston qui l'initient respectivement à la chirurgie oesophagienne et pancréatique, Lester Dragstedt à Chicago, promoteur de la vagotomie dans le traitement de l'ulcère gastro-duodénal et Warren Cole qui excellait dans la réparation des voies biliaires.

Ébloui par cette expérience qu'il considéra comme inégalée, l'homme gardera de cette année féconde une profonde fascination pour les États-Unis, l'organisation de la chirurgie et la stimulation constante insufflée par l'esprit libéral et concurrentiel qui règnait dans ce pays. Nonobstant les propositions qui lui étaient faites au plan professionnel de rester en Amérique du Nord, Louis-F. Hollender a préféré rejoindre l'Alsace, région à laquelle il était profondément attaché, pour ensuite passer successivement en 1956 et 1959 les concours d'Assistanat et de Chirurgicat des Hôpitaux de Strasbourg.

Reçu au concours d'Agrégation de Chirurgie Générale en 1955, à l'âge de 33 ans, il est nommé Professeur sans chaire en 1970 et promu Professeur titulaire en 1971, fonction qu'il occupera durant près de vingt ans jusqu'en 1990 avant d'accéder à l'Éméritat.

Attaché au progrès, curieux de toute innovation, il n'a de cesse de se former et de voir ce qui se fait ailleurs. C'est ainsi qu'il fait de courts séjours à Lyon chez Paul Santy et Pierre Mallet-Guy, grands spécialistes pour l'un de la chirurgie oesophagienne et pour l'autre de la chirurgie pancréatique, avant de fréquenter plus tard à Paris les services de Jean Quénu puis de Lucien Léger à l'Hôpital Cochin, de Jean-Louis Lortat-Jacob à l'Hôpital Beaujon, de Jacques Hepp à Bichat et de Marcel Roux à

Vaugirard. Il ira également à l'étranger, notamment à Bonn chez le Professeur Gutgemann réputé pour exceller dans les anastomoses porto-cave, chez Boerema à Amsterdam qui avait mis au point une technique originale d'anastomose oesophagienne mécanique par un « bouton » qui portera son nom et au Saint-Marks Hospital de Londres, haut lieu de la chirurgie colorectale.

Dans son service, qu'il dirigea avec maestria de 1971 à I988, il était considéré comme un chef d'école charismatique, intransigeant mais juste, effectuant une technique opératoire rigoureuse et précise, soucieux d'une surveillance attentive de ses opérés et d'un engagement sans faille à leur égard. Très proche de ses patients et de leurs familles, éminemment respectueux d'une approche humaniste de la chirurgie, il était très aimé de ses malades.

Fort de sa notoriété nationale et internationale, notamment servi par une aisance d'expression tant en anglais qu'en allemand, Louis-F. Hollender a parcouru le monde pour faire connaître la chirurgie française. En retour, il a reçu dans son service et contribué à former de nombreux jeunes chirurgiens étrangers originaires de divers pays d'Europe et surtout d'Amérique du Sud qui ont toujours gardé en souvenir la bienveillance de son accueil. Certains d'entre eux ont par la suite accédé à de hautes fonctions académiques dans leur pays et ont conservé des liens étroits avec la France.

Infatigable à la tâche et doué d'un grand sens de l'organisation, très urbain dans ses rapports avec ses collègues et ouvert sur autrui et sur le monde, Louis-F. Hollender a organisé et présidé avec succès, à plusieurs reprises à Strasbourg, des congrès chirurgicaux internationaux. C'est ainsi que se sont tenus en 1973 le Congrès mondial du Collegium International de Chirurgiae Digestivae puis le 1er Congrès français sur la vagotomie et en 1982 le Congrès de la Société Internationale de Chirurgie Colorectale.

Impliqué dans la défense et le devenir de la profession, il a présidé pendant huit ans le Collège National des Chirurgiens Français et de ce fait participé à plusieurs commissions ministérielles dont une, remarquée, sur la chirurgie ambulatoire.

L'œuvre scientifique du Professeur Louis-François Hollender est remarquable à tous égards. Elle porte sur plus d'un millier de publications, communications et conférences prononcées à travers le monde dans lesquelles tous les domaines de la pathologie chirurgicale et surtout de l'appareil digestif sont abordés. Il a également rédigé une dizaine d'ouvrages concernant la chirurgie gastro-entérologique, les pancréatites aiguës et chroniques, les stomies intestinales, les vagotomies et la chirurgie du grand épiploon, ouvrages parus aussi bien en langue française qu'en allemand et en anglais. Il a par ailleurs collaboré à de nombreuses revues chirurgicales françaises et étrangères parmi lesquelles les réputés World Journal of Surgery et Digestive Surgery, dont il fut un des membres fondateurs.

Intéressé par l'histoire de la chirurgie il a publié en 2000 avec sa fille, le Docteur Emmanuelle During-Hollender, un livre très documenté intitulé « Chirurgiens et Chirurgie à Strasbourg » et en 2008 avec son ami, Jean Roethinger « Les Chirurgiens d'Alsace à l'Académie de Médecine ».

Membre de l'Académie nationale de chirurgie depuis 1976 où il a présenté de nombreuses communications il en a été le Président en 1981. Elu membre correspondant de l'Académie nationale de médecine en 1981, puis membre titulaire en 1993, il en fut le Président en 2003, devenant ainsi le premier chirurgien strasbourgeois à occuper ce fauteuil prestigieux. Son discours prononcé à cette occasion a notamment souligné de façon brillante la grandeur et les servitudes du métier de chirurgien.

Fortement impliqué dans la vie de l'Académie nationale de médecine et doté d'un extraordinaire dynamisme il a organisé au sein de notre illustre Institution plusieurs sessions à thèmes et rédigé des rapports traitant en particulier de « L'accompagnement de fin de vie » et réalisé deux vastes enquêtes remises à l'autorité ministérielle qui concernaient « La désaffection pour les carrières hospitalo-universitaires », et « L'avenir des chefs de service des hôpitaux généraux ».

En marge de sa carrière hospitalo-universitaire, Louis-F. Hollender fut aussi Conseiller municipal de Strasbourg de 1983 à 1989, Président du Comité de Strasbourg de la Croix Rouge Française, Président de la section du Bas-Rhin de la Société d'Entraide de la Légion d'honneur, Président fondateur de l'Association Alsace — Etats-Unis et Vice Président de la Société des Amis de l'Université de Strasbourg.

Ces multiples activités, reflet à la fois de son engagement hospitalo-universitaire et de citoyen, lui ont valu de nombreuses récompenses et distinctions dont les titres de Docteurs Honoris causa des universités d'Athènes, de Cordoba et de Rome, le Prix National Ferdinando Palasciano décerné par la République Italienne, le Prix Gimbernat par la Société Royale de Chirurgie de Catalogne, la médaille d'Honneur de l' Université de Lima et la médaille Aschoff de l'Université de Fribourg en Brisgau. Louis Hollender était Commandeur de l'Ordre national de la Légion d'honneur et de celui des Palmes Académiques.

Sa personnalité dont il convient de souligner la distinction naturelle, l'élégance du propos et la grande courtoisie, pouvait pour certains paraître de prime abord comme distante, voire froide. En réalité, l'homme animé d'une intelligence pleine de finesse et non dénuée d'humour, était chaleureux avec ses proches et ses élèves, prévenant et attentif à l'égard des autres et fidèle en amitié.

Doté d'une excellente formation classique, féru d'histoire et fortement enraciné dans sa culture alsacienne et rhénane, il avait notamment animé pendant de nombreuses années les réunions annuelles de la « Regio », structure ancestrale qui fédérait jadis les universités du Rhin dit « Inférieur » à savoir celles de Bâle, Fribourg en Brisgau et Strasbourg. Il excellait avec bonheur aussi bien dans l'expression écrite que dans l'art de discourir et possédait un indéniable talent oratoire. Il est resté actif jusque quelques mois avant sa disparition et n'aurait manqué sous aucun prétexte les réunions des commissions et les séances pleinières hebdomadaires de sa chère Académie à laquelle il était très attaché.

Après une courte maladie qu'il surmonta avec force et dignité, le « Patron » nous a quittés paisiblement et pour toujours, entouré des siens, le 13 mai 2011.

Louis-François Hollender était un homme de bien et un chirurgien dans la plénitude de son être ; sans nul doute la chirurgie française a perdu une de ses figures emblématiques. Son souvenir restera à jamais dans nos mémoires et dans nos cœurs.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 573-574, séance du 6 mars 2012

SÉANCE THÉMATIQUE

Vaccins humains, vaccins vétérinaires, même combat

MOTS-CLÉS : VACCINATIONS. VACCINS VÉTÉRINAIRES

Human and veterinary vaccines : the same endeavor

KEY-WORDS (Index medicus) : VACCINATION. VETERINARY VACCINES

INTRODUCTION

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

André-Laurent PARODI *

Cette séance à thème proposée par la IVe Division « Santé Publique » a été organisée, par notre confrère Marc Girard, avec l'aide de notre confrère Pierre Bègué, momentanément empêché, Marc Girard m'a confié le soin d'en faire la présentation.

Pourquoi le choix de ce thème ?

Comme l'écrit si bien notre confrère Hervé Bazin dans l'introduction de son récent ouvrage « Vaccination : a History » : « sans nul doute, les vaccinations ont représenté, en médecine, le progrès le plus remarquable ».

Le même constat est également fait en médecine vétérinaire. C'est la raison pour laquelle la IVe Division a proposé ce thème, en y associant, comme l'y invite sa composition, la partie vétérinaire.

Au cours de cette séance, les progrès récents en vaccinologie, accomplis dans les deux médecines, seront présentés.

Un aspect, de la vaccination animale peut-être moins connu, sera développé ; celui des vaccins permettant de distinguer immunologiquement, les animaux

* Président de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : a.parodi@academie-medecine.fr

Tirés à part : Professeur André-Laurent PARODI, même adresse

vaccinés des animaux naturellement infectés. Ces vaccins dits DIVA (*Differenciating infected from vaccinated animals*) permettent de coupler la prophylaxie médicale d'une maladie — par les vaccinations — à la prophylaxie sanitaire qui consiste à isoler, voire à abattre, les animaux naturellement infectés.

Je rappellerai que l'année 2011 a vu l'éradication par vaccination d'une maladie animale très dommageable, la peste bovine, ajoutant ainsi à l'éradication de la variole en médecine de l'homme.

Enfin, à un moment où l'arme antibiotique faiblit face à l'antibio résistance, la vaccination demeure un des atouts à privilégier contre certaines infections bactériennes.

Et cependant, comme on le dira, au même titre que la vaccination humaine, dans nos sociétés la vaccination en médecine vétérinaire se heurte à des oppositions.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 575-588, séance du 6 mars 2012

COMMUNICATION

Nouveautés vaccinales en médecine humaine

MOTS-CLÉS : VACCINS. INFECTIONS À MENINGOCOQUES. GRIPPE HUMAINE

New human vaccines

KEY-WORDS (Index medicus) : VACCINES. MENINGOCOCCAL INFECTIONS. INFLUENZA, HUMAN

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Emmanuel GRIMPREL *

RÉSUMÉ

Des vaccins protéiques dirigés contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe B sont actuellement en cours de développement. Le plus avancé, Bexsero®, est encore en cours d'évaluation par l'agence européenne. Les AMM qui seront éventuellement attribuées, le seront sur la seule base des données de tolérance et d'immunogénicité et sur des données théoriques de couverture effectuées in vitro. *Il sera indispensable de procéder dans un second temps à des études cliniques d'efficacité sur le terrain, une fois mise en place une stratégie de vaccination étendue. De nouveaux vaccins grippaux ont été récemment élaborés avec comme principal objectif de mieux répondre à la problématique de la prévention de la grippe chez l'enfant. Le vaccin nasal Fluenz® est un vaccin vivant atténué trivalent. Son efficacité chez l'enfant est meilleure que celle du vaccin inactivé trivalent saisonnier classique mais son AMM est limitée à l'enfant de plus de deux ans pour des questions de tolérance et d'efficacité. Le vaccin adjuvé Fluad® est actuellement autorisé chez le sujet de plus de soixante-cinq ans et fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique. L'immunogénicité de ce vaccin injectable inactivé trivalent a été renforcée par l'adjonction de l'adjuvant MF59 (squalène), adjuvant qui a été incorporé au vaccin grippe pandémique Pandemrix®. Ce vaccin pourrait être d'un grand intérêt pour la vaccination grippale des nourrissons pour lesquels la vaccination saisonnière avec les vaccins injectables inactivés non adjuvés s'avère peu ou pas efficace, à la condition que son profil de tolérance soit acceptable.*

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine
Pédiatrie générale, Hôpital d'enfants Armand-Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter — 75012 Paris, France ; e-mail : emmanuel.grimprel@trs.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Emmanuel GRIMPREL, même adresse
Article reçu le 20 février 2012, accepté le 5 mars 2012

SUMMARY

Proteinaceous meningococcal B vaccines are under development, and the most advanced, Bexsero®, is currently being evaluated by the European Medicines Agency. Approval, if granted, will be based on safety, immunogenicity, and theoretical strain coverage established in vitro. *Clinical effectiveness will only be determined after market release. New, more effective influenza vaccines are also being developed. A trivalent attenuated nasal influenza vaccine (Fluenz®) shows better efficacy in children than the classic trivalent seasonal inactivated vaccine, but its use is restricted to children over 2 years of age because of safety and efficacy considerations. The more potent trivalent (MF59) adjuvated inactivated influenza vaccine (Fluad®), licensed for adults over 65 years of age, is being evaluated through a pediatric investigation plan. This vaccine could be useful for infants in whom unadjuvated inactivated vaccines are poorly protective, but its safety must first be fully established.*

INTRODUCTION

La « vaccinologie » est une discipline récente qui a pris un essor important dans le domaine de la prévention des maladies infectieuses en médecine humaine. Elle est en perpétuelle et rapide évolution du fait des nécessaires adaptations à l'épidémiologie et aux besoins sociétaux. Ces dernières années ont été marquées en France par la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives pneumococciques et méningococciques C et contre les infections à papillomavirus humains. Depuis, d'autres vaccins ont été développés ou sont encore en cours de développement et devront faire l'objet d'une analyse des autorités de santé.

LES NOUVEAUX VACCINS MÉNINGOCOCCIQUES

Les vaccins méningococciques polyosidiques

Les vaccins méningococciques actuellement utilisés sont constitués de fractions polyosidiques capsulaires de surface, molécules naturellement peu immunogènes chez le nourrisson avant deux ans. Leur conjugaison avec des protéines a permis de contourner ce problème, et dès lors, des vaccins polyosidiques conjugués monovalents C puis multivalents A,C,Y,W135 ont été développés et utilisés avec succès en Europe et aux États-Unis. Ces vaccins ont la capacité de protéger contre l'ensemble des souches de méningocoque qui portent le ou les sérogroupes choisis. Cette stratégie n'a pas pu s'appliquer aux souches de sérogroupe B prédominantes dans les pays industrialisés. D'importantes similitudes entre le polyoside capsulaire B et les résidus glycosyl présents sur certaines protéines cellulaires humaines comme les molécules d'adhésion des cellules neurales fœtales NCAM exposent de facto au risque théorique de maladie auto-immune si cet antigène est utilisé dans une stratégie de vaccination [1]. C'est donc vers les multiples protéines de surface bactérienne que la recherche a dû se tourner pour développer d'autres types de

vaccins. Le répertoire de combinaison de ces différents antigènes est limité au sein des souches hyperinvasives réunies au sein de certains complexes clonaux. Cette notion a permis d'envisager le développement de vaccins protéiques en associant quelques protéines choisies à partir d'antigènes conservés, voire à partir de plusieurs variants d'un même antigène [2].

Les premiers vaccins protéiques « sur mesure » de type OMV

Les premiers vaccins protéiques mis au point ont été constitués de vésicules extraites par détersion à partir d'une suspension bactérienne (vaccins OMV pour Outer Membrane Vesicle). Leur composition antigénique est complexe et varie considérablement selon la souche bactérienne choisie et selon les conditions de culture utilisées pour la production du vaccin [3]. Les vésicules contiennent de multiples protéines de membrane externe dont la protéine PorA qui est la plus importante en terme de protection. Selon ce mode de préparation, le choix des antigènes vaccinaux n'est pas possible. La conséquence est que les protéines ainsi sélectionnées gardent une spécificité pour la souche choisie pour la préparation du vaccin. Ces vaccins « sur mesure » n'ont donc comme ambition que de protéger contre une souche particulière et n'ont été utilisés que dans des pays dans lesquels une seule souche clonale hyper endémique sévissait comme Cuba et plus récemment la Nouvelle Zélande (vaccin Men-ZB®) [4], la Norvège et la France (vaccin MenBvac®) [5]. En règle générale, la protection conférée par ces vaccins s'étend peu ou pas aux autres souches, même voisines, à moins de partager les mêmes antigènes immunodominants (Por A) comme cela a été le cas avec les souches épidémiques de Norvège et de Normandie.

Les vaccins protéiques à vocation « universelle »

Les industriels ont tenté d'identifier d'autres protéines ayant un potentiel de couverture plus large. Pour cela, plusieurs méthodologies ont été suivies. L'approche biochimique et immunologique, via le fractionnement de préparations protéiques membranaires issues de souches de méningocoque B et injectées chez l'animal a permis d'identifier une première molécule antigénique, LP2086 ultérieurement nommée factor H binding protein (fHbp), [6]. Cet antigène est d'emblée apparu comme prometteur du fait de sa capacité à induire la synthèse d'anticorps fonctionnels bactéricides, seuls anticorps dont la présence a été corrélée à une protection clinique. C'est en effet à l'occasion de la mise en place de la vaccination méningococcique C au Royaume-Uni que le dosage de l'activité bactéricide du sérum (SBA) en présence de complément animal (lapin, rSBA) ou humain (hSBA) a été définitivement établi comme corrélat immunologique de protection (séroprotection).

Une autre approche, utilisant la technique de « vaccinologie reverse » a permis, grâce à un balayage complet du génome de la bactérie, d'identifier 570 séquences de lecture ouverte codant de possibles protéines de surface cellulaire [7]. L'étape

suivante a consisté à produire la protéine dans un système d'expression (généralement *E. coli*) puis de tester son immunogénicité. Au total, 27 antigènes protéiques ont été sélectionnés pour leur capacité à induire une réponse immune bactéricide chez l'animal [8]. Parmi ces antigènes figure la protéine fHbp. Il ne restait plus qu'à choisir les antigènes protéiques qui constitueront le candidat vaccin. Ce choix a été difficile tant les exigences sont nombreuses. Les antigènes protéiques doivent en effet :

— être communs aux principales souches virulentes circulantes réunies au sein de groupes clonaux et avoir peu de variation génomique au sein de ces souches et de ces groupes ;
— être exprimés en quantités suffisantes lors de la croissance bactérienne ;
— et induire la synthèse d'anticorps fonctionnels bactéricides en hSBA chez le sujet vacciné à des taux suffisants.

Trois protéines ont été récemment sélectionnées dans le cadre du développement de vaccins recombinants [9].

— La protéine fHbp (factor H binding protein, également nommée GNA 1870 ou rLP 2086) est une lipoprotéine de surface qui intervient dans la régulation de la voie alterne du complément, indispensable pour la lyse bactérienne. Le méningocoque qui exprime ce facteur a la possibilité de recruter le facteur H à sa surface et d'échapper à la lyse liée au complément.
Cette protéine est sujette à d'importantes variations de séquence en acides aminés à l'origine d'une classification en différents variants et/ou sous-familles (sous famille B et variant 1, sous famille A et variants 2 et 3). La protéine fHbp est très répandue au sein des souches invasives de sérogroupe B. L'analyse de 1837 souches invasives de *N. meningitidis* de sérogroupe B a montré que 100 % des souches possèdaient le gène fHbp appartenant aux sous-familles A (30 %) ou B (70 %). Les deux sous-familles partagent 60-75 % d'identité de séquence et au sein de chaque sous-famille, une identité de séquence de 83 % est retrouvée [10]. Si de multiples fHbp variants ont été identifiés dans les divers complexes clonaux, les souches de tous les complexes majeurs comportent des antigènes fHbp des sous-familles A et B mais à des niveaux d'expression très variables.
— La seconde protéine, appelée NHBA (Neisserial Heparin-Binding Antigen, antérieurement nommée GNA 2132), aurait un rôle dans l'évasion bactérienne vis-à-vis de la lyse médiée par le complément et dans la liaison à l'héparine associée à la survie des méningocoques *in vivo*. Elle est présente sur de nombreuses souches génétiquement diverses. Sa séquence protéique est sujette à variations selon les souches mais un certain degré de protection croisée existerait entre les variants [9].
— La troisième protéine, appelée NadA (Neisserial Adhesin A, antérieurement nommée GNA 1994), intervient dans l'adhésion et l'invasion des cellules épithéliales du nasopharynx. Le gène *NadA* est retrouvé avec une fréquence variable au

sein des souches invasives selon les pays (50 % aux États-Unis, 23 % seulement en Angleterre et Pays de Galles). La fréquence du gène varie également de façon très importante selon les complexes clonaux hyperinvasifs [11]. Le gène possède cinq allèles différents mais il existe une importante homologie de séquence peptidique entre les allèles [9].

Les candidats vaccins méningococciques B

Le vaccin actuellement le plus avancé est le vaccin Bexsero® (Novartis Vaccines and Diagnostics). Il est en cours d'évaluation selon une procédure centralisée européenne. Ce vaccin comporte cinq protéines recombinantes :

— la protéine fHbp (sous-variant 1.1) fusionnée avec une protéine accessoire GNA 2091,
— la protéine NHBA (variant 1.2) fusionnée avec la protéine accessoire GNA1030,
— la protéine NadA (variant 3.1).

Ces cinq protéines constituent le vaccin prototype rMenB®. Dans la version finale du vaccin Bexsero®, le composant OMV (Men-ZB®) du vaccin néozélandais a été ajouté au rMenB® afin d'améliorer l'amplitude de couverture théorique du vaccin (grâce à l'antigène PorA) et offrir un effet immuno modulateur adjuvant [8].

Les études de phase III ont démontré l'immunogénicité de ce vaccin selon un schéma comportant trois doses de primovaccination à deux, quatre et six mois puis un rappel à douze mois chez les nourrissons mais également avec un schéma à trois doses chez l'enfant, l'adolescent, et l'adulte. Les résultats préliminaires montrent que ce vaccin est capable d'induire une synthèse d'anticorps bactéricides à des taux satisfaisants vis-à-vis des souches test comportant les protéines contenues dans le vaccin. La tolérance est également analysée et montre, comme pour l'OMV, un profil satisfaisant [8].

Le second candidat vaccin est développé par Pfizer (ex-Wyeth Pharmaceuticals) et termine actuellement sa phase II de développement. Il comporte deux protéines fHbp (A05 et B01) issues de chacune des deux sous-familles A et B et exprimées par tous les isolats étudiés à ce jour [10] mais à un niveau d'expression variable. Une activité bactéricide a été retrouvée chez l'animal et chez l'homme vis-à-vis d'un pourcentage élevé de souches cliniques testées [12]. Les premières études d'immunogénicité effectuées en phase 2 chez l'adulte et l'enfant ont montré une séroréponse en hSBA vis-à-vis d'un panel de souches testées [13-15].

Le développement de ces nouveaux produits sera particulièrement lourd et complexe. Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché auprès des autorités européenne (European Medicines Agency) et américaine (Food and Drug Administration), il ne sera pas requis d'étude clinique d'efficacité. En effet, ce type d'étude est actuellement impossible à réaliser compte tenu des taux bas d'incidence des infections invasives à méningocoque B dans la population générale. Les AMM seront

donc attribuées sur les données de tolérance et d'immunogénicité. Ces données ne seront cependant pas suffisantes. Il faudra également que l'industriel puisse démontrer que le candidat vaccin a la capacité de couvrir la majorité des souches virulentes circulant dans les différents pays où ce vaccin sera proposé. Le seul corrélat de protection connu et validé étant l'activité bactéricide du sérum du sujet vacciné contre la souche bactérienne en question, il faudrait en théorie tester toutes les souches invasives circulantes d'un pays par cette technique, ce qui n'est pas envisageable pour de simples questions de logistique et surtout de quantité de sérum disponible, en particulier chez le nourrisson.

La méthode mise au point par Novartis pour contourner ce problème porte l'appellation de MAST Elisa (pour Meningococcal Antigen Typing System) [16]. Le principe de cette méthode comporte quatre étapes :

— Déterminer, selon une technique immuno-enzymatique Elisa, le niveau d'expression des antigènes vaccinaux d'un large panel de souches circulantes invasives.

— Comparer, pour chaque souche, le niveau d'expression des antigènes vaccinaux à celui obtenu avec des souches de référence communes à tous les laboratoires nationaux.
Cette comparaison définit le « Relative Potency ».

— Déterminer, pour chaque antigène vaccinal, le niveau seuil de « Relative Potency » nécessaire pour obtenir une activité bactéricide suffisante (taux d'activité en hSBA > 1:4) chez des nourrissons vaccinés vis-à-vis d'une collection limitée de souches invasives (ce niveau seuil de « Relative Potency » définit le « Positive Bactericidal Threshold ».

— Calculer enfin, selon les pays, les pourcentages de souches circulantes (couverture) qui ont un « Positive Bactericidal Threshold » suffisant et donc prédictif de l'induction d'une activité bactéricide protectrice.

Cette méthode a été appliquée à un panel de 1 052 souches invasives isolées entre juillet 2007 et juin 2008 en Angleterre et Pays de Galles, en France, en Allemagne, en Norvège, et en Italie. Les trois antigènes fHbp, NadA, NHBA ont été testés selon cette méthode et la présence de PorA a été recherchée par PCR [17]. Sur une population de nourrissons vaccinés de treize mois, 78 % des souches testées sont ainsi apparues potentiellement couvertes par le vaccin (IC95 % [66-91]). Le taux de séroprotection potentielle variait entre 73 % à 87 % selon les pays. Ces résultats sont importants mais limités à trois antigènes (Por A n'a été testé qu'en PCR), et à un panel limité de souches de sérogroupe B isolées en Europe de l'ouest pendant une année épidémique (2007-2008). Des données complémentaires seront donc nécessaires pour étendre ces résultats à d'autres souches circulantes invasives et à d'autres pays. Par ailleurs, ce type de vaccin recombinant protéique n'a pas de spécificité de groupe et pourrait également avoir une certaine efficacité sur les bactéries d'autres sérogroupes A, C, Y et W135. Cette efficacité additionnelle sur les autres sérogroupes devra être évaluée.

Ainsi, de nouveaux vaccins protéiques à vocation plus universelle que les vaccins OMV sont actuellement en cours de développement et apparaissent suffisamment prometteurs pour permettre d'envisager à terme, une vaccination contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe B mais également des autres sérogroupes. Cependant, l'évaluation de ces produits apparaît délicate et complexe. Les AMM qui seront éventuellement attribuées, le seront sur la seule base des données de tolérance et d'immunogénicité selon une technique standardisée (hSBA) et sur des données théoriques de couverture effectuées *in vitro*. Il sera par conséquent indispensable de procéder dans un second temps à des études cliniques, qui, du fait de la faible incidence des infections invasives méningococciques, ne pourront être que des études épidémiologiques effectuées sur le terrain, une fois mise en place une stratégie de vaccination étendue.

LES NOUVEAUX VACCINS GRIPPAUX

De nouveaux vaccins grippaux ont été récemment élaborés avec comme principal objectif de mieux répondre à la problématique de la prévention de la grippe chez l'enfant.

La grippe est fréquente chez l'enfant [18] et cette population est sur représentée. Le groupe d'âge compris entre un et quatorze ans, totalise en effet 46 % des cas de grippe en période épidémique alors qu'il ne représente que 17 % de la population [19].

La grippe de l'enfant est également fréquemment associée à des complications [19]. Les formes graves et les décès sont plus fréquents chez le jeune nourrisson. Les nourrissons de moins d'un an représentent 1 % de la population mais rassemblent 4 % des cas graves et 3 % des décès. Cette gravité particulière de la grippe chez l'enfant s'exprime également par des taux d'admission élevés. Avant quatre ans, le taux d'admission pour grippe est de 100 pour 100 000 alors qu'il n'est que de 20 à 40 pour 100 000 au-delà de cet âge. Ce taux augmente jusqu'à 500 par 100 000 lorsqu'un facteur de risque supplémentaire est identifié. Par contre, entre cinq et quatorze ans, seule la population à risque de grippe a un taux d'admission supérieur à la moyenne, estimé à 200 pour 100 000 [20-22]. La gravité de la grippe chez l'enfant tient également à son expression clinique, avec une fréquence importante des formes non respiratoires, en particulier digestives et neurologiques, à l'origine d'un nombre important d'admissions [23].

Enfin, le vaccin grippal saisonnier, qui est un vaccin inactivé trivalent et non adjuvé, est peu ou pas efficace avant l'âge de deux ans. Une étude américaine effectuée chez des nourrissons et enfants de six mois à cinq ans n'a montré qu'une efficacité modeste de 49 % (OR = 0,51 [0,4-0,7]) pour le groupe ayant reçu un schéma vaccinal complet. Aucune efficacité n'a été mesurée après une vaccination incomplète [24]. Une méta-analyse plus récente aboutit à la conclusion que les vaccins inactivés trivalents non adjuvés ont une efficacité non supérieure au placebo (RR 0,63-IC95 % [0,27-1,47]) [25].

Dans ce contexte, la vaccination grippale saisonnière apparaît comme peu ou pas efficace chez l'enfant, et peu de pays ont mis en place une stratégie de prévention universelle avec ce type de vaccin. Aux États-Unis, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommande la vaccination annuelle de tous les enfants âgés de six à vingt-quatre mois depuis 2004-2005. Cependant, aucune étude prospective randomisée n'a démontré l'efficacité clinique de ce type de vaccin inactivé, en particulier pour la prévention des hospitalisations. La plupart des pays recommandent cependant la vaccination saisonnière des nourrissons et enfants les plus à risque, mais avec une efficacité escomptée a priori modeste. Deux nouveaux vaccins sont susceptibles d'apporter une réponse satisfaisante à cette situation.

LE VACCIN ATTÉNUÉ TRIVALENT NASAL

Le vaccin Fluenz® (MedImmune, LLC (Philadelphia, Pennsylvania, USA)) est un vaccin vivant atténué trivalent. Les souches vaccinales sont adaptées au froid et thermosensibles. L'adaptation des souches vaccinales au froid autorise une multiplication locale du virus vaccinal aux températures basses au niveau des fosses nasales et leur thermosensibilité empêche toute réplication dans l'arbre respiratoire inférieur. Les segments de gènes codant l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) des virus épidémiques sont intégrés aux souches vaccinales par réassortiment génétique. Ce vaccin trivalent comporte 10^7 particules virales de chacune des souches vaccinales A (H1N1 et H3N2) et B. Ce vaccin a obtenu une AMM américaine sous une forme congelée en 2005 puis une AMM européenne sous une forme réfrigérée en 2011. Ce vaccin est saisonnier, il est donc adapté chaque année à l'hémisphère nord par le choix des gènes HA et NA correspondant aux souches ayant circulé dans l'hémisphère sud pendant le dernier hiver austral.

L'indication européenne concerne l'enfant de deux à dix-huit ans. L'absence d'AMM avant l'âge de deux ans s'explique par la réactogénicité de ce vaccin dans la tranche d'âge de six à vingt-trois mois [26]. Une augmentation du taux d'épisode de sibilance (équivalent de bronchiolite ou de crise d'asthme) a en effet été observée dans cette tranche d'âge dans les quarante-deux jours suivant la vaccination avec le vaccin vivant nasal par comparaison avec le vaccin injectable inactivé trivalent. De même, l'absence d'AMM au-delà de dix-huit ans est justifiée par la non démonstration d'une efficacité suffisante de ce vaccin chez l'adulte [26]. L'hypothèse retenue à ce jour met en avant le rôle probable de l'immunité naturelle pré existante des adultes vis-à-vis d'un certain nombre de virus grippaux.

L'efficacité de ce vaccin a été évaluée chez l'enfant dans de multiples essais constituant le dossier d'enregistrement. L'efficacité clinique sur des grippes confirmées a été estimée entre 62 et 93 % par comparaison avec un placebo et pour des souches grippales circulantes épidémiques antigéniquement apparentées aux souches vaccinales. Cette efficacité est également estimée entre 49 % et 86 % contre placebo, toutes souches confondues (incluant ici, les souches antigéniquement différentes).

Comparé au vaccin trivalent inactivé saisonnier, le vaccin nasal a régulièrement démontré une meilleure protection clinique chez l'enfant. La réduction du nombre de cas observée est estimée entre 35 % et 53 % lorsque les souches grippales circulantes épidémiques sont antigéniquement apparentées aux souches vaccinales et entre 32 % et 55 %, toutes souches confondues [26].

La tolérance de ce vaccin a également été étudiée et est jugée acceptable [26]. Elle est marquée par des signes généraux comparables à ceux obtenus avec le vaccin injectable. On observe principalement une fièvre modérée dans 4,6 à 11,5 % des cas, et une rhinorrhée avec une congestion nasale, spécifique de ce type de vaccin.

Compte tenu de ces éléments, le Haut Conseil de le Santé Publique a recommandé en 2011 l'utilisation de ce vaccin dans le cadre de son AMM chez les enfants de deux à dix-sept ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée selon le calendrier vaccinal 2011 [27].

LE VACCIN TRIVALENT INJECTABLE ADJUVÉ

Le vaccin saisonnier trivalent injectable adjuvé Fluad® (Laboratoires Chiesi S.A.) a obtenu une AMM européenne en 2001 avec comme indication l'immunisation active contre la grippe chez les personnes âgées (plus de 65 ans), et particulièrement chez les sujets à risque de complications associées (par exemple chez des sujets souffrant de maladies chroniques telles que le diabète, ou de maladies cardio-vasculaires et respiratoires) [29]. Son immunogénicité a été renforcée par l'adjonction de l'adjuvant MF59 C.1 (squalène), adjuvant qui a été incorporé au vaccin grippe pandémique Pandemrix®. L'intérêt potentiel de cet adjuvant a été établi lors de la pandémie A(HIN1)v de 2009 en démontrant un avantage net par rapport aux vaccins non adjuvés sur le niveau d'immunogénicité obtenu, la persistance des anticorps et l'effet rappel. Ce vaccin fait actuellement l'objet d'un Plan d'Investigation Pédiatrique Européen (Novartis Vaccines and Diagnostics). Dans ce cadre, le vaccin a été évalué en Finlande pour son immunogénicité et sa tolérance chez cent trente nourrissons et enfants de six à trente-six mois [30]. Selon un schéma vaccinal à deux doses à quatre semaines d'intervalle, l'évaluation de la tolérance n'a pas montré de différence par rapport au comparateur trivalent non adjuvé. Par contre, l'immunogénicité du vaccin adjuvé s'est révélée nettement supérieure à celle du vaccin comparateur, après la première et la seconde dose, et ce, pour les trois souches vaccinales A/H1N1, AH3N2 et B. Son efficacité clinique a été également étudiée au cours d'un essai multicentrique conduit en Finlande et en Allemagne chez 1937 nourrissons et enfants de six à soixante-douze mois par comparaison avec un groupe contrôle de sujets non vaccinés et un autre groupe ayant reçu un vaccin trivalent classique non adjuvé. L'efficacité globale de ce vaccin vis-à-vis de grippes confirmées par culture est élevée. Elle est estimée à 86 % (IC 95 % [74-93]) lorsqu'on la compare au groupe non vacciné et à 75 % (IC 95 % [55- 87]) par comparaison au groupe vacciné non adjuvé [30].

Cependant, l'adjuvant MF59 contenu dans le vaccin pandémique Pandemrix® a fait l'objet d'une alerte suite à la surveillance internationale renforcée dont il a fait l'objet lors de la pandémie de 2009. Deux pays scandinaves, la Suède et la Finlande ont rapporté un nombre de cas de narcolepsie avec catalepsie en excès par rapport aux années antérieures [31]. Une différence d'incidence a été mise en évidence en comparant la population vaccinée avec le vaccin Pandemrix® avec la population non vaccinée. L'agence européenne via le Committee for Medicinal Products for Human Use, a estimé que le risque de survenue de narcolepsie avec catalepsie était multiplié par six à treize après vaccination avec le Pandemrix®, soit 3 à 7 cas pour 100 000 vaccinés [32]. Ce phénomène n'a pas été observé dans d'autres pays ayant également utilisé ce vaccin à large échelle. Ceci suggère l'hypothèse que la survenue de ce type de maladie, à caractère auto-immun et sans doute liée à un terrain génétique prédisposant, pourrait être également liée à des facteurs environnementaux additionnels non définis à ce jour [32].

Le développement de ce vaccin est encore en cours dans le cadre d'un Plan d'Investigation Pédiatrique Européen. Dans l'hypothèse où son AMM serait étendue au nourrisson et l'enfant, ce vaccin pourrait être d'un grand intérêt pour la vaccination grippale des jeunes nourrissons pour lesquels la vaccination saisonnière avec les vaccins actuels injectables inactivés non adjuvés s'avère peu ou pas efficace.

En attendant, la politique vaccinale Française reste celle d'une vaccination ciblant les populations les plus à risque, politique qui nécessite d'être renforcée étant donné la faible couverture vaccinale actuelle. On peut espérer que la vaccination des enfants à risque pourra être facilitée par l'utilisation de vaccins non injectables comme le vaccin nasal. Pour les nourrissons à risque de six à vingt-quatre mois, c'est vers des vaccins injectables plus efficaces comme les vaccins adjuvés que l'on se tourne actuellement, s'il s'avère que leur profil de tolérance est acceptable. Enfin, la protection contre la grippe des nourrissons les plus jeunes (moins de six mois) passe actuellement par la vaccination de leur entourage. Dans ce cadre, la vaccination des femmes enceintes contre la grippe saisonnière avec le vaccin inactivé trivalent injectable qui a été recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique en juillet 2011 [33] pourrait représenter un moyen supplémentaire de protection des jeunes nourrissons. En effet, la vaccination des femmes enceintes est bien tolérée [34-35], les anticorps vaccinaux grippaux passent la barrière fœto-placentaire [36] et sont susceptible de protéger efficacement les jeunes nourrissons pendant les premiers mois de vie [37, 38].

BIBLIOGRAPHIE

[1] Sadarangani M., Pollard A. — Serogroup B meningococcal vaccines — an unfinished story. *Lancet Infect., Dis.*, 2010, *10*, 112-124.

[2] Urwin R., Russell J.E., Thompson E.A.L., et *al.* — Distribution of Surface Protein Variants among Hyperinvasive Meningococci : Implications for Vaccine Design. *Infect. Immun*., 2004, *74*, 5955-5962.

[3] Holst J., Martin D., Arnold R., et *al.* — Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from Neisseria meningitidis. *Vaccine*, 2009, *27*, 3-12.

[4] Holst J., Feiring B., Naess L.M., et *al.* — The concept of " tailor-made ", protein-based, outer membrane vesicle vaccines against meningococcal disease. *Vaccine*, 2005, *23*, 2202-2205.

[5] Caron F., Parent du Chatelet I., Leroy J.P., et *al.* — From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak. *Lancet Infect. Dis.* 2011, *11*, 455-463.

[6] Fletcher L.D., Bernfield L., Barniak V., et *al.* — Vaccine potential of the N. meningitidis 2086 lipoprotein. *Infect. Immun*., 2004, *72*, 2088-2100.

[7] Pizza M., Scarlato V., Masignani V., et *al.* — Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*, 2000, *287*, 1816-1820.

[8] Bai X., Findlow J., Borrow R. — Recombinant protein meningococcal serogroup B vaccine combined with outer membrane vesicles. *Expert Opin. Biol. Ther.,* 2011, *11*, 969-985.

[9] Feavers I., Pizza M. — Meningococcal protein antigens and vaccines. *Vaccine*, 2009, *27*, S42-S50.

[10] Murphy E., Andrew L., Lee K.L., et *al.* — Sequence Diversity of the Factor H Binding Protein Vaccine Candidate in Epidemiologically Relevant Strains of Serogroup B Neisseria meningitides. *J. Infect. Dis.,* 2009, *200*, 379-389.

[11] Su E.L., Snape M.D. — A combination recombinant protein and outer membrane vesicle vaccine against serogroup B meningococcal disease. *Exp. Rev. Vaccines*, 2011, *10*, 575-588.

[12] Jiang H.Q., Hoiseth S.K., Harris S.L., et *al.* — Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine*, 2010, *28*, 6086-6093.

[13] Nissen M.D., Marshall H.S., Richmond P., et *al.* — A randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase I trial of ascending doses of meningococcal group B rLP2086 vaccine. *26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Graz, Austria*, 13-17 May 2008. Abstract. http://www.kenes.com/espid2008/program/ViewAbstract.asp

[14] Richmond P., Marshall H.S., Nissen M.D., et *al.* — A randomised, observer-blinded, active control, Phase I trial of meningococcal serogroup B rLP2086 vaccine in healthy children and adolescent aged 8 to 14 years. *16th International Pathogenic Neisseria Conference. Rotterdam, The Netherlands*, 7-12 September 2008. Abstract P212. http://neisseria.org/ipnc/2008/Abstracts_poster_presentations_IPNC_2008.pdf

[15] Snape M.D., Dawson T., Morant A., et *al.* — Immunogenicity and reactogenicity of a novel serogroup B Neisseria meningitidis vaccine administred from 6 months of age. *16th International Pathogenic Neisseria Conference. Rotterdam, The Netherlands*, 7-12 September 2008. Abstract O69. http://neisseria.org/ipnc/2008/Abstracts_oral_presentations_IPNC_2008.pdf?bcsi_scan_9825C54B428CE2DA=0&bcsi_scan_filename=Abstracts_oral_presentations_IPNC_2008.pdf

[16] Donnelly J., Medini D., Boccadifuocoa G., et *al.* — Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *PNAS*, 2010, *107*, 19490-19495.

[17] Donnelly J., Duccio Medini D., Marzia Giuliani M., et *al.* Estimating the potential strain coverage in europe of a multicomponent vaccine targeting serogroup b meningococci. *European Meningococcal Disease Society 2011* ; Abstract O 08. http://emgm.eu/meetings/emgm^{2}011/abstracts.pdf

[18] Glezen WP., Taber LH., Fran AL., et *al.* — Influenza virus infections in infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1997, *16*, 1065-1068.

[19] Commission spécialisée maladies transmissibles. Comité technique des vaccinations. — Place du vaccin vivant atténué Fluenz® dans la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière. Rapport du groupe de travail ; Octobre 2011. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20111021_grippefluenz.pdf

[20] Izurieta HS., Thomson WW., Kramarz P., et *al.* — Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N. Engl. J. Med.*, 2000, *342*, 232-239.

[21] Neuzil KM., Mellen BG., Wright PF., et *al.* — Effect of Influenza on Hospitalizations, Outpatient Visits, and Courses of Antibiotics in Children. *N. Engl. J. Med.*, 2000, *342*, 225-231.

[22] Neuzil KM., Wright PF., Mitchel EF JR., et *al.* — The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J. Pediatr*., 2000, *137*, 856-864.

[23] Ploin D., Gillet Y., Morfin F., et *al.* — Influenza burden in febrile infants and young children in a pediatric emergency department. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2007, *26*, 142-147.

[24] Shuler CM., Iwamoto M., Buxton Bridges C, et *al.* — Vaccine Effectiveness Against Medically Attended, Laboratory-Confirmed Influenza Among Children Aged 6 to 59 Months, 2003-2004. *Pediatrics,* 2007, *119*, e587.

[25] Jefferson T., Di Pietranton J.C., Rivetti A., Bawazeer GA., Al-Ansary LA., Ferroni E. — Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.,* 2010, *7*, CD001269.

[26] EPAR Fluenz 2011. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001101/WC500103711.pdf

[27] Haut conseil de la Santé publique. — Avis du 21 octobre 2011 relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin Fluenz® (suspension pour pulvérisation nasale, vaccin grippal vivant atténué). http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20111021_grippefluenz.pdf

[28] Vesikari T., Pellegrini M., Karvonen A., et *al.* — Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Pediatr. Infect. Dis. J*., 2009, *28*, 563-571.

[29] Commission de transparence. Avis du 13 juin 2001. FLUAD, suspension injectable en émulsion, vaccin grippal inactivé à antigènes de surface avec adjuvant MF 59C.1. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010619.pdf

[30] Vesikari T., Knuf M., Théodore Tsai T. et *al.* — Efficacy of An MF59®-Adjuvanted Seasonal Influenza Vaccine Versus Non-Adjuvanted Influenza Vaccine and Control Vaccine In 6-<72 Month Old Children. *48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Vancouver*. October 21-24, 2010. Abstract LB-20. http://idsa.confex.com/idsa/2010/webprogram/Paper5137.html

[31] Tsai T., Crucitti A., Nacci P., et *al.* — Explorations of clinical trials and pharmacovigilance databases of MF59®-adjuvanted influenza vaccines for associated cases of narcolepsy. *Scand. J. Infect. Dis.,* 2011, *43*, 702-706.

[32] European Medicine Agency. 27 July 2011 EMA/CHMP/562838/2011. — Questions and answers on the review of Pandemrix Influenza vaccine (H1N1) (split virion, inactivated, adjuvanted) A/California/7/2009 (H1N1)v like strain (X- 179A). Outcome of a procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/07/WC500109183.pdf

[33] Haut conseil de la Santé publique. — Avis du 13 juillet 2011 relatif à l'actualisation de la stratégie vaccinale contre la grippe 2011-2012. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110713_actuastrategievaccingrippe.pdf

[34] Munoz FM., Greisinger AJ., Wehmanen OA., et *al.* — Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, *192*, 1098-1106.

[35] Tamma PD., Ault KA., Del Rio C., Steinhoff MC., Halsey NA., Omer SB. — Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2009, *201*, 547-552. Epub 2009 Oct 21.

[36] Steinhoff MC., Omer SB., Roy E., et *al.* — Influenza immunization in pregnancy — antibody responses in mothers and infants. *N. Engl. J. Med.,* 2010, *362*, 1644-1646.

[37] Benowitz I., Esposito DB., Gracey KD., et *al.* — Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin. Infect. Dis.,* 2010, *51*, 1355-1361. Epub 2010 Nov 8.

[38] Eick AA., Uyeki TM., Klimov A., Hall H., Reid R., Santosham M., O'Brien KL. — Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2011, *165*, 104-11. Epub 2010 Oct 4.

DISCUSSION

M. François-Bernard MICHEL

Vous avez, très judicieusement, distingué les trois perspectives éventuelles de stratégie vaccinale contre le méningocoque du groupe B. N'avez-vous pas une idée personnelle de celle qui prévaudra ?

Il est difficile de répondre tant qu'une AMM n'aura pas été attribuée, qui définira son indication et en particulier les groupes d'âge. Les politiques vaccinales futures éventuelles tiendront compte de l'épidémiologie bien sûr mais elles devront également reposer sur des analyses coût-efficacité si une vaccination large est envisagée. Pour cela, des données d'efficacité cliniques seront nécessaires. Il faudra donc disposer un jour d'études d'efficience sur le terrain. Par contre, son utilisation en situation locale ou épidémique régionale (avec une souche clonale hyperinvasive par exemple) pourra plus facilement être proposée, car dans cette situation, l'efficacité pourra être estimée par des études cliniques de séroprotection.

M. Charles LAVERDANT

FLUAD, mot choisi tel que vous l'indiquez pour désigner le nouveau vaccin antigrippal adjuvé, n'est-il pas de nature à confusion avec celui d'un autre vaccin FLUARIX (de GSK) déjà commercialisé ?

C'est en effet un risque pour les populations non anglophones. Mais les noms des vaccins sont désormais internationaux, et Fluad évoque en anglais la grippe (flu) et l'adjuvant (ad) ce qui aidera peut-être à le distinguer des vaccins non adjuvés.

M. Bernard SALLE

Qu'en est-il de la vaccination des prématurés à la sortie du service ?

Vous avez raison de souligner l'importance de la protection des prématurés contre la grippe. Actuellement, les vaccins injectables saisonniers n'ont une AMM qu'au-delà de

six mois. Le vaccin nasal trivalent n'a une AMM qu'après deux ans, et le vaccin trivalent adjuvé n'est autorisé qu'à partir de soixante-cinq ans. C'est ce dernier vaccin qui pourrait éventuellement permettre de protéger les sujets prématurés si une AMM lui était octroyée chez le jeune nourrisson, mais son efficacité et sa tolérance devront être établies dans cette population. La vaccination des mères pendant leur grossesse ne pourra pas les protéger via les anticorps maternels puisque ceux-ci ne passent chez le fœtus que pendant les dernières semaines de la grossesse. Il ne reste donc que la protection indirecte par la vaccination de l'entourage de ces enfants (cocooning).

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 589-590, séance du 6 mars 2012

COMMUNICATION

La place de la vaccination en santé animale

MOTS-CLÉS : VACCINATION. VACCINS VÉTÉRINAIRES. SANTÉ ANIMALE. VACCINS DIVA. RAGE

Role of vaccination in animal health

KEY-WORDS (Index medicus) : VACCINATION. VETERINARY VACCINES. ANIMAL HEALTH. DIVA VACCINES. RABIES

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Paul-Pierre PASTORET *

RÉSUMÉ

Les vaccins vétérinaires représentent actuellement 26 % du marché des médicaments vétérinaires au niveau mondial (source IFAH). Ce pourcentage montre l'importance des vaccins en santé animale. Il s'explique en partie par le nombre d'espèces animales domestiques et sauvages concernées ainsi que par la spécificité des vaccins, les vaccins multi-espèces étant peu nombreux (rage, tétanos,...). Il faut également tenir compte du nombre d'animaux domestiques concernés ; en 2010, on estimait à vingt milliards le nombre d'animaux de rente utilisés pour satisfaire les besoins de plus de six milliards d'habitants sur terre, et ces chiffres sont en constante augmentation. L'animal phare de ce siècle étant, pour diverses raisons, le poulet. La vaccination vétérinaire a permis l'éradication de la peste bovine, un véritable fléau, deuxième maladie d'origine virale à être éradiquée après la variole humaine. Cette éradication a été officiellement déclarée l'année dernière (2011), conjointement par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). Une particularité des vaccins vétérinaires est l'existence de vaccins DIVA (Differentiating infected from vaccinated animals), permettant la distinction entre animaux simplement vaccinés et animaux infectés même s'ils ont été vaccinés. Cette stratégie « DIVA » est particulièrement intéressante dans le cadre du contrôle réglementé de certaines maladies animales, comme la fièvre aphteuse, la rhinotrachéite infectieuse bovine, la maladie d'Aujeszky, et bientôt la peste porcine classique. Les vaccins de type DIVA, s'accompagnent obligatoirement d'un test de diagnostic sérologique permettant cette distinction. Une autre particularité est la vaccination d'espèces animales

* Membre associé étranger de l'Académie nationale de médecine, Médecine vétérinaire, Virologie, 7, rue de la Clissure, B-4130 Fontin — Belgique (Esneux) ; e-mail : pp.pastoret@gmail.com

Tirés à part : Professeur Paul-Pierre PASTORET, même adresse
Article reçu et accepté le 5 mars 2012

sauvages comme le renard contre la rage, ou le sanglier contre la peste porcine classique. Il faut également mentionner la vaccination du poulet « in ovo », au 18ème jour de la période d'incubation, par exemple pour prévenir la maladie de Marek, et la vaccination double (vecteur et insert), comme la vaccination simultanée du poulet contre la maladie de Marek et la maladie de Gumboro. Enfin, la vaccination animale peut avoir pour dessein de protéger la santé publique comme le montre la vaccination du poulet contre la salmonellose.

SUMMARY

According to the IFAH, veterinary vaccines currently account for 26 % of the global market in veterinary medicines, reflecting the importance of vaccines in animal health, as well as the number of wild and domesticated target species, and the monospecific nature of most vaccines. Multispecies vaccines include tetanus and rabies. In 2010, the number of food-producing animals was estimated to be roughly 20 billion and is rising gradually. Fowl currently represent the main food species. Veterinary vaccination has allowed the eradication of rinderpest, as officially declared last year (2011), jointly by the World Organisation for Animal Health (OIE) and the Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO). Rinderpest was a real scourge, and was only the second viral disease to be totally eradicated (after human smallpox). One characteristic of veterinary vaccination is the DIVA approach, '' differentiating infected from vaccinated animals ''. The DIVA strategy is especially interesting for regulated control of diseases like foot-and-mouth disease, infectious bovine rhinotracheitis, pseudorabies, and classical swine fever. DIVA vaccination requires prior serological testing. Vaccination is also used for wild animals such as foxes (rabies) and wild boars (classical swine fever). '' In ovo '' vaccination of fowl on day 18 of the incubation period is used to prevent Marek's disease for instance, and double vaccination (vector and insert) to prevent both Marek's disease and Gumboro's disease in fowl. Animal vaccination can also help to protect human health, as illustrated by fowl vaccination against salmonellosis.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 591-602, séance du 6 mars 2012

COMMUNICATION

Prévention vaccinale de deux maladies émergentes à vecteur : la fièvre catarrhale du mouton et l'infection à virus West Nile

MOTS-CLÉS : FIÈVRE CATARRHALE DU MOUTON. VIRUS WEST NILE. VACCINATION. ÉPIDÉMIOLOGIE. TRANSMISSION DE MALADIE INFECTIEUSE

Vaccination against two vector-borne diseases : bluetongue and West Nile

KEY-WORDS (Index medicus) : BLUETONGUE. WEST NILE VIRUS. VACCINATION. EPIDEMIOLOGY. DISEASE TRANSMISSION, INFECTIOUS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'interêt en relation avec le contenu de cet article

Stéphan ZIENTARA *, Damien VITOUR, Sylvie LECOLLINET *

RÉSUMÉ

En 1999 et en 2006, deux maladies virales transmises par des insectes vecteurs (arboviroses) ont émergé de façon imprévue et massive respectivement aux États-Unis (fièvre du Nil occidental ou West Nile) et dans le nord de l'Europe (fièvre catarrhale ovine). La lutte contre les maladies infectieuses à transmission vectorielle repose sur différentes mesures (notamment sanitaires) mais surtout sur la vaccination. En effet, cette stratégie est plus efficace et moins onéreuse que la lutte contre les insectes vecteurs. La dynamique d'évolution et la situation épidémiologique de ces deux arboviroses seront décrites. La prévention vaccinale mise en œuvre ainsi que les types de vaccins utilisés contre ces deux infections seront présentés.

SUMMARY

In 1999 and 2006, two viral diseases emerged massively and unexpectedly in the United States (West Nile disease) and northern Europe (bluetongue disease). Control of infectious diseases transmitted by insect vectors is based on a variety of approaches (including

* UMR 1161 — ANSES/INRA/, École nationale vétérinaire de Maisons-Alfort — 94703 Maisons Alfort ; e-mail : stephan.zientara@anses.fr

Tirés à part : Professeur Stéphan ZIENTARA, même adresse
Article reçu le 2 février 2012, accepté le 5 mars 2012

sanitary measures), but primarily on vaccination. Vaccination is more efficient and less expensive than monitoring of insect vectors. The dynamics and epidemiology of two arboviral diseases (West Nile and bluetongue) are described, together with the different vaccines and vaccination methods.

INTRODUCTION

Depuis ces dernières années, l'actualité sanitaire dans les domaines de la santé publique humaine ou vétérinaire a été dominée par l'apparition de maladies qualifiées d'émergentes ou la ré-apparition de maladies dites ré-émergentes. De façon inattendue, en 2006, la fièvre catarrhale ovine (FCO), de sérotype 8, une maladie strictement animale, a émergé au nord de l'Europe (Belgique, Allemagne, Pays-Bas, France et Luxembourg). De même, l'émergence inattendue du virus West Nile (WN) en 1999 en pleine ville de New York, associant des cas d'encéphalites humaines mortelles et une mortalité aviaire importante, et sa diffusion rapide sur le Continent Nord américain mais aussi en Amérique centrale et du Sud ainsi que dans les Caraïbes, ont surpris la communauté scientifique. À la suite de ces épizooties, des mesures de lutte et de prévention, avec des campagnes de vaccination, ont été mises en œuvre pour empêcher la diffusion du virus et éradiquer la maladie dans les zones infectées.

Nous décrirons l'intérêt que la prévention vaccinale est susceptible de revêtir pour des maladies à transmission vectorielle : la fièvre catarrhale du mouton (une maladie animale) et l'infection à virus West Nile (une zoonose).

LA FIEVRE CATARRHALE DU MOUTON ET LA FIEVRE DU NIL OCCIDENTAL : DEUX ARBOVIROSES EMERGENTES

La fièvre catarrhale du mouton

La fièvre catarrhale du mouton est une arbovirose non contagieuse, transmise par des diptères du genre *Culicoïdes*. Elle est observée chez les moutons et, plus rarement, chez les chèvres et les bovins (à l'exception du sérotype 8, voir ci-après). Elle se traduit dans la première espèce par une maladie généralisée, grave, caractérisée par du jetage et un ptyalisme abondant significatif d'une affection buccale, par des œdèmes, des raideurs musculaires et des boiteries.Elle se termine par la mort dans 10 à 20 % des cas.

Le virus de la FCO et les différents sérotypes

Le virus responsable de la fièvre catarrhale ovine (ou Bluetongue) est un virus non enveloppé à ARN double brin segmenté appartenant à la famille des Reoviridae*, genre Orbivirus*. Les virus de la famille des *Reoviridae* sont dépourvus d'enveloppe

virale et possèdent une capside à symétrie icosaédrique dont la taille varie entre 60 à 80 nm. Cette dernière est constituée d'une capside externe et d'une capside interne (ou core).

Parmi les *Orbivirus*, les virus de la fièvre catarrhale ovine, de la maladie hémorragique des cervidés (EHD) et de la peste équine constituent des risques sanitaires majeurs. Ces *Orbivirus* possèdent des caractères morphologiques, structuraux et biologiques communs. Le virus de la fièvre catarrhale ovine possède sept protéines structurales différentes (VP1 à VP7) réparties en deux capsides [1] (figure 1). La capside externe est composée de VP2 et VP5. La protéine VP2, constituant majeur de la capside externe, exposée à la surface de la particule virale, est l'antigène spécifique de type [1]. Cet antigène a permis d'identifier 24 sérotypes (bientôt 26) différents du virus de la FCO. Ces antigènes spécifiques de chaque sérotype sont associés à la capside externe (VP2) et induisent la production d'anticorps neutralisants qui ne neutralisent donc pas les autres sérotypes. En Suisse en 2008, un nouvel orbivirus (le virus Toggenburg) a été identifié et pourrait constituer un 25e sérotype viral [2]. Un virus, qui serait le 26e sérotype, a récemment été identifié au Koweit [3].

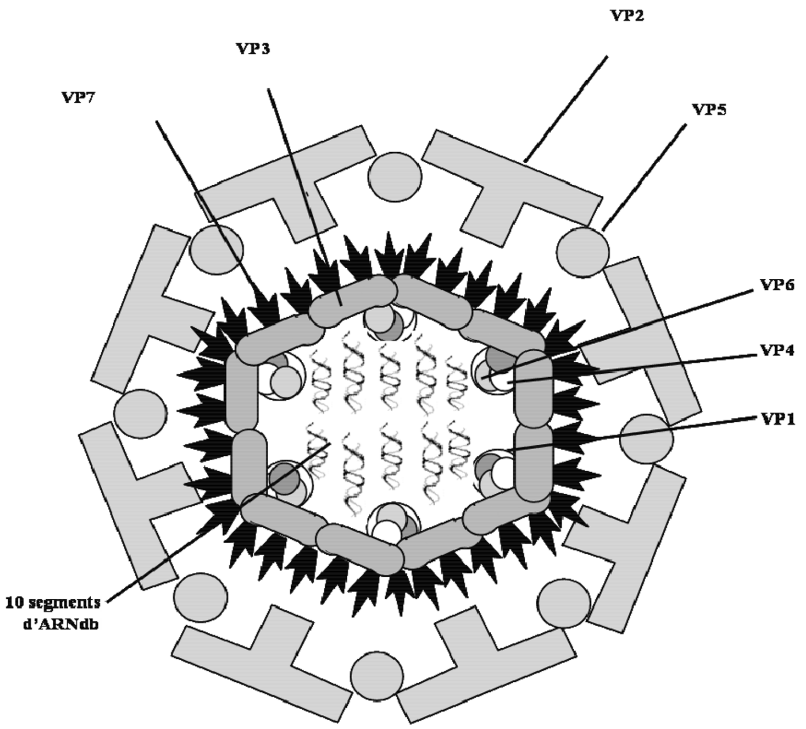


Fig. 1. — Représentation schématique de la structure des virus de la fièvre catarrhale ovine (FCO).

Les signes cliniques

Sous nos latitudes, et avant l'épizootie de 2006, elle provoquait une maladie généralisée et grave seulement chez les moutons.

En 1998, cette maladie a fait son apparition dans les îles grecques et, à la faveur de l'arrivée et de la multiplication du vecteur dans des régions où il n'existait pas auparavant, la situation sanitaire des pays du bassin méditerranéen s'est fortement détériorée. Chez les ovins, la maladie revêt toute sa gravité. Cependant, pour diverses raisons (telles que des variations du pouvoir pathogène selon les sérotypes ou les souches, les vecteurs impliqués, ou encore la résistance particulière de certaines races ovines), l'infection n'entraîne pas toujours l'apparition de symptômes.

Ainsi, tous les intermédiaires entre la forme aiguë et les formes inapparentes sont observés. Les formes cliniques les plus graves ne sont observées que chez des ovins vivants dans des régions contaminées pour la première fois (cas de la Corse en 2000) ou sur des races améliorées (comme les races corse ou sarde) [4].
Chez les bovins et les caprins, l'infection, généralement inapparente, se limite à une simple hyperthermie transitoire. Toutefois, dans quelques cas, une forme aiguë peut se manifester. En Corse, chez les bovins et les caprins, aucune manifestation clinique n'a été rapportée suite aux épizooties impliquant successivement trois sérotypes différents (2, 4 et 16).
En revanche, le sérotype 8, sévissant dans les régions du nord de l'Europe, a provoqué la maladie chez des bovins et des caprins (en plus des ovins), avec cependant, un taux de mortalité très faible.

La situation épidémiologique

Jusqu'en 1998, la maladie était considérée comme exotique avec quelques incursions historiques en Espagne et au Portugal. Les premières émergences ont été attribuées au changement climatique avec la remontée du principal vecteur (C imicola*)*.

Depuis, huit sérotypes (1, 2, 4, 6, 8, 9, 11, 16) ont circulé en Europe venant de différentes origines géographiques. De façon inattendue, en 2006, le virus sérotype 8 de la fièvre catarrhale ovine (BTV8) a émergé au nord de l'Europe (Belgique, Allemagne, Pays-Bas, France et Luxembourg).

En 2008, un virus de sérotype 6 fut isolé aux Pays Bas et un nouvel orbivirus très proche du BTV a été identifié en Suisse (le Toggenburg virus). Enfin, en 2009, un virus de sérotype 11 a été isolé en Belgique.

Les virus FCO 1 et 8 ont été responsables en France d'une épizootie majeure de 2007 à 2010. Il faut remonter aux derniers épisodes majeurs de la fièvre aphteuse dans les années 70 pour rencontrer pareil fléau. L'ampleur et la vitesse de propagation de la maladie ont surpris, laissant les différents pays touchés sans autre alternative que de limiter au mieux les déplacements des troupeaux tout en essayant d'utiliser les insecticides pour atténuer les contaminations à des animaux sains de grande valeur ou pour traiter les espèces non sensibles sortant de périmètres protégés.

Le virus FCO avait déjà fait de nombreuses incursions dans le sud de l'Europe depuis dix ans en France, la Corse a été infectée par le sérotype 2 en 2000 puis par le sérotype 4 en 2003 et par le sérotype 16 en 2004 [5]. Pourtant, l'arrivée par le Nord du BTV8 était inimaginable jusqu'en 2006 puisque le vecteur des « tropiques » (C. imicola*) pour cette maladie du sud n'existait pas. D'autres culicoïdes (du groupe Obsoletus* notamment) présents dans le nord de l'Europe se sont avérés être des vecteurs efficaces. Pire, le virus n'était pas supposé résister à la période hivernale en Europe du Nord. La ré-émergence de ce virus et sa propagation rapide sous forme épizootique en 2007 ont donc été la seconde surprise. La situation se complexifie encore depuis 2007 avec la remontée depuis le sud ouest de la France du sérotype 1 du BTV, phénomène préoccupant car pouvant favoriser l'émergence de nouveaux virus après recombinaison entre virus de sérotypes différents (BTV 1 et 8 en l'occurrence).

Le nombre annuel de foyers a explosé de 2006 à 2008 : 7 foyers furent rapportés en 2006, plus de 14 000 foyers en 2007, plus de 38 000 en 2008 [5]. Après une vaccination massive des ruminants contre les deux sérotypes 1 et 8, aucun cas n'a été rapporté en 2011.

La fièvre du Nil occidental

Le virus de la fièvre du Nil occidental ou West Nile (WN), arbovirus de la famille des *Flaviviridae,* transmis par des moustiques, est largement répandu en Afrique, Europe du Sud, Russie, Moyen-Orient, Inde, Australie mais aussi depuis 1999 en Amérique du Nord. Il appartient au séro-complexe du virus de l'encéphalite japonaise avec lequel il partage des propriétés antigéniques et génétiques. Il est connu surtout depuis une dizaine d'années pour provoquer dans le bassin méditerranéen et en Europe du sud des épidémies de méningoencéphalites parfois mortelles chez l'homme ou des épizooties chez les chevaux. Sur le plan réglementaire, la fièvre du Nil Occidental, en tant que méningo-encéphalite virale des quatre Equidés, est inscrite sur la liste des maladies réputées contagieuses en France en application du Décret du 5 février 1976 [6].

Cycle biologique

Le cycle de transmission du virus fait intervenir des moustiques essentiellement du genre *Culex* comme vecteurs et des oiseaux comme hôtes amplificateurs (figure 2). La présence d'anticorps spécifiques chez des vertébrés très variés incluant des mammifères, des amphibiens et des reptiles indique que ce virus a la faculté d'infecter de très nombreuses espèces. L'homme et le cheval représentent des culs de sac épidémiologiques car la réplication virale chez ces hôtes est de faible amplitude et ne permet pas d'infecter des moustiques vecteurs potentiels. Ils sont sensibles à l'infection avec une majorité de cas non symptomatiques [7].

L'émergence de cette infection aux Etats Unis (plus de mille décès chez l'homme depuis 1999 alors que ce virus était inconnu dans ce pays avant 1999) a contribué à

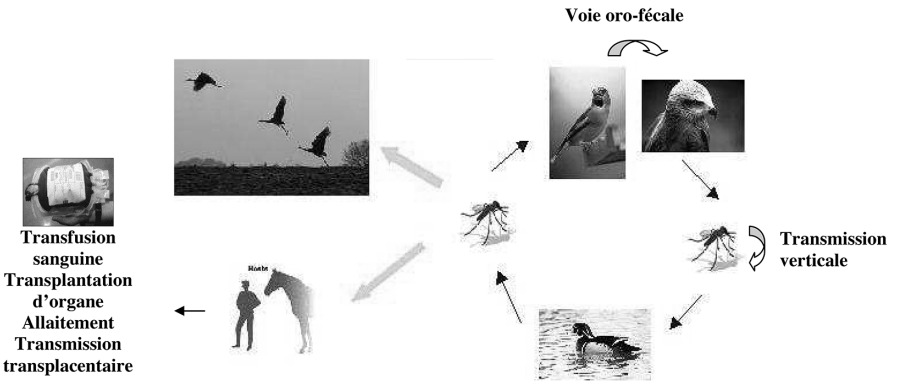


FIG. 2. — Représentation schématique du cycle de transmission du virus West Nile (le choix des espèces d'oiseaux représentées n'a pas de signification épidémiologique particulière) [6]

mettre cette maladie sur le devant de la scène dans le domaine de la santé publique humaine et vétérinaire.

Epidémiologie

Le virus circule de façon enzootique et endémique en Afrique et en Asie. Dans le reste du monde, notamment en Europe et en Amérique, il provoque régulièrement des épidémies et des épizooties.

En Israël en 1951, puis en 1957, plusieurs épisodes épidémiques ont été rapportés avec des cas d'encéphalites parfois mortelles. Puis deux épidémies importantes ont été décrites en Afrique du Sud, en 1974 puis en 1983, avec des milliers de cas d'atteintes pseudo-grippales. En 1994, une épidémie est survenue dans une oasis en Algérie, atteignant principalement les enfants, avec quelques cas mortels. Deux épisodes importants en zone urbaine ont été observés en Roumanie, en 1996 à Bucarest, et en Russie (Volgograd), avec plus de 800 cas d'encéphalites survenus principalement chez des personnes âgées. D'autres flambées ont eu lieu en Tunisie en 1997 et 2003 [8].

Plusieurs flambées ne touchant que des chevaux ont été décrites : en Italie en 1998, au Maroc en 1996 et 2003, en France en 2000, 2004 et 2006. Les différents virus identifiés au cours de ces épisodes sont proches au niveau phylogénique et appartiennent au lignage 1 [9]. Les différentes flambées sont toutes observées en période estivale en liaison d directe avec l'abondance des vecteurs, généralement entre mi-juillet et octobre dans l'hémisphère nord.

En Israël, suite à l'apparition d'une mortalité aviaire anormale liée au virus WN chez des oiseaux migrateurs en 1997-1998 et des oies domestiques, un épisode a été rapporté en 2000 chez l'homme et les chevaux. L'émergence inattendue du virus WN dans le Nouveau Monde en 1999 s'est manifestée par l'apparition de plusieurs

cas d'encéphalites humaines avec quelques décès à New York, qui furent considérés initialement comme des cas d'encéphalite de Saint-Louis. En parallèle, une mortalité importante de *Corvidae*, en particulier de geais bleus (*Cyanocitta cristata*) et de corbeaux américains (*Corvus brachyrhynchos*), a permis la mise en évidence du virus WN. Rapidement le virus s'est répandu, avec des cas rapportés dans quatre états en 1999, puis 21 en 2001, 43 en 2002, pour atteindre l'ensemble du territoire (tableau 3). Pour les années 2002-2003 correspondant au pic de transmission, 5 812 cas d'encéphalites ont été dénombrés, dont 548 avec décès. Le Canada a été touché en 2000, puis la Caraïbe (avec la Guadeloupe en 2002) et le Mexique, pour atteindre l'Amérique du Sud et l'Argentine 5 en particulier en 2006. La situation sur le continent américain est particulièrement contrastée,avec les Etats-Unis et le Canada ayant enregistré de nombreux cas humains et équins, alors que dans les pays d'Amérique centrale et du Sud, la transmission du virus WN a été mise en évidence seulement par l'enregistrement de séroconversions chez les chevaux ou les oiseaux, peu de cas neurologiques d'infection à virus WN ayant été enregistrés (sept cas au Mexique et cinq cas dans les Caraïbes) [10].

De même, en Europe, la situation n'a rien de comparable avec la spectaculaire épidémie/épizootie nord-américaine. Même en considérant les deux importants foyers urbains de Roumanie et de Russie à la fin des années 1990, moins de cent décès associés à une infection à virus WN chez l'homme et environ 200 cas équins ont été enregistrés et les foyers de transmission apparaissent limités dans le temps et l'espace. Il est cependant à noter que sur ces quatre dernières années, la circulation du virus WN s'est intensifiée en Europe avec des cas cliniques humains et/ou équins dans trois pays en 2008 et 2009, dans neuf en 2010 et dans huit en 2011. La flambée la plus spectaculaire a eu lieu en 2010, avec 261 cas humains confirmés en Grèce dont 34 décès, 57 cas en Roumanie et cinq décès et 480 cas en Russie et six décès.

LA PRÉVENTION VACCINALE CONTRE LA FIÈVRE CATARRHALE DU MOUTON ET LA FIÈVRE DU NIL OCCIDENTAL

Prévention vaccinale contre la fièvre catarrhale du mouton

Après l'introduction du virus de la FCO en 2000 en Corse, le ministère français en charge de l'Agriculture a décidé la vaccination de la population de moutons.
À ce moment-là, les seuls vaccins disponibles dans le commerce étaient ceux produits en République sud-africaine par le laboratoire d'Onderstepoort Biological Products (O.B.P.). Les vaccins étaient atténués.
En 2001, le vaccin importé était un vaccin monovalent contre le sérotype 2, issu de la souche Vryheid/5036 isolée en République sud-africaine en 1958 et atténuée par cinquante passages sur œufs embryonnés et deux passages sur culture de cellule BHK21 avant d'être conditionné.
Après une vaccination massive des moutons avec ce vaccin en 2001 et en 2002 en Corse, plus aucun foyer clinique de FCO sérotype 2 n'a été observé. Suite à

l'introduction du virus FCO 4 en Corse en 2003, le vaccin atténué anti-FCO sérotype 4 monovalent d'O.B.P. a été importé. L'utilisation de ce vaccin en 2003 et en 2004 semble également avoir circonscrit la circulation du virus dans l'île.
En 2004, le vaccin FCO-16 atténué a été également commandé à la République sud-africaine et utilisé suite à l'isolement de FCO sérotype 16 en Corse.
Dans les premiers troupeaux vaccinés, quelques moutons ont montré de la fièvre et des signes cliniques évoquant la fièvre catarrhale ovine. Le virus isolé à partir de ces animaux malades était celui du vaccin FCO sérotype 16, lequel, à cause d'une mauvaise atténuation ou d'un retour à la virulence, a engendré une virémie, puis la maladie sur des moutons vaccinés. Ce vaccin était pourtant issu d'une souche pakistanaise/7766 passée 37 fois sur œufs et une fois sur cellules Vero (cellules de rein de singe).
La vaccination avec ce virus atténué a été arrêtée après ces résultats. Les données génétiques obtenues par notre laboratoire ont confirmé que les souches sauvages isolées en Corse et la souche vaccinale étaient identiques.

Les vaccins inactivés

En France continentale, une première campagne de vaccination a eu lieu dans le courant de l'année 2008, échelonnée dans le temps en fonction de la disponibilité des vaccins, avec un caractère facultatif, contre le sérotype 8, sauf pour les animaux destinés aux échanges pour lesquels cette vaccination était obligatoire. De plus, 20 départements ont été concernés par une vaccination contre le sérotype 1 qui avait un caractère obligatoire (figure 3).

Les premiers vaccins inactivés développés et utilisés sur le terrain en Europe ont été les vaccins produits par la société Mérial contre le sérotype 2, puis contre le sérotype 4. Ils ont été utilisés en Corse, en Espagne, au Portugal et en Italie.

Depuis l'arrivée du sérotype 8, de nombreuses compagnies ont développé des vaccins inactivés contre ce sérotype et /ou le sérotype 1. Ainsi, les compagnies Mérial, Intervet, Fort Dodge, Syva, CZ ont proposé des vaccins inactivés contre un ou plusieurs sérotypes.
Les vaccins inactivés (monovalents contre les virus 1 et 8 ou bivalents 1 et 8) furent utilisés à large échelle chez les bovins, les ovins et les caprins. La vaccination fut rendue obligatoire par le Ministère en charge de l'Agriculture de 2009 à 2010. Depuis le 2 novembre 2010, cette vaccination est volontaire.
Ainsi, grâce à la vaccination, l'incidence de l'infection est passée de plus de 38 000 foyers en 2008 à l'absence de cas en 2011. Si aucun cas n'est rapporté en 2012, la France pourra être déclarée indemne par la Commission européenne.

La prévention vaccinale de l'infection à virus West Nile

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'infection à virus WN. Chez la souris, l'immunisation hétérologue par d'autres flavivirus peut induire une protection clinique partielle (absence d'encéphalite mortelle en particulier). L'administration

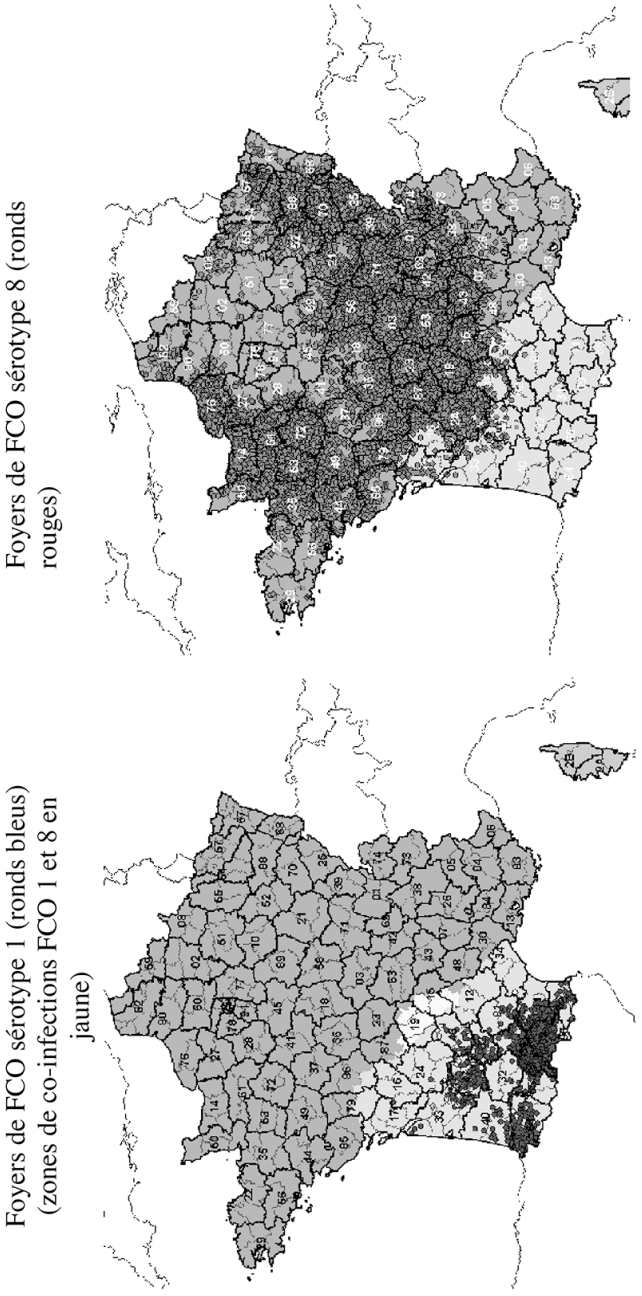


Fig. 3. — Foyers deFCO enregistrés en France au 10 octobre 2008 (FCO sérotype 1 à gauche, FCO sérotype 8 à droite) (source : Direction Générale de l'Alimentation).

d'immunoglobulines spécifiques neutralisantes à but curatif est sans effet quand les signes d'atteinte neuroméningée sont présents. Le traitement reste essentiellement symptomatique et repose sur une fluidothérapie, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (phénylbutazone, flunixine méglumine) et de DMSO. L'utilisation des corticostéroïdes est controversée et l'intérêt d'administrer des interférons, en particulier de l'interféron α ayant démontré des propriétés antivirales contre le virus WN, n'a pas fait l'objet d'études contrôlées et est encore discuté.

En terme de prévention vaccinale, si aucun vaccin n'est disponible chez l'Homme actuellement, chez le cheval, deux vaccins sont commercialisés en Europe : un vaccin à virus inactivé (DUVAXIN ND WNV, Pfizer Animal Health) et un vaccin recombinant à vecteur canarypox exprimant le gène de la protéine d'enveloppe E (Recombitek ND equine WNV vaccine, Mérial).

Aux États Unis, l'outil vaccinal a permis de réduire de façon significative le nombre de cas cliniques chez les équidés (de plusieurs milliers en 2002 à quelques dizaines les années suivantes) [13, 14].

CONCLUSION

La prévention contre les deux maladies infectieuses à transmission vectorielle que sont la fièvre catarrhale du mouton et la fièvre du Nil occidental, repose essentiellement sur la vaccination qui a montré une réelle efficacité. En effet, la lutte contre les insectes vecteurs s'avérant, le plus souvent inefficace, il est indispensable que soient développés des vaccins dont la qualité, l'activité, l'innocuité et l'efficacité aient pu être évaluées. Des vaccins de nouvelle génération (vaccins recombinants, vaccins sous-unités) et notamment des vaccins capables de différencier les anticorps post-infectieux des anticorps post-vaccinaux, sont susceptibles d'être développés dans les prochaines années.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Roy P. — Bluetongue virus protein. *J. Gen. Virology*, 1992, *73,* 3051-3064.

[2] Hofmann M.A., Renzullo S., Mader M. *et al.* — Genetic characterization of toggenburg orbivirus, a new bluetongue virus, from goats, Switzerland. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, 14 *(12)*, 1855-1861.

[3] Maan S., Maan N.S., Nomikou K. et *al*. — Complete genome characterisation of a novel 26th bluetongue virus serotype from Kuwait. *PLoS One*, 2011, 6 *(10),* e26147.

[4] Zientara S., Sailleau C., Dauphin G. *et al.* — Identification of bluetongue virus serotype 2 (Corsican strain) by reverse-transcriptase PCR reaction analysis of segment 2 of the genome. *The Veterinary Record*, 2002, *150* (19), 598-601.

[5] Saegerman C., Berkvens D., Mellor P.S. — Bluetongue epidemiology in the European Union. *Emerg. Infect. Dis.,* 2008, *14*, 539-544.

[6] Zientara S. — Epizootie à virus « West Nile " en France. *Epidémiologie et Santé animale*, 2000, *37*, 121-125.

[7] Murgue B., Zeller H., Deubel V. — The ecology and epidemiology of West Nile virus in Africa, Europe and Asia. *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, 2002, *267*, 195-221.

[8] Bakonyi T., Ivanics E., Erdelyi K. et *al*. — Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, central Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, *12*, 618-623.

[9] Murgue B., Murri S., Zientara S. et *al*. — West Nile in France in 2000 : the return 38 years later. *Emerging of infectious diseases*, 2001, 7 *(4), 692-696.*

[10] Komar N., Clark G.G. — West Nile virus activity in Latin America and the Caribbean. *Rev. Panam Salud Publica*, 2006, *19,* 112-117.

[11] Erdelyi J.K., Kursu K., Ferenczi E. *et al.* — Clinical and pathologic features of lineage 2 West Nile virus infections in birds of prey in Hungary. *Vector Borne Zoonotic Dis*., 2007, 7 *(2),* 181-8.

[12] Zeller H.G., Schuffenecker I. — West Nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 2004, *23*, 147-156.

[13] Epp T., Waldner C., Townsend H.G. — A case-control study of factors associated with development of clinical disease due to West Nile virus, Saskatchewan 2003. *Equine Vet. J*. 2007, 39 *(6),* 498-503.8

[14] Gardner I.A., Wong S.J., Ferraro G.L. et *al*. — Incidence and effects of West Nile virus infection in vaccinated and unvaccinated horses in California. *Vet. Res*., 2007, *38*, 109-116.9.

DISCUSSION

Mme Jeanne BRUGÈRE-PICOUX

Vous avez souligné l'émergence du virus de la FCO à partir de la région de Maastricht. Or nous venons d'observer, depuis novembre 2011, un nouveau virus émergent chez les ruminants, un orthobunyavirus dénommé Schmallenberg, également transmis par un vecteur et dans les mêmes régions. Il est surtout caractéristique pour son pouvoir tératogène. Et nous pouvons penser qu'au printemps, comme pour la FCO, il pourrait continuer à diffuser dans toute l'Europe. Ces virus ne sont-ils pas apportés par des vecteurs avec des fleurs puisque Maastricht est le carrefour aérien du commerce des fleurs pour le monde entier ?

Effectivement, l'hypothèse d'une introduction de larves ou d'insectes à partir de colis de fleurs importées est une hypothèse qui semble de plus en plus crédible.

M. Pierre GODEAU

Quel est le prix de revient d'une vaccination de masse des bovins et des ovins ?

Pour l'année 2010, le budget engagé par l'Etat a été de l'ordre de 98 millions d'euros.

M. André-Laurent PARODI

En constatant l'émergence de maladies vectorisées sous des latitudes où elles étaient reconnues, on ne peut s'empêcher de rapprocher ces observations, mettant en jeu des insectes vecteurs, du phénomène de réchauffement climatique. Qu'en est-il réellement ?

Les mouvements d'animaux ont un grand rôle dans l'introduction des virus à partir d'animaux infectés mais le climat (et donc l'augmentation de température) est susceptible de jouer un rôle dans l'amplification du cycle viral.

M. Daniel SRAER

Existe-t-il des mouvements politiques ou autres qui seraient hostiles aux vaccinations animales au prétexte de protéger l'homme ?

Oui, il y a des mouvements « anti-vaccination » comme en médecine humaine.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 603-618, séance du 6 mars 2012

COMMUNICATION

Le refus des vaccinations. Aspects actuels en 2012 et solutions en santé publique

MOTS-CLÉS : VACCINS. REFUS DE TRAITEMENT. SANTÉ PUBLIQUE

Vaccine refusal and implications for public health in 2012

KEY-WORDS (Index medicus) : VACCINES. TREATMENT REFUSAL. PUBLIC HEALTH

L'auteur déclare être consultant d'INFOVAC depuis 2003

Pierre BÉGUÉ *

RÉSUMÉ

Les oppositions vaccinales ont un développement préoccupant dans tous les pays occidentaux. Les refus de vaccination vont de l'opposition totale aux hésitations, négligences ou oublis et ont pour conséquence l'insuffisance de la couverture vaccinale. La crainte des effets adverses des vaccins a remplacé la peur des maladies. La société occidentale remet en question la justification de certains vaccins de routine, n'en percevant plus le bénéfice pour les maladies disparues (i.e. polio, diphtérie). Ces refus sont aggravés par les peurs vaccinales, les informations erronées sur Internet ou dans les médias, la perte de confiance dans les experts, certaines croyances. Toutes les enquêtes concluent sur le manque d'information des parents d'enfants non ou mal vaccinés. Les solutions sont principalement l'instauration d'une information mieux faite sur les vaccins : une information plus pertinente et moderne des personnes sur le rapport bénéfice-risque des vaccins ; des moyens matériels modernes d'éducation et d'information ; la révision de la formation universitaire est urgente pour les médecins et les soignants sur la vaccinologie, les maladies infectieuses et l'épidémiologie ; le renforcement de l'enseignement des sciences à l'école et de l'hygiène pour le public pour améliorer la compréhension des messages de prévention. Les mesures de santé publique : gratuité des vaccins, obligation ou recommandation, adaptation du calendrier vaccinal, sont à adapter à chaque pays mais ne donnent pas de solution parfaite. La meilleure organisation des structures responsables de la vaccination est souhaitable en France pour mieux informer le public sur la justification de la vaccination. L'influence actuelle des médias et d'Internet justifie une réflexion internationale pour lutter contre la nuisance des informations non scientifiques et erronées.

* Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : beguep@wanadoo.fr

Tirés à part : Professeur Pierre BÉGUÉ, même adresse
Article reçu le 19 février 2012, accepté le 5 mars 2012

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 2, 603-618, séance du 6 mars 2012

SUMMARY

Public opposition to vaccination is growing in all western countries, resulting in poor vaccine coverage and failure, as exemplified by measles in Europe. Opposition to vaccination ranges from radical refusal to hesitation, negligence or omission. The fear of adverse effects is now stronger than the fear of infectious diseases. The benefits of vaccination for vanishing infectious diseases can be hard to perceive. Safety alerts, false messages spread by the media and internet, and mistrust of experts also play a part. Studies consistently show that parents of children who are inadequately vaccinated or not vaccinated at all suffer from a lack of reliable information. More information on vaccines is needed, especially on the risk-benefit ratio. Doctors and other healthcare professionals need better training in vaccines, infectious diseases and epidemiology ; and college students must receive better scientific education if they are to understand public health messages. Free, compulsory or recommended vaccination, and changes in vaccine schedules, cannot alone overcome vaccine refusal. In France, better coordination is needed among the institutions responsible for vaccination. The growing influence of the media and internet calls for international reflection on how to limit the spread of false information on vaccines.

INTRODUCTION

Les vaccins ont connu un développement et des progrès immenses depuis les années 1980. Peu à peu l'usage de vaccins récents et plus élaborés s'étend au-delà des pays industrialisés vers les pays en développement. Les vaccins combinés avec de nombreuses valences, en améliorant l'acceptabilité, favorisent l'accomplissement du calendrier vaccinal. Pourtant, malgré ces progrès, on assiste dans tous les pays à une perte de confiance envers les vaccins. Cette transformation de la perception de la prévention vaccinale va de pair avec l'attitude moderne de doute scientifique dans tous les domaines. Les arguments allégués sur l'inefficacité et la sécurité des vaccins sont largement débattus dans les médias et diffusés sur de nombreux sites Internet. Ces comportements conduisent à l'insuffisance de la couverture vaccinale et à la persistance de maladies et d'épidémies telles que l'actuelle épidémie de rougeole en Europe. Notre propos est d'analyser la nature de ces oppositions puis d'examiner les solutions possibles pour enrayer les conséquences néfastes pour la prévention des maladies infectieuses.

LES REFUS VACCINAUX : ANALYSE ET DESCRIPTION DE LEURS DIFFÉRENTS ASPECTS

L'histoire de la vaccinologie est pleine des débats sur les vaccins, à commencer par les détracteurs de la variolisation en France, au XVIIIe siècle, qui s'opposaient aux encyclopédistes défenseurs de l'inoculation. Aujourd'hui, comme aux siècles précédents, les vaccins ont toujours une position sociologique complexe [1]. Les raisons

en sont politiques, religieuses, philosophiques, de plus en plus relayées par les médias. En outre, la meilleure connaissance de l'immunologie accroît la peur des réactions auto-immunes, argument fréquent des mouvements anti-vaccinaux. Mais il apparaît de nos jours une diversification des oppositions qui préoccupent beaucoup de pays ces dernières années. Sur la base bibliographique « Pub Med » à la seule rubrique « vaccine refusal » on dénombre, en février 2012, 422 publications dont 355 entre les années 2000 et 2012, contre 67 entre 1969 et 1999. Ces chiffres témoignent de la progression de ce phénomène et du souci actuel pour la prévention vaccinale.

Oppositions déclarées

Les oppositions à toutes les vaccinations s'observent pour une très infime minorité de personnes, dans tous les pays. On estime que 1 % des personnes, au maximum, appartiennent à cette catégorie. Il s'agit souvent de personnes affiliées à des associations ou à des ligues anti-vaccinales, mais il peut aussi s'agir de positions individuelles plus ou moins confortées par des mouvements philosophiques ou religieux. Il est très difficile de convaincre ces opposants, qui ont de plus en plus de sites Internet, où leurs justifications et leurs actions anti-vaccinales sont régulièrement tenues à jour.

Les opposants aux vaccinations non obligatoires en France, plus nombreux, acceptent uniquement, les vaccins obligatoires diphtérie, tétanos, poliomyélite, ce qui pose quelques problèmes en raison de l'arrêt de production du vaccin DTPolio. Ils font souvent partie de mouvements et associations anti-vaccinales.

Réticences ou oppositions relatives

À côté des oppositions nettes et déclarées existent de nombreuses formes de refus : hésitations, omissions, réticences, plus difficiles à cerner, mais fréquentes et qui expliquent la situation actuelle. On connaît mieux aujourd'hui ces facteurs de sous-vaccination ou de non vaccination grâce à des enquêtes qui abordent davantage les questions de notre société.

ENQUÊTES SUR LES REFUS VACCINAUX

En France

Des enquêtes de population furent menées plusieurs années de suite par le CFES * lors de la surveillance des campagnes de vaccination par le vaccin rougeole-rubéole-oreillons en raison de la mauvaise couverture vaccinale de certains départements français. Une enquête portant sur des mères « non vaccinantes » en 1992-1993

* Comité français pour l'éducation de la santé.

retrouve quatre types de mères : les « écologistes » qui recherchent une médecine alternative, les « consuméristes » qui revendiquent de choisir librement leur vaccin, les « empiristes » qui, pèsent avec leur médecin le rapport risque-bénéfice et les « dépendantes » qui font entièrement confiance au médecin mais demandent à être rassurées. Cette enquête a démontré la réalité de ces profils différents chez les parents refusant les vaccinations « systématiques » [2].

Enquêtes aux États-Unis

Plusieurs travaux récents ont porté sur les causes de non-vaccination aux États-Unis. En 2003 le CDC américain a étudié la signification des retards à la vaccination chez 2 921 parents d'enfants de 19 à 35 mois. Les parents qui retardent la vaccination de l'enfant pour une maladie ont un profil différent de ceux qui la diffèrent par doute sur l'efficacité ou sur la sécurité des vaccins. La couverture vaccinale complète des enfants à 24 mois est de 70 % chez les parents du premier groupe contre seulement 46 % pour les parents du deuxième groupe. Le rattrapage vaccinal fonctionne donc mal dans cette dernière catégorie. Les parents réticents consultent davantage Internet que leur médecin, ont un niveau d'instruction supérieur et un niveau économique plus fort que les autres parents [3]. Entre 1995 et 2001 Smith a comparé plus de 150 000 nourrissons insuffisamment vaccinés et 795 nourrissons sans aucun vaccin, sur tout le territoire américain. Il existait de fortes disparités d'un état à l'autre mais le nombre d'enfants sans aucun vaccin avait progressé sur cette période. Les parents des enfants non vaccinés exprimaient leur méfiance sur la sécurité vaccinale dans 44 % des cas contre 5 % chez les parents des enfants ayant une vaccination incomplète. Les premiers déclaraient aussi que le médecin n'avait pas orienté leur choix dans 70 % des cas contre 22 % pour les enfants insuffisamment vaccinés. Les auteurs déduisent que les parents des enfants sans aucune vaccination s'y étaient opposés intentionnellement, alors que les parents des enfants insuffisamment vaccinés avaient surtout fait preuve de négligence et d'oubli, malheureusement souvent non rattrapés par leur médecin [4].

Vaccination et adolescence

Le refus vaccinal au cours *de l'adolescence* est mieux connu grâce à des investigations récentes sur l'application de la vaccination HPV chez les jeunes filles aux États-Unis mais aussi dans des pays en développement. En France les non-vaccinations dans l'enquête de Sabiani sont dues à la crainte des effets adverses et au manque d'information [5].

D'après les précédentes publications il est utile de distinguer les négligences des vrais refus. Beaucoup de négligences sont des *refus déguisés*, par crainte de la vaccination. Cette attitude est en progrès, en raison de la désinformation et de la propagande sur la sécurité, soi-disant mal établie, des vaccins.

LES CAUSES ACTUELLES DES REFUS VACCINAUX

La difficulté sur le concept de bénéfice-risque

Bénéfice individuel et collectif

Le bénéfice d'un vaccin est strictement individuel s'il prévient une maladie sans agir sur sa transmission, tels le vaccin tétanos ou le BCG. Mais pour la plupart des vaccins le bénéfice est à la fois *individuel et collectif*, car ils modifient la transmission de la maladie, en supprimant le portage microbien (vaccins diphtérie, rougeole, Haemophilus b, pneumocoque, méningocoque). Ce « bénéfice collectif » ou effet-troupeau, peut être perçu positivement ou négativement par le public. Pour les uns la vaccination est individuelle et liée à un choix personnel, tandis que pour d'autres l'avantage de la protection collective est un argument supplémentaire pour améliorer la santé publique. Mais une vaccination ne concerne qu'un bénéfice lointain.

La vaccination est un droit, faisant partie du droit à la santé, mais le refus de vaccination est aussi un droit, qui oblige le médecin à obtenir un consentement éclairé. La vaccination systématique, telle qu'elle est définie par les calendriers vaccinaux, est de plus en plus souvent discutée face aux conceptions individualistes de la société occidentale.

La crainte des effets adverses des vaccins a remplacé la peur des maladies

La crainte de maladies souvent disparues et méconnues : tétanos, diphtérie, poliomyélite, a été peu à peu supplantée par la crainte des effets adverses des vaccins et *la balance bénéfice-risque s'est totalement inversée dans la société actuelle.* Pour justifier et expliquer une vaccination, les arguments de « bénéfice » sont plus difficiles à appréhender par le public et même par le médecin, qui n'a pas connu ces maladies. Il est moins convaincant s'il ne connaît pas l'épidémiologie actuelle de ces infections.

Les peurs vaccinales

Les peurs vaccinales surviennent à la suite de crises pour un vaccin déterminé. Elles persistent longtemps, même après des études démontrant la sécurité du vaccin. On rappellera ici quelques récentes alertes. La crainte des lésions neurologiques provoquées par les vaccins de la coqueluche, à germes entiers, a provoqué l'arrêt du vaccin dans beaucoup de pays et un état endémique de coqueluche s'est installé en Europe, de 1978 à 1996. Ceci a mené à la mise au point des nouveaux vaccins acellulaires bien tolérés, actuellement utilisés. En Grande-Bretagne, le vaccin rougeole fut accusé en 1998 de provoquer l'autisme et la maladie de Crohn. Il faudra attendre 2010 pour que la publication initiale du Dr Wakefield sur le sujet soit supprimée par le journal Lancet et que le vaccin soit réhabilité. Néanmoins la peur persiste encore et s'est étendue dans d'autres pays, dont les États-Unis, où l'on constate que certains états ont encore une couverture rougeole insuffisante en 2010, malgré les efforts d'information [6]. En France la vaccination Hépatite B continue à être redoutée, malgré les études

qui, depuis 1995, ont démontré qu'il n'existait pas de lien entre le vaccin et la sclérose en plaques. La peur des adjuvants a relayé cette polémique à la suite de la vaccination contre la grippe pandémique en 2009. La myofasciite à macrophages fait partie de cette polémique, stigmatisant l'aluminium utilisé comme adjuvant.

Les croyances

Les diverses croyances et certains mouvements philosophiques peuvent profondément altérer la confiance du public. C'est ainsi qu'à partir d'écoles anthroposophiques une épidémie de rougeole s'est propagée en 2008 de la Suisse vers l'Autriche, puis vers l'Allemagne. Des mesures immédiates durent être mises en œuvre à l'échelon européen, à la veille du championnat européen de football 2008 à Berlin [7-9]. Tout récemment des auteurs israéliens ont rapporté que seulement 65 % des enfants de parents ultra-orthodoxes de Jérusalem sont correctement vaccinés malgré de bonnes conditions d'accès aux vaccins. Ils insistent sur la nécessité d'améliorer l'éducation sanitaire et la confiance dans les autorités de santé [10].

Le rôle des médias et d'Internet

Il est de plus en plus évident que l'information vaccinale, comme pour beaucoup d'autres domaines médicaux, est concurrencée par les médias et surtout Internet. On trouve beaucoup plus de critiques alarmistes sur les sites et sur les blogs que de recommandations en faveur des vaccins. Les réseaux sociaux contribuent à disséminer les fausses informations : autisme et vaccin rougeole, crainte du thiomersal, peur des adjuvants, etc. [11]. Les médias, journaux, radio, télévision, abordent le sujet des vaccins surtout à l'occasion de scandales ou de peurs diverses, au nom de l'information. Les débats télévisés sont très déséquilibrés entre anti-vaccins et pro-vaccins, semant le doute dans le public. Il en a été ainsi récemment en France pour la grippe pandémique, les adjuvants, l'aluminium ou le vaccin HPV. En septembre 2011 un débat s'est engagé aux États-Unis sur la vaccination des jeunes filles par le vaccin HPV, suite aux déclarations d'une députée qui accusait ce vaccin d'être responsable de réactions dangereuses et même d'avoir provoqué un retard mental chez une fille de douze ans. La plupart des grands journaux américains se sont élevés contre une telle désinformation. La revue Nature fit remarquer la gravité de ces incitations au refus vaccinal [12].

La perte de confiance dans les experts

Un autre aspect très inquiétant de nos sociétés modernes est la perte de confiance dans l'expertise. Ce phénomène est général et les vaccins n'y échappent pas. La validité des connaissances scientifiques est remise en question et surtout la bonne foi de l'expert est suspecte en raison des conflits d'intérêt avec l'industrie des vaccins. Cette question est primordiale, surtout dans les pays développés, car elle s'ajoute très lourdement aux autres causes de non-vaccination et de refus [13].

CONSÉQUENCES DES REFUS OU NÉGLIGENCES SUR LA COUVERTURE VACCINALE

L'insuffisance de la couverture vaccinale est le résultat des refus vaccinaux et elle conduit à la persistance des maladies et parfois à des épidémies. Elle fut la cause de la persistance de la coqueluche en Europe par arrêt de la vaccination et de la réapparition de la diphtérie en 1990 en Russie. Depuis 2008 la rougeole sévit en Europe car certains pays, dont la France, après de longues années de stagnation de leur couverture vaccinale, sont le siège de foyers épidémiques, avec des complications graves touchant les nourrissons mais aussi des adolescents et des adultes. La poliomyélite aurait pu être éliminée grâce à un vaccin très efficace. Malheureusement les refus du vaccin dans certaines régions du monde, Nord du Nigeria, Pakistan, a permis la survenue d'épidémies ces dernières années, laissant à penser que le maintien de la vaccination est encore nécessaire pour très longtemps dans le monde entier [14].

SOLUTIONS ET PROPOSITIONS POUR AMÉLIORER L'ACCEPTABILITÉ DES VACCINS

La littérature médicale abonde en suggestions et recommandations pour enrayer le mouvement des refus vaccinaux. Mais on ne trouve que très rarement une évaluation des méthodes, toujours difficile, car les habitudes et les conceptions des populations varient beaucoup d'un pays à l'autre. Il s'agit en effet d'un faisceau de causes qui varient d'importance selon les pays et les habitudes [15]. Pour plus de clarté les solutions seront présentées sous trois rubriques : l'information, la formation et les mesures de santé publique.

L'information du public et des vaccinateurs

Il est illusoire de continuer à proposer des solutions théoriques sans chercher à comprendre les modifications de notre société et les sources des blocages et de la perte de confiance.

Régénérer l'enseignement des sciences à l'école

Depuis plusieurs années on constate un certain désintérêt de la population pour les disciplines scientifiques, ce qui a conduit à mettre en place de nombreuses initiatives pour attirer l'intérêt des élèves vers ces disciplines scientifiques. Ce point semble essentiel pour comprendre les doutes de nos sociétés modernes sur la vaccination. Une formation claire à l'école sur la biologie et les sciences exactes permettrait au public de mieux appréhender les notions d'épidémiologie qui sous-tendent les justifications de la vaccination. Sans cela, le dialogue avec les parents et le public demeurera toujours difficile pour aborder les domaines du choix d'une vaccination systématique, de son coût ou de l'évaluation des effets adverses.

Savoir bien répondre aux questions sur les vaccins

Les arguments courants avancés par les parents refusant une vaccination (tableau I) appellent des réponses scientifiques, compréhensibles et actualisées [16].

TABLEAU 1. — **Arguments avancés par les parents refusant une vaccination**

- Les maladies avaient déjà commencé leur déclin avant la vaccination grâce aux progrès de l'hygiène. Les vaccins n'y sont pour rien.
- Les maladies ont disparu, il est inutile de continuer à vacciner.
- Donner plusieurs vaccins simultanément aux enfants produit une surcharge leur système immunitaire et augmente le risque de réponse négative aux vaccins.
- Beaucoup de personnes vaccinées sont cependant malades. Les vaccins sont inefficaces
- Les vaccins sont responsables de trop d'effets adverses préjudiciables, voire mortels et on ignore leurs effets à très long terme : maladies auto-immunes ou cancers.

La compréhension de la vaccination passe par trois points essentiels : sa justification vis-à-vis de l'infection prévenue, son activité immunologique et sa tolérance. Les refus ou les doutes portent sur l'un ou l'ensemble de ces trois points. L'infection est-elle si grave qu'une vaccination systématique est nécessaire? Nous citons deux exemples d'arguments avancés par les détracteurs des vaccins : « La rougeole est bénigne ». Mais on en ignore les complications encéphalitiques, leur gravité et leur nombre. « L'hépatite B est exceptionnelle en France », argument maintes fois avancé sans prendre en compte l'extension de cette maladie hautement contagieuse, ses formes insidieuses et surtout la circulation internationale actuelle du virus entre les zones de forte endémie et les pays de faible endémie.

La protection est mise en doute, sur l'argument que des personnes vaccinées contractent la maladie. Le vaccin rougeole est décrié, parce qu'il faut deux doses et que la protection par la maladie naturelle est plus solide que par la vaccination. Si quelques rares personnes, apparemment bien vaccinées, ont eu la rougeole on omet de dire que la quasi-totalité des cas de rougeoles en Europe sont survenus chez des non-vaccinés !

Enfin, la sécurité vaccinale est contestée, sur l'argument que les effets adverses graves ne seraient pas pris en compte, argument central des débats et polémiques médiatiques sur les vaccins depuis vingt ans.

Ces constatations montrent que **l'information** sur la vaccination est insuffisante. Beaucoup de parents sont mal informés et l'ignorent. *Le rôle du médecin est essentiel*, en particulier en France où 90 % des vaccinations sont faites dans le secteur privé [17].

Comment communiquer avec les familles sur les vaccinations ?

Les solutions à proposer *doivent tenir compte des changements de notre société occidentale du XXIe siècle. Tous les services nationaux de santé publique insistent sur*

*la nécessité d'une explication patiente aux questions des familles, des parents et des individus à l'occasion d'une vaccination***.**

Les vaccins sont des médicaments particuliers, administrés à titre préventif à des personnes a priori non malades et consentantes. Le geste vaccinal, le plus souvent par injection, est intrusif et redouté. Par conséquent, pour être accepté, il demande une explication patiente et convaincante, nécessitant du temps. Cet effort est plus important que pour un médicament curatif qui laisse entrevoir au malade un bénéfice proche. La notion de bénéfice individuel de la vaccination doit être associée à celle de bénéfice collectif pour parvenir à une couverture vaccinale élevée.

On peut cependant se demander si l'information actuelle dans les pays industrialisés convient pour assurer une couverture vaccinale suffisante, puisque celle-ci à tendance à stagner voire à diminuer pour certains vaccins. *Des moyens complémentaires* sont certainement utiles.

Des travaux anglo-saxons concluent de mieux prendre en compte la psychologie, le comportement et les croyances des parents, pour déceler ceux qui seraient réfractaires à la vaccination [18, 19]. *Les rappels* de rendez-vous de vaccination par téléphone ou par courriel sont suggérés d'après l'analyse de 553 articles sur l'insuffisance de couverture vaccinale [19].

Une information plus pertinente est nécessaire

Mais un discours adapté et non moralisateur est nécessaire**.** Il faut régulièrement s'enquérir des arguments nouveaux et préférés des opposants aux vaccins, afin d'adapter les réponses et fournir les réponses attendues du public [20].

Les moyens matériels modernes d'éducation et d'information

En France l'éducation pour la santé est dévolue à l'Institut national d'éducation et de prévention pour la santé ou INPES (ex CFES). Le public et les professionnels de santé peuvent trouver sur son site de nombreux documents sur la vaccination. Mais les campagnes mises en œuvre, la semaine européenne de vaccination ou la campagne sur la rougeole, restent peu visibles auprès des médecins et du public. *Aux États-Unis* le CDC américain procure de multiples informations bien accessibles et actualisées sur les vaccinations, destinées aux professionnels et au public : affiches, questions-réponses, diapositives, conférences, etc.

En *Grande-Bretagne* on a suggéré de compléter les documents écrits informatifs par une réunion de parents de deux heures, pour améliorer la confiance des parents dans la sécurité du vaccin triple rougeole-rubéole-oreillons, après la peur de l'autisme. Les parents ayant eu l'information en réunion vaccinaient davantage (93 %) que ceux n'ayant été informés que par un livret (73 %) [21].

Les sites Internet

Pour remédier aux fausses informations sur les vaccins il est souhaitable que le public connaisse des sites ayant un label de fiabilité [22]. Même s'il est impossible d'empêcher la propagande anti-vaccinale, il est nécessaire de fournir aux parents et au public des sites dont la qualité scientifique soit contrôlée. Une récente publication américaine donne une liste de sites Internet à recommander aux parents hésitants ou posant des questions [23].

Refonder la formation universitaire pour la vaccinologie, les maladies infectieuses et l'épidémiologie

Pour bien informer il faut une *formation* de qualité des informateurs

Points à améliorer

Il faut former ceux qui informent sur les vaccins, les médecins mais aussi les autres professions de santé au contact des patients : infirmiers, sages-femmes, pharmaciens, qui devraient avoir un rôle de choix dans l'information sur les vaccins.

La refonte de l'enseignement de la vaccinologie dans le cursus des étudiants en médecine est nécessaire car les programmes actuels en France ne comportent que peu ou pas d'heures d'enseignement spécifique. Les politiques vaccinales ne sont pas expliquées, ni les effets adverses des vaccins. L'Université de Genève, qui a créé une chaire de vaccinologie depuis près de dix ans, est exemplaire à cet égard.

Les maladies infectieuses prévenues par les vaccins doivent être enseignées, même si elles sont devenues rares (diphtérie, poliomyélite, etc.). D'un point de vue éthique, le médecin doit connaître les maladies contre lesquelles il vaccine. Il peut ainsi répondre aux questions des patients sur la maladie et la raison de la vaccination, faute de quoi il perdra leur confiance.

L'enseignement de *l'épidémiologie* est primordial pour la compréhension des enjeux vaccinaux en santé publique et pour que le médecin transmette *un message compréhensible et fiable* aux personnes qui le questionnent.

La formation médicale continue devrait proposer plus fréquemment le thème de la vaccination. Il est important que cet enseignement post-universitaire soit assuré par l'Université. L'industrie des vaccins, malgré sa compétence et sa volonté d'aider, ne peut pas être aujourd'hui le vecteur principal de l'enseignement des vaccins. Il faut assurer la transparence d'un enseignement scientifique dégagé de tout lien.

Le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) publie régulièrement le nouveau calendrier vaccinal et de nombreuses enquêtes sur les maladies à prévention vaccinale. Document de qualité, gratuit et accessible par Internet sur le site de l'Institut de la Veille sanitaire (InVS), il est peu connu des médecins.

LES MESURES RELEVANT DE LA SANTÉ PUBLIQUE ET DU POLITIQUE

Attitude des autorités politiques

L'initiative récente de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé révèle une prise de conscience nouvelle chez les hommes politiques de l'enjeu national et international des vaccinations. Mais les questions des députés au Gouvernement se font aussi l'écho des craintes et des polémiques vaccinales.

Gratuité des vaccins : est-ce suffisant ?

La gratuité des vaccins établie dans beaucoup de pays est nécessaire mais non suffisante. Aux États-Unis le remboursement par Medicaid donne de moins bons résultats de couverture vaccinale chez les adolescents qui en bénéficient que chez ceux n'ayant pas cette prise en charge. Les enquêteurs préconisent le développement d'interventions scolaires et de visites de prévention pour adolescents [24]. En France, si la gratuité est efficace pour la vaccination des nourrissons et des enfants, elle n'est pas suffisante puisque la couverture stagne pour plusieurs vaccins. Certains freins d'ordre religieux ou philosophiques doivent aussi être pris en compte, en rappelant que dans les deux exemples cités plus haut l'accès aux vaccins est facile et gratuit pour les communautés [7,10].

Dans les pays en développement, le constat est similaire, malgré les efforts de l'UNICEF et surtout depuis l'initiative GAVI de Bill Gates. On rappellera les attaques de certaines communautés contre le vaccin poliomyélite au Nigeria. Des études récentes montrent que les adolescents qui ne fréquentent pas l'école régulièrement viennent moins aux séances de vaccination [25].

Un calendrier vaccinal complexe et peu commenté

On reproche souvent la différence des calendriers d'un pays à l'autre, 29 modes de vaccination diphtérique pour 72 pays, et l'absence d'uniformisation européenne. Les changements fréquents de stratégie ne sont pas bien compris et engendrent plutôt la défiance, même parmi les médecins. Pourtant, le calendrier vaccinal français est de plus en plus documenté et très informatif. La lecture n'est pas toujours facile pour les non spécialistes et des calendriers simplifiés sont souhaitables, comme sur le site du CDC américain. Les articles consacrés à ce calendrier et à la pratique vaccinale sont rares en France.

Obligation vaccinale ou recommandation ?

En France, seuls les vaccins tétanos, diphtérie et poliomyélite sont obligatoires. Les autres vaccins sont recommandés. Cette dualité fait croire au public qu'un vaccin

recommandé peut être facultatif, ce qui entrave la compréhension de la politique vaccinale. Une enquête française de l'Institut de la veille sanitaire et de l'INPES en 2005 a porté sur la perception de la vaccination obligatoire dans le public et chez les médecins. Les résultats sont partagés : 56,5 % de la population et 42 % des médecins sont favorables à l'obligation [23].

On exalte souvent la réussite des pays qui n'ont que des vaccins recommandés, mais le terme « recommandé » a un sens très fort en anglais (« mandatory » du français « *mander* », très incitatif). Beaucoup de pays ont des règlements scolaires qui exigent la vaccination des enfants (États-Unis, Pays-Bas). Aux États-Unis certains états veulent rétablir l'obligation pour certains vaccins (vaccin HPV) ou au contraire ne pas suivre les recommandations du calendrier officiel américain [27]. Enfin, dans ce même pays la couverture rougeole est loin d'être parfaite et le CDC s'en inquiète en 2011 sur les derniers résultats de couverture vaccinale nationale [27]. Ces faits doivent être présents à l'esprit du législateur, car ni l'obligation ni la recommandation vaccinale ne sont des solutions idéales face au refus vaccinal. Le récent rapport sur la santé à l'Assemblée nationale fait part du souhait d'instaurer l'obligation vaccinale pour le vaccin rougeole, ce qui est probablement insuffisant pour gagner les quelques points manquants de couverture vaccinale [29]. Enfin, il est important de rappeler que si cette obligation a permis d'appliquer facilement la vaccination en France et de lutter naguère contre des fléaux, elle a longtemps empêché le corps médical d'apprendre à communiquer sur les vaccins.

Une meilleure approche des effets adverses

Le recueil des effets adverses post-vaccinaux pourrait être amélioré. L'analyse des cas complexes par des médecins indépendants et une écoute plus attentive des familles pourrait améliorer le dialogue et apporter plus de confiance sur l'imputabilité. En quelque sorte, une humanisation de la pharmacovigilance améliorerait la communication sur des évènements graves attribués à une vaccination [20].

L'éducation sanitaire

Les notions d'hygiène ont cessé de concerner les familles et les éducateurs depuis cinquante ans. Cette « instruction » sanitaire est tout récemment évoquée dans le rapport de la Mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la Sécurité sociale (MECSS) en février 2012 [29].

Il est souhaitable aussi de renforcer la médecine scolaire et la médecine du travail qui ont un rôle majeur dans la politique de prévention. La politique vaccinale bénéficierait de ces deux secteurs, école et travail, pour les enfants et pour la vaccination des adultes. l'Institut national de la prévention et de l'éducation pour la santé (INPES) pourrait voir sa place très étendue et centrale, pour coordonner les actions aujourd'hui dispersées.

Organisation de la vaccination et institutions politiques

Une meilleure cohérence entre les institutions est souhaitable en France. Le rapport de la MECSS note l'« absence de coordination de nombreux intervenants, insuffisance, voire absence de pilotage, grande incertitude sur le montant des financements consacrés à la prévention, manque d'évaluation de plans divers et peu cohérents entre eux, défaut de hiérarchisation des objectifs fixés dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique » [29].

La vaccination en France souffre de cette apparente dispersion des moyens et des acteurs : État, conseils généraux et des différents agences concernées par la politique vaccinale : Haute autorité de santé, Haut conseil de santé publique, AFSSAPS, INPES, Assurance maladie, Éducation nationale, Ministère de la santé et aussi les communes, les associations.

CONCLUSION

Les oppositions vaccinales représentent un obstacle à la prévention des maladies infectieuses et leur développement est préoccupant dans tous les pays occidentaux. De la simple hésitation au refus complet elles varient selon les régions. Toutes les enquêtes concluent sur le manque d'information des parents d'enfants non ou mal vaccinés. La formation sur la vaccination devrait être très améliorée en France. L'éducation sanitaire de la population doit être renforcée pour que le dialogue soit plus convaincant entre les vaccinateurs et les personnes. L'influence actuelle des médias et d'Internet justifie une réflexion internationale pour lutter contre la nuisance des informations non scientifiques et erronées. La meilleure organisation et le recentrage des structures responsables de la vaccination est souhaitable en France pour mieux informer le public et restaurer sa confiance.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Bazin H. — Histoire des refus vaccinaux. *Bull. Acad. Ntle. Med.*, 2010, *194,* 4-5, 705-18.

[2] CFES — Promotion de la vaccination 1997-1998-1999. *Dossiers techniques. Éditions du CFES* 2000.

[3] Smith P.J., Humiston S.G., Parnell T., Vannice K.S., Salmon D.A. — The association between intentional delay of vaccine administration and timely childhood vaccination coverage. *Public health reports*, 2010, *125*, 534-41.

[4] Smith P.J., Chu S., Barker L. — Children who have received no vaccines: who are they and where they live? *Pediatrics,* 2004, *114,* 187-95.

[5] Sabiani L., Brémond A., Mortier I. et al. — HPV prophylactic vaccine coverage in France: Results of a survey among high school and university students in Marseilles' area. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.,* 2011. nov. 15.

[6] Center for diseases control and prevention — National and State Vaccination Coverage Among Children Aged 19-35 Months .United States. 2010. *MMWR,,* 2011, *60*, 1157-63.

[7] Schmid D., Holzman H., Abele S. et al. — An ongoing multi-state outbreak of measles linked to non-immune anthroposophic communities in Austria, Germany and Norway, March-April 2008. *Eurosurveillance.* 2008, *14-16*, 155-6.

[8] Strauss R., Kreidl P., Muscat M. *et al.* — The measles situation in Austria: a rapid risk assessment by an ECDC team and the outcome of an international meeting in Vienna, Austria. *Eurosurveillance.* 2008, *14-16*, 278-81.

[9] Wadl M., Siedler A., Krämer W. *et al.* — Measles transmission from an anthroposophic community to the general population, Germany 2008. *BMC Public Heatlh*. 2011, *11*, 474. http://www*biomedcentral.com/1471-2458/11/474.

[10] Muhsen K., Abed E.R., Amit-Aharon A. *et al.* — Risk factors of underutilization of childhood immunizations in ultraorthodox Jewish communities in Israel despite high access to health care services. *Vaccine,* 2012, Jan. 28 e pub ahead of print.

[11] Kata A. — A postmodern Pandora's box: Anti-vaccination misinformation on the Internet. *Vaccine*, 2010, *28*, 1709-16.

[12] Anonyme — The wrong message on vaccines. *Nature,* 2011, *477*, 369.

[13] Freed G., Clark S., Butchart A. *et al.* — Sources and Perceived Credibility of Vaccine-Safety Information for Parents. *Pediatrics*, 2011, *127*, S107-S 112.

[14] Béguié P. — Conséquences des oppositions vaccinales en France et en Europe. Comment maintenir une couverture vaccinale efficace en 2010 ? *Bull. Acad. Natl. Méd.,* 2010*, 194,* 4-5, 719-32.

[15] Larson H., Cooper L., Eskola J. *et al.* — Addressing the vaccine confidence gap. *Lancet,* 2011, *378*, 526-35.

[16] Cohen R. — La vaccination du nourrisson, comment en parler aux parents. *Médecine et Enfance,* mai 2003, p. 299-301.

[17] Pineda D., Myers M. — Finding reliable information about vaccines. *Pédiatrics,* 2011, *127*, S134-S137.

[18] Brown K., Kroll J.S., Hudson M.J. et al. — Factors underlying parental decisions about combination childhood vaccinations including MMR : a systematic review. *Vaccine*, 2010, *28*, 4235-48.

[19] Falagas M., Zarkadoulia E. — Factors associated with suboptimal compliance to vaccinations in children in developed countries: a systematic review. *Curr. Med.. Res. Opin.,* 2008, *24*, 1719-41.

[20] Leask L., Mcintyre P. — Public opponents o vaccination: a case study. *Vaccine,* 2003, *21*, 4700-3.

[21] Jackson C., Cheater F., Harrison W. et al. — Randomised cluster trial to support informed parental decision—making for the MMR vaccine. *BMC Public Health*, 2011, *11*, 475, http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/474.

[22] Bean S. — Emerging and continuing trends in vaccine opposition website contents. *Vaccine,* 2011, *29*, 1874-80.

[23] Healy M., Pickering M. — How to communicate with vaccine-hesitant parents. *Pediatrics*, 2011, *127,* S127-S133.

[24] Gowda C., Dempsay A. — Medicaid reimbursement and the uptake of adolescent vaccines. *Vaccine,* 2012, Jan. 5 epub.

[25] Lamontagne D., Barge S., Thi Le N. *et al.* — Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low- and middle-income countries. *Bull. World Health Organ.,* 2011*, 89,* 821-830B.

[26] Nicolay N., Lévy-Bruhl D., Gautier A. *et al.* — Mandatory immunization : the point of view of the French general population and practitioners. *Vaccine.* 2008, *26*, 5484-93.

[27] Omer S., Salmon D., Orenstein W., De Hart P., Halsey N. — Vaccine refusal, mandatory immunizations and the risk of vaccine-preventable diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2009, *360,* 1981-8.

[28] Kennedy A., Brown C., Gust D. — Vaccine beliefs of parents who oppose compulsory vaccination. *Pub. Health Rep.,* 2005, *120*, 258-52.

[29] Commission des affaires sociales de l'assemblée nationale — Rapport d'information sur la prévention sanitaire. Compte-rendu Nº 32. 8 février 2012. htpp://www. assemblee-nationale.fr/13/cr-soc.

DISCUSSION

M. Claude DREUX

Faut-il rendre obligatoire certaines vaccinations nouvelles (rougeole, hépatite B...) après diphtérie, tétanos, polio... ?

Devant l'insuffisance d'une couverture vaccinale on propose souvent d'avoir recours à l'obligation. Si l'obligation vaccinale a été bien acceptée au xxe siècle pour des vaccins dirigés sur de véritables fléaux (par exemple la diphtérie ou la poliomyélite), il n'en est plus de même aujourd'hui, car les risques ne sont pas perçus de la même façon ni bien connus : « la rougeole est une maladie bénigne » ou « l'hépatite B est rare en France », sont des avis fréquemment émis par le public. Pour une maladie telle que la rougeole, qui relance en fait le débat actuel en France, l'exigence de la couverture vaccinale est très forte, supérieure à 95 % en raison du taux d'infectiosité qui est le plus élevé des maladies infectieuses. Une obligation ne suffira pas à gagner les quelques points qui manquent à la couverture vaccinale, mais risque de relancer des débats qui peuvent faire refuser encore davantage la vaccination. Nous pensons donc que seule une information de bonne qualité et bien argumentée est plus efficace, en répondant aux questions des parents pour motiver leur adhésion à l'acte vaccinal.

M. Jean-Marie BOURRE

Les motifs du refus vaccinal sont variés et touchent à divers domaines, tout au moins en France et dans les pays occidentaux. Je doute que ces motifs, parfois très élaborés intellectuellement, puissent concerner de manière importante les refus de vaccination au Nigéria, tout comme en Afghanistan et au Pakistan, que vous avez évoqués. Il a été rapporté que des arguments anti-occidentaux ont été à la base de propagandes anti-vaccinales très agressives, affirmant que le vaccin (précisément d'origine occidentale) rendait les femmes stériles, voire contenait des poisons. Qu'en est-il de la réalité ? Quelle a été la portée de cette propagande mensongère ?

Les refus de vaccin poliomyélite au Nigeria sont effectivement d'un autre ordre que ceux enregistrés dans les pays occidentaux. Il s'agit de motifs religieux qui remettent en

question la tolérance du vaccin, accusé de rendre stérile et de propager le SIDA. La conséquence en a été la flambée de poliomyélites en 2003 dans le Nord du Nigeria, avec une extension aux pays voisins et aussi à certains pays d'Asie. Même si les autorités religieuses ont révisé leur positions, la maladie est disséminée et l'éradication que l'on pensait possible pour la poliomyélite est aujourd'hui fortement remise en question.

M. Yves JUILLET

Considérez-vous que les pouvoirs publics et en particulier la Direction générale de la santé prend partie et défend de manière suffisante la politique vaccinale, ou qu'elle apparaît trop prudente et influencée par le principe de précaution ?

Chaque année le calendrier vaccinal est proposé par le Haut Conseil de la Santé publique à l'approbation du Ministre, qui le signe. Il existe donc un engagement théorique des autorités de santé publique. Mais la promotion de la vaccination est trop timide en France et le principe de précaution est très présent. La question de l'expertise scientifique est un problème réel et grandissant. En cas de difficultés les arguments des experts sont souvent contredits et la confiance dans les données scientifiques est souvent ébranlée. Il existe un intérêt récent des politiques pour la vaccination, à l'occasion des crises ou des inquiétudes vaccinales : hépatite B, rougeole, adjuvants, aluminium, grippe H1N1, vaccination HPV, tous sujets qui sont l'objet de débats contradictoires où la Direction générale de la santé intervient peu. C'est pourquoi un renforcement du rôle de l'INPES serait souhaitable pour améliorer l'information.

M. Jacques HUREAU

N'y a-t-il pas certains refus de la vaccination par les parents, induits ou non par un avis médical, qui confinent à la « non assistance à la personne mise en danger » ?

Le refus de vaccination par les parents, malgré une explication longue et patiente, est proche de la non assistance à personne en danger. Des enfants non vaccinés en France contre le tétanos ou la diphtérie ont été victimes de ces maladies ces dernières années. Il faut toujours rappeler que les parents parlent au nom de l'enfant et que le choix de ce dernier ne serait peut-être pas celui du refus vaccinal. Mais, là encore, c'est la connaissance précise de la balance bénéfice-risque qui peut aider à faire prendre conscience de la gravité d'un refus vaccinal.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 619-620, séance du 6 mars 2012

CONCLUSION

Pierre BÉGUÉ *

Rassemblés sous le terme « vaccins humains, vaccins animaux même combat » les quatre exposés de cette séance originale ont couvert les aspects modernes de la vaccinologie : progrès dans la création de nouveaux vaccins, en particulier grâce au génie génétique, réponses de prévention face à des infections émergentes sévères et problèmes nouveaux posés dans l'application des recommandations vaccinales.

Emmanuel Grimprel a décrit dans le premier exposé deux vaccins nouveaux et originaux. La vaccination méningocoque B était impossible jusqu'à ces dernières années. Deux étapes ont été récemment franchies, la première grâce à des vaccins protéiques « vésiculaires » très spécifiques mais efficaces sur des souches très virulentes de méningocoque B ayant sévi en Norvège, en Nouvelle Zélande et en France en Seine maritime. La seconde est la recherche de protéines plus universelles permettant de protéger contre des souches très variées, ce qui a pu être réalisé par des méthodes biochimiques puis génétiques (vaccinologie reverse). Plusieurs vaccins recombinants sont en cours d'essai de phase 3, faisant entrevoir une protection contre la majorité d'infections invasives à méningocoques B, avec une extension possible à d'autres sérotypes. La vaccination des enfants contre la grippe pose également des problèmes d'administration et d'efficacité. Ils semblent en partie résolus grâce à un vaccin grippe d'administration nasale, efficace mais seulement pour les enfants à partir de deux ans.

Au cours de l'exposé suivant Stéphan Zientara a montré comment la vaccination animale pouvait répondre à l'émergence récente d'infections virales graves. Une importante épidémie de fièvre catarrhale ovine s'est développée en Europe en 2006 et deux vaccins inactivés disponibles dès 2008 ont pu parvenir à juguler cette redoutable épizootie en 2011 (zéro cas). Autre infection émergente la redoutable infection à arbovirus West Nile a largement essaimé du Nil vers la majorité des continents dont l'Amérique du Nord en 1999. Son extension a pu être enrayée par deux vaccins dès 2002 chez le cheval, aux Etats-Unis.

Paul-Pierre Pastoret a su, grâce à son expérience internationale, nous donner la vision globale de la vaccinologie animale. Les vaccins vétérinaires représentent 26 % du marché des médicaments vétérinaires. En effet les vaccins sont d'une très grande variété car ils sont spécifiques à la fois selon les maladies et selon les espèces.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

Contrairement aux vaccins chez l'homme leur choix dépend aussi des contraintes économiques, certaines espèces dites mineures étant privées de vaccins. Les vaccins vétérinaires ont connu en 2011 un succès important par l'éradication de la peste porcine qui est donc la deuxième maladie infectieuse éradiquée sur la terre après la variole. L'innovation est très présente et variée en matière de vaccins vétérinaires, connaissant des solutions souvent originales : vaccination contre la rage par appâts, vaccination du poulet in ovo, et récemment vaccins DIVA qui permettent de différencier les animaux infectés des animaux vaccinés, grâce à un test sérologique adjoint et pour certaines maladies comme la fièvre aphteuse.

Malgré tous ces progrès vaccinaux remarquables l'application n'est pas toujours évidente lorsqu'un refus vaccinal se développe, essentiellement pour les vaccinations humaines mais parfois aussi en médecine vétérinaire (fièvre catarrhale ovine). Nous avons montré dans le dernier exposé que le refus vaccinal en Occident emprunte plusieurs visages, qu'il faut bien connaître pour y répondre le mieux possible. Ces refus aboutissent à des retards ou des oublis de vaccination, sinon à des refus complets, dont la conséquence finale est l'insuffisance de la couverture vaccinale. Il en résulte la persistance de maladies : poliomyélite en Afrique ou rougeole en Europe. L'analyse des publications de plus en plus nombreuses sur ce sujet montre que les mesures de santé publique telles que gratuité des vaccins, obligation ou recommandation, adaptation du calendrier vaccinal, sont à adapter à chaque pays mais ne donnent pas de solution parfaite. En fait, les solutions préconisées sont aussi variées que les causes, à savoir l'instauration d'une information plus pertinente et moderne des personnes sur le rapport bénéfice-risque des vaccins**,** la révision de la formation universitaire pour les médecins et les soignants en vaccinologie, le renforcement de l'enseignement des sciences à l'école. L'influence grandissante d'Internet justifie une réflexion nationale et internationale pour lutter contre la nuisance actuelle des informations non scientifiques et erronées.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 621-630, séance du 13 mars 2012

Séance dédiée au développement des thérapeutiques moléculaires en dermatologie

COMMUNICATION

Actualités sur la physiopathologie de la dermatite atopique

Mots-clés : Eczéma constitutioinnel. Asthme. Filaggrine.

Atopic dermatitis : pathophysiology update

Key-words (Index Medicus) : Dermatitis, atopic. Asthma. Filaggrin

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Alain TAIEB *

RÉSUMÉ

La dermatite atopique (DA) est très commune dans les pays industrialisés où elle touche environ 15 % à 30 % des enfants et 2 % à 10 % des adultes. Sa physiopathologie a un déterminisme complexe, l'environnement influençant une prédisposition génétique. Elle a été dominée par une vision immunologique depuis la découverte de l'élévation des IgE sériques. La DA est un mode de début possible de l'asthme, de la rhinite allergique, et des allergies alimentaires au cours d'une « marche atopique » mal comprise. Les mutations dans le gène de la filaggrine, protéine clé pour la maturation de la couche cornée ont recentré depuis 2006 l'attention sur la peau et opéré une révolution copernicienne dans la compréhension de ce groupe de maladies. La DA est devenue un prototype des maladies inflammatoires de barrière épithéliale. La barrière épidermique comporte trois éléments majeurs : le stratum corneum qui assure en superficie une barrière air-liquide, les jonctions serrées au niveau de la couche granuleuse (barrière liquide-liquide) et les cellules de Langerhans qui captent les antigènes (barrière immunologique). La compréhension des événements moléculaires qui sous-tendent la fonction barrière épidermique et son dysfonctionnement dans la DA devrait modifier les attitudes thérapeutiques préventives et curatives, avec des conséquences au-delà de la peau.

* Dermatologie et dermatologie pédiatrique, centre de référence pour les maladies rares de la peau, CHU de Bordeaux, Inserm U1035 Place Amélie Raba-Léon — 33076 Bordeaux cedex ; e-mail : alain.taieb@chu-bordeaux.fr

Tirés à part : Professeur Alain Taieb, même adresse
Article reçu et accepté le 12 mars 2012

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 2, 621-630, séance du 13 mars 2012

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is very common in industrialized countries, where it affects 15 % to 30 % of children and 2 % to 10 % of adults. AD has a complex determinism, combining environmental influences and genetic predisposition, hitherto dominated by an immunological perspective, particularly after the discovery of associated high IgE serum levels. DA is a possible mode of onset of asthma, allergic rhinitis and food allergies, resulting in the poorly understood " atopic march ". The discovery of mutations in the filaggrin gene, a key protein for stratum corneum maturation, have refocused attention on the skin and operated a Copernican revolution in our understanding of this group of disorders. AD has become a prototype of inflammatory epithelial barrier diseases. The epidermal barrier has three major elements: the stratum corneum, which provides an air-liquid barrier, tight junctions in the granular layer (liquid-liquid barrier), and Langerhans cells that capture antigens (immunological barrier). Better knowledge of the molecular events underlying epidermal barrier function and its dysfunction in AD should lead to ways of preventing and eventually curing this group of disorders.

INTRODUCTION

Une augmentation de prévalence de la dermatite atopique (DA) a été montrée, au cours de plusieurs études épidémiologiques conduites à l'échelon international pendant les dernières décennies [1]. Le caractère héréditaire de l'affection est également bien établi, en particulier par la concordance élevée du phénotype chez les jumeaux monozygotes [2]. Cependant, un lien pertinent entre facteurs génétiques et facteurs d'environnement a fait défaut, jusqu'à une période récente, pour expliquer une telle tendance pendant une période de temps relativement courte. Les conditions socio-économiques associées à un style de vie plutôt urbain « occidentalisé » marqué par un « trop d'hygiène » ont été impliquées par beaucoup d'auteurs, comme pour les affections auto-immunes [3]. Cependant, le fait que les facteurs d'environnement irritants/allergéniques puissent modifier les barrières épithéliales, notamment la peau, était mal pris en compte [4]. En effet, la plupart des recherches étiologiques étaient focalisées sur les perturbations immunologiques « centrales » (non associées aux barrières épithéliales), surtout depuis la découverte des immunoglobulines E et leur élévation, parfois extrême, au cours de la DA [5].

Les mutations dans le gène de la filaggrine, protéine clé pour la maturation de la couche cornée, ont recentré l'attention sur la peau et opéré une révolution copernicienne dans la compréhension de ce groupe de maladies [6]. La DA est devenue un prototype des *maladies inflammatoires de barrière épithéliale.* La barrière épidermique comporte trois éléments majeurs : le *stratum corneum* qui assure en superficie une barrière air-liquide, les jonctions serrées au niveau de la couche granuleuse (barrière liquide-liquide), et les cellules de Langerhans qui captent les antigènes (barrière immunologique) [7]. La clarification des événements moléculaires qui sous-tendent la fonction barrière épidermique et son dysfonctionnement dans la DA devrait à terme modifier les attitudes thérapeutiques préventives et curatives, avec un fort impact en santé publique.

Les arguments de la théorie « dehors-dedans » (outside/inside)

En rapport avec la masse corporelle, la surface cutanée est à son maximum à la naissance, et correspond à une interface majeure de l'organisme avec l'environnement. Sur le plan clinique, les signes cutanés ainsi que les signes gastro-intestinaux sont les premiers chronologiquement reliés au statut atopique, défini par une propension à une production inappropriée d'immunoglobulines E (IgE) dirigées contre des protéines de notre environnement (atopènes). La dermatite atopique est présente chez la plupart des patients dans la première année de vie et le plus souvent au cours des premiers mois de vie. La peau est le plus souvent atteinte d'abord dans les zones les plus exposées alors que les sites les mieux protégés, comme l'aire des langes, sont fréquemment épargnés [4]. Des facteurs irritants ont été suspectés de causer ce patron clinique : détergents ou dureté de l'eau du robinet [8]. Cependant, les sensibilisations aux aéro-allergènes surviennent très fréquemment et très tôt, dès la première année, comme le montrent les patch-tests aux atopènes, avant l'apparition d'IgE spécifiques [9]. Ces tests épicutanés sont de véritables modèles de sensibilisation de contact à de molécules de grande taille (protéines) qui, de façon spécifique chez les patients présentant une dermatite atopique, induisent une réponse TH_2 médiée par les cellules de Langerhans épidermiques.

Plusieurs éléments ont suggéré que la fonction barrière de l'épiderme était altérée fonctionnellement dans la DA : les constituants lipidiques, en particulier les céramides qui fonctionnent comme des rivets moléculaires pour consolider la couche cornée, sont diminués [10] ; les pertes d'eau transépidermiques (TEWL), bons marqueurs pour un épiderme poreux, sont augmentées. La colonisation staphylococcique (*S. aureus*), une constante dans la dermatite atopique, pourrait modifier secondairement la réponse immune locale. L'association connue DA —ichtyose vulgaire (IV), a permis tout d'abord d'affirmer le lien causal les mutations perte de fonction FLG dans l'IV [11], puis de montrer dans les populations européennes et asiatiques le fort lien existant entre mutations FLG et DA, avec des spécificités ethniques [12]. L'étude d'un modèle murin déficient en filaggrine (flaky tail mouse) a confirmé une séquence physiopathologique dans laquelle la fonction barrière altérée abaisse les seuils d'irritabilité aux détergents comme le lauryl sulfate et augmente la pénétration des atopènes, avec induction d'une réponse immunitaire locale TH2 mais aussi TH17 [13].

Profilaggrine, filaggrine, et impact des mutations FLG en dermatologie et médecine

La filaggrine, dont le catabolisme produit des molécules importantes pour hydrater la couche cornée (natural moisturizing factor NMF), est quantitativement diminuée dans la DA [14], comme en témoigne histologiquement la diminution des granules de kératohyaline de la couche granuleuse de l'épiderme où est stocké son précurseur, la profilaggrine. La profilaggrine se transforme en filaggrine sous l'effet de modifications enzymatiques et non enzymatiques [12] pour assurer des fonctions clés dans l'homéostasie du stratum corneum [Fig. 1], en particulier son hydratation : une

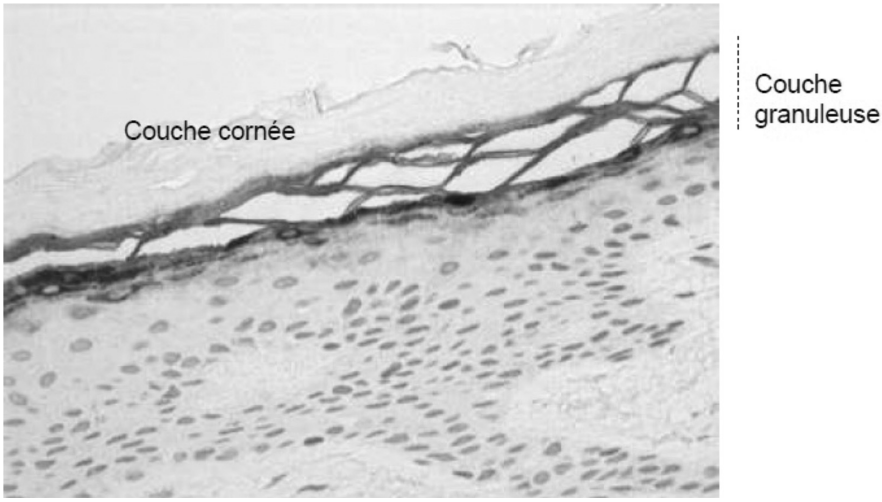


Fig. 1. — Visualisation de l'expression de la filaggrine par immunohistochimie dans l'épiderme. La filaggrine est présente dans la couche granuleuse et est dégradée dans la couche cornée en NMF qui en assure l'hydratation.

tendance à la peau sèche (xérose) est le phénotype majoritaire des patients porteurs de mutation. Environ 10 % des européens sont porteurs d'une mutation perte de fonction à l'état hétérozygote du gène de la filaggrine (FLG), qui diminue de 50 % l'expression de cette protéine. Si l'effet de la mutation peut se résumer à une peau sèche avec accentuation du relief des lignes de la main (hyperlinéarité palmaire, signe très lié à la présence de mutation, et marqueur clinique de l'IV avec les squames visibles surtout en hiver aux jambes), l'accentuation du phénotype d'autres affections monogéniques de kératinisation est également démontré [12]. Cependant, l'impact des mutations FLG est surtout majeur pour les affections polygéniques du groupe atopique. La DA est en effet présente chez 42 % des porteurs de mutation FLG en Europe du Nord [15]. Les dermites de contact, l'asthme, le rhume de foins sont significativement associés. La sévérité de l'asthme, de la pelade, la susceptibilité aux infections herpétiques cutanées étendues sont également affectés [Tableau 1].

Physiopathologie des mutations perte de fonction FLG

Plusieurs effets des mutations perte de fonction FLG on été notés sur des structures clés assurant l'intégrité de la couche cornée, en particulier les jonctions serrées et les cornéodesmosomes, mais aussi sur la production de bicouches lipidiques intercornéocytaires [7]. Globalement, l'effet acidifiant des dérivés du catabolisme de la filaggrine est probablement l'élément majeur. Le pH physiologique de la peau est légèrement acide (« manteau acide » autour de 6). L'élévation du pH à la surface cutanée que l'on observe chez les patients porteurs de mutations FLG suggère la mise en jeu exagérée du système des protéases à sérine dont les représentants

Tableau 1. — Maladies associées aux mutations FLG ; OR = Odds Ratio ; MOR = Odds Ratio issu de métaanalyse (d'après [12])

	Maladie	Rôle de la mutation	Référence
Maladies monogéniques	Ichtyose vulgaire Ichtyose liée à l'X Pachyonychie congénitale	Causal Gène modificateur Gène modificateur	[11] Liao et al, 2007 Gruber et al, 2009
Maladies complexes	Dermatite atopique	Facteur de risque MOR 3,12	
	Eczema herpeticum	Facteur de risque OR 10,1	Gao 2009
	Dermite d'irritation	Facteur de risque OR 1,91	De Jongh et al, 2008
	Asthme isolé	Facteur de risque MOR 1,48	Rodriguez et al, 2009
	Asthme associé à DA	Facteur de risque MOR 3,29	Rodriguez et al, 2009
	Allergie au Nickel	Facteur de risque OR 1,91	Novak et al, 2009
	Allergie à l'arachide	Facteur de risque OR 5,30	[19]
	Pelade	Gène modificateur	Betz et al, 2007

Betz RC, Pforr J, Flaquer A et *al.* — Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol*. 2007, *127,* 2539-43.

De Jongh CM, Khrenova L, Verberk MM et *al.* — Loss-of-function polymorphisms in the filaggrin gene are associated with an increased susceptibility to chronic irritant contact dermatitis: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2008, *159*, 621-7.

Gao PS, Rafaels NM, Hand T et *al.* — Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2009, *124*, 507-13.

Gruber R, Wilson NJ, Smith FJ et *al.* — Increased pachyonychia congenita severity in patients with concurrent keratin and filaggrin mutations. *Br J Dermatol*. 2009, *161*, 1391-5.

Liao H, Waters AJ, Goudie DR et *al.* — Filaggrin mutations are genetic modifying factors exacerbating X-linked ichthyosis. *J Invest Dermatol*. 2007, *127*, 2795-8.

Novak N, Baurecht H, Schäfer T et *al*. — Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol.* 2008, *128*, 1430-5.

Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E et *al.* — Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009, *123*, 1361-70.

majeurs sont les kallikréines épidermiques, activées à pH neutre ou alcalin. En conséquence, l'activation des récepteurs PAR-2 (plasminogen activator receptor type 2) peut bloquer la sécrétion des corps lamellaires, précurseur des lipides intercornéocytaires [12]. L'activation de sérine-protéases peut aussi médier directe-

ment l'inflammation TH2, en absence d'allergène, comme cela a été démontré dans le syndrome de Netherton, associé à un défaut majeur de barrière cutanée et des sensibilisations aux atopènes, par déficit génétique en antiprotéase LEKTI [16]. Une élévation du pH de la couche cornée peut également conduire à une adhérence plus grande de *S. aureus* et à sa multiplication [17]. En outre, l'acide urocanique et l'acide pyrrolidone carboxylique, constituants du NMF, peuvent contribuer un effet spécifique antistaphylococcique en inhibant directement la protéine A staphylocccique, qui favorise l'adhérence des bactéries à la couche cornée [17].

Allergie alimentaire, DA et FLG

Les réactions immédiates vraies aux aliments sont communes chez les enfants atteints de dermatite atopique, et correspondent à un mécanisme IgE dépendant [18]. On a suspecté, en milieu pédiatrique, un lien étiologique fort entre allergie alimentaire et eczéma, en particulier pour l'aliment de base du nourrisson, le lait. En conséquence, des régimes d'éviction ont été très prescrits, avec des effets au mieux limités. D'autres allergies alimentaires associées ou non à la DA peuvent être plus durables et plus graves comme l'allergie à l'arachide, avec risque mortel par choc anaphylactique. On sait désormais que les mutations FLG expliquent en grande partie l'héritabilité forte de l'allergie à l'arachide et son lien avec la DA (odds ratio de 5,3 pour une mutation FLG, et de 3,8 après correction pour la dermatite atopique) [19]. Il est probable que le lien avec la peau, seule barrière épithéliale majeure où est exprimée la filaggrine, explique les autres allergies alimentaires fortement liées à la dermatite atopique (œuf, poisson...) et pour lesquelles les pistes d'une sensibilisation précoce par voie maternelle (allaitement) ou digestive étaient surtout considérées. Le rôle de contaminants protéiques allergéniques dans les émollients destinés à traiter la peau sèche est à ce sujet particulièrement illustratif. Notre équipe a pu ainsi montrer que les émollients à base d'avoine étaient responsables d'une sensibilisation par voie percutanée chez un nombre élevé d'enfants atteints de DA, en lien avec une marque dominante du marché, qui a depuis fait disparaître ces ingrédients des formulations en cause [20].

« Dehors-Dedans » ou « Dedans-Dehors » : complexité des relations inflammation-barrière cutanée

Les promoteurs d'une étiologie primaire immunologique, dans laquelle les modifications de barrière seraient secondaires (théorie dite dedans-dehors) n'ont pas renoncé après la découverte des mutants perte de fonction FLG. En effet, il a été montré que les cytokines TH2 peuvent affecter la synthèse de filaggrine [21]. Par ailleurs, les mutations FLG ne sont pas suffisantes pour déclencher le phénotype DA, qui ne se développe que chez un tiers à la moitié des hétérozygotes. Des gènes modificateurs, des effets épigénétiques et environnementaux, agissant sur d'autres cibles locales ou générales restent à découvrir [22]. Une étude épidémiologique suggère que l'exposition précoce au chat peut être une facteur d'induction de la DA chez les sujets mutés FLG [23].

Vers des traitements étiologiques : comment améliorer la barrière épidermique ?

L'angle d'attaque fourni par les mutations FLG dans la dermatite atopique et les maladies associés du spectre atopique permet une meilleure lecture des phases de la maladie (Figure 2) associée à plus grande cohérence des approches thérapeutiques préventives et curatives [24]. Les résultats difficiles à interpréter ou contradictoires de la littérature devraient être repris à la lumière de ce facteur confondant majeur d'une anomalie prédisposante de barrière cutanée. Identifier les facteurs altérant la barrière cutanée depuis la naissance chez les nouveau-nés à risque est un enjeu de santé publique, compte tenu des conséquences possibles, en particulier l'asthme allergique, et les stratégies envisagées par thérapies topiques sont en évolution rapide [25-27]. Des travaux récents font jouer un rôle à distance sur la réactivité bronchique à la cytokine TSLP (thymic stromal lymphopoietin) produite dans la peau, et qui peut orienter sans contact allergénique inducteur une réponse TH2 cutanée [28], justifiant une prévention à ciblage cutané pour l'asthme. L'immunomodulation topique anti-inflammatoire par les dermocorticoïdes peut restaurer l'expression de filaggrine, allant dans un sens de thérapie étiologique et non seulement symptomatique pour la DA. La possibilité de délivrer *in situ* les gènes déficients ou leurs produits pour compenser les anomalies sous-jacentes pourrait être une solution intéressante sur le long terme afin d'éviter les traitements locaux répétés qui soulèvent des difficultés pratiques chez les grands enfants et les adultes [4]. Le criblage pharmacologique à haut débit est utilisé pour identifier des composés qui régulent l'expression de la filaggrine et d'autres protéines importantes de la barrière cutanée. Une stratégie génétique, en développement pour des maladies monogéniques comme la mucoviscidose et la myopathie de Duchenne destinée à « sauter » les mutations lors de la lecture de l'ADN pour rétablir l'expression de la protéine, est également à l'étude pour les mutants FLG [12].

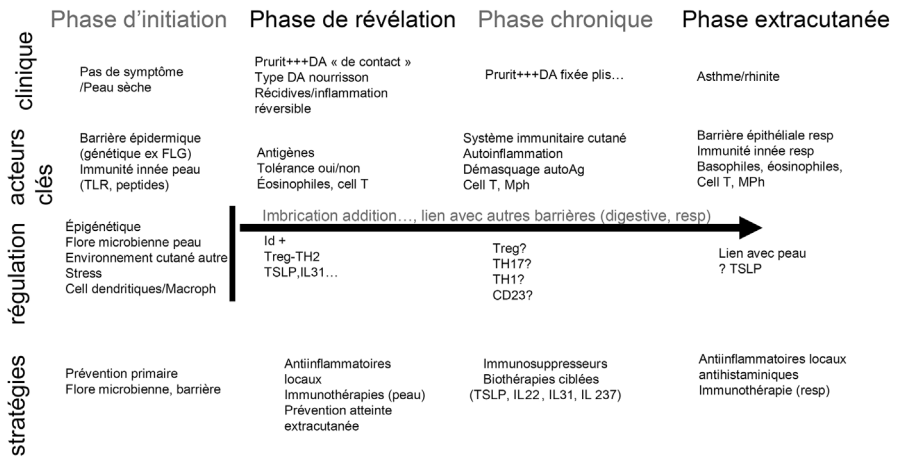


Fig. 2. — Phases de la dermatite atopique, d'après [24]

BIBLIOGRAPHIE

[1] Asher M.I., Montefort S., Björkstén B. *et al.* — ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006, *368,* 733-43.

[2] Schultz Larsen F. — Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993, *28*(5 Pt 1), 719-23.

[3] Bach J.F. — The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2002, *347*, 911-20.

[4] Taïeb A. — Hypothesis: From epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis*, 1999, *41*, 177-80.

[5] Wüthrich B. — Serum IgE in atopic dermatitis: relationship to severity of cutaneous involvement and course of disease as well as coexistence of atopic respiratory diseases. *Clin. Allergy,* 1978, *8*, 241-248.

[6] Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. *et al.* — Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.*, 2006, *38*, 441-6.

[7] Kubo A., Nagao K., Amagai M. — Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J. Clin. Invest.*, 2012, *122*, 440-7.

[8] McNally N.J., Williams H.C., Phillips D.R. *et al.* — Atopic eczema and domestic water hardness. *Lancet.* 1998, *352*, 527-531.

[9] Boralevi F., Hubiche T., Leauté-Labreze C. *et al.* — Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants — determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy*, 2008, *63*, 205-10.

[10] Imokawa G., Abe A., Jin K. *et al.* — Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J. 1nvest. Dermatol.,* 1991, *96*, 523-526.

[11] Smith F.J., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. *et al.* — Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat. Genet.*, 2006, *38*, 337-42.

[12] Irvine A.D., Mclean W.H., Leung D.Y. — Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2011*, 365*, 1315-27.

[13] Oyoshi M.K., Murphy G.F., Geha R.S. — Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, *124*, 485-93.

[14] Seguchi T., Cui C.Y., Kusuda S. *et al.* — Decreased expression of filaggrin in atopic skin. *Arch. Dermalol. Res.,* 1996, *288*, 442-446.

[15] Henderson J., Northstone K., Lee S.P. *et al.* — The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.,* 2008, *121*, 872-877.

[16] Briot A., Deraison C., Lacroix M. *et al.* — Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J. Exp. Med.,* 2009, *206*, 1135-1147.

[17] Miajlovic H., Fallon P.G., Irvine A.D., Foster T.J. — Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, *126*, 1184-90.

[18] Sampson H.A., Mecaskill C.C. — Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J. Pediatr.,* 1985, *107*, 669-675.

[19] Brown S.J., Asai Y., Cordell H.J. *et al.* — Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, *127*, 661-7.

[20] Boussault P., Leaute-Labreze C., Saubusse E. *et al.* — Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy*, 2007, *62*, 1251-6.

[21] Howell M.D., Kim B.E., Gao P. *et al.* — Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J. Allergy Clin. Immunol.,* 2007, *120*,150-5.

[22] Hubiche T., Ged C., Benard A. *et al.* — Analysis of SPINK 5, KLK 7 and FLG genotypes in a French atopic dermatitis cohort. *Acta Derm. Venereol.*, 2007, *87*, 499-505.

[23] Bisgaard H., Simpson A., Palmer C.N. *et al.* — Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss of- function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med.,* 2008, *5,* e131.

[24] Taïeb A., Seneschal J., Mossalayi M.D. — Biologics in atopic dermatitis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.,* 2012, *10*, 174-8.

[25] Loden M. — Biophysical properties of dry atopic and normal skin with reference to effects of skin care products. *Acta Dermato-venereologica*,1995 (suppl92), 1-48.

[26] Man M.Q.M., Feingold K.R., Thornfeldt C.R., Elias P.M. — Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair. *J. Invest. Dermatol.*, 1996, *106*, 1096-1101.

[27] Taïeb A. — Emollient therapy in atopic dermatitis. *J. Dermatol. Treat*., 1998, suppl 2, S7-S II.

[28] Zhang Z., Hener P., Frossard N. *et al.* — Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2009, *106*, 1536-1541.

DISCUSSION

M. Claude MOLINA

La conception immunologique de la marche atopique avec l'hygiène, hypothèse qui semble aujourd'hui remplacée par la théorie des barrières épithéliales expliquant les rapports peau-voies respiratoires. Sur le plan de la prévention, ne faut-il pas insister sur l'allaitement maternel du nourrisson, qui d'après les nombreuses études épidémiologiques, prévient à la fois la dermatite atopique et la rhinite ou l'asthme de l'enfant. Et dont l'action sur la maturation à l'immunité innée ainsi que les facteurs intestinaux nutritionnels est fortement évoquée ?

Les nombreuses études épidémiologiques sur le sujet n'ont pas pris en compte comme facteur de confusion les données génétiques portant sur la barrière (mutations FLG). Les résultats sont donc difficilement interprétables. Il faudrait donc refaire ces études pour avoir une vision plus claire. On ne peut que recommander l'allaitement maternel pour ses bienfaits collatéraux, mais pour la prévention des maladies allergiques il n'y a pas de consensus.

M. Christian NEZELOF

Peut-on expliquer la topographie des lésions eczémateuses chez le bébé par une inégalité de localisation de la filaggrine ?

Beaucoup de données sur la topographie des maladies inflammatoires chroniques cutanées restent inexpliquées. Pour le psoriasis et le vitiligo, les réactions isomorphiques par stress physique (phénomène de Koebner), qui semblent impliquer l'immunité innée, sont invoquées. D'autres hypothèses penchent pour un effet lié à la distribution du système immunitaire résident de la peau. Pour la dermatite atopique du nourrisson, les zones touchées sont surtout les zones exposées au contact des aéroallergènes, et les tests épicutanés avec ces atopènes se positivent dès la première année, ce qui suggère une sensibilisation percutanée, manifestant une réaction allergique de contact à ces antigènes du fait d'une barrière compromise. Les localisations flexurales plus tardives ne sont pas bien expliquées par un effet barrière dépendant, et l'hypothèse d'une moindre expression de la filaggrine n'a pas été testée.

M. François-Bernard MICHEL

Votre information d'actualité sur la filaggrine est très intéressante, mais vous serez d'accord pour admettre qu'on ne peut pas, pour autant, négliger les facteurs et mécanismes immunologiques, autant dans la pathogénie que dans le traitement ?

Il faut considérer des stades évolutifs dans la maladie. L'effet filaggrine est probablement majeur dans l'initiation de la maladie. Cependant, les mutations perte de fonction FLG sont insuffisantes pour expliquer le phénomène inflammatoire, car tous les porteurs de mutation ne développent pas de dermatite atopique. Un composant de prédisposition d'origine immunologique est associé, bien que mal caractérisé. Quand l'inflammation est établie depuis longtemps, il y a une autoimmunisation à des protéines du soi qui est démontrée, et la maladie devient relativement indépendante des facteurs causaux. L'implication thérapeutique directe est qu'il faut axer la prévention sur la barrière cutanée, mais que la maladie établie nécessite un traitement antiinflammatoire local (ou systémique dans les formes les plus graves) pour un contrôle adéquat. Le traitement antiinflammatoire a d'ailleurs un effet étiologique sur la barrière : les cytokines TH2 diminuent la production de filaggrine, et les dermocorticoïdes ou les inhibiteurs de la calcineurine en limitant l'infiltrat inflammatoire, restaurent sa production.

Mme Denise-Anne MONERET-VAUTRIN (itou M. de PROST)

La filaggrine est essentielle à la barrière mécanique de la couche cornée, mais qu'elle soit impliquée dans l'ichtyose vulgaire et la dermatite atopique, affection d'aspect bien différent, pose la question d'autres déficits de protéines au niveau des couches plus profondes de la peau de la dermatite atopique. Que sait-on d'éventuels déficits des occludines — dont certains sont liées à des TLR2 — et des claudines, participant aux « tight junctions » ?

Les recherches actuelles se portent effectivement sur des partenaires de la filaggrine au sein du complexe de différentiation terminale épidermique pour expliquer la maladie chez les sujets non mutés. D'autres éléments majeurs de ce complexe sont produits de façon coordonnée par une série de gènes en 1q21. Cependant, l'effet majeur sur la barrière semble lié à cette protéine (la filaggrine) dans la DA et l'asthme. Les effets sur les jonctions serrées et les cellules dendritiques semblent actuellement plus secondaires que primitives. Il n'est cependant pas exclu qu'une ou plusieurs autres protéines importantes pour cet effet barrière restent à découvrir. Les données cliniques dans les dysplasies ectodermiques suggèrent des pistes moléculaires qui n'ont pas été systématiquement explorées.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 631-641, séance du 13 mars 2012

COMMUNICATION

Développement de traitements ciblés pour les lymphomes T cutanés. Revue de la littérature

Mots-clés : Lymphome T cutané. Mycosis fongoïde. Syndrome de Sezary

Development of targeted treatments for cutaneous T cell lymphomas.

Key-words (Index medicus) : Lymphoma, T-cell, cutaneous. Mycosis fungoides. Sezary syndrome

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Martine BAGOT *

RÉSUMÉ

Les lymphomes T cutanés sont un groupe hétérogène de proliférations lymphoïdes T débutant et prédominant au niveau de la peau. Le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary sont les plus fréquents des lymphomes T cutanés et leur fréquence est en augmentation. L'évolution est indolente aux stades précoces et beaucoup plus agressive aux stades avancés. Beaucoup de progrès ont été faits dans la connaissance de la physiopathologie de ces maladies rares. De nombreux nouveaux traitements sont en cours d'évaluation, et il est important de réaliser des études collaboratives prospectives contrôlées afin d'améliorer leur prise en charge. De nouveaux marqueurs ont été rapportés, qui permettent d'envisager le développement d'immunothérapies ciblées par anticorps monoclonaux qui détruisent spécifiquement les lymphocytes T tumoraux sans toucher aux lymphocytes T réactionnels.

* Dermatologie, APHP, Hôpital Saint Louis, Université Paris Cité Sorbonne, Unité Inserm U976, Centre de Recherche sur la Peau, 1 Avenue Claude Vellefaux — 75010 Paris ;
e-mail : martine.bagot@sls.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Martine Bagot, même adresse
Article reçu le 10 janvier 2012, accepté le 12 mars 2012

SUMMARY

Cutaneous T-cell lymphomas are a heterogenous group of T lymphoid proliferative disorders that arise and predominate in the skin. Mycosis fungoides and Sezary syndrome are the most frequent cutaneous T cell lymphomas, and their frequency is increasing. The course is indolent in early stages and much more aggressive in late stages. Major advances have been made in the pathophysiology of these rare diseases. Many new treatments are currently being evaluated, and it is important to test them in prospective controlled collaborative studies. New biomarkers have been reported, leading to the development of new targeted monoclonal antibodies that specifically destroy tumor T lymphocytes and spare reactive T lymphocytes.

INTRODUCTION

Les lymphomes T cutanés sont un groupe hétérogène de proliférations lymphoïdes T débutant et prédominant au niveau de la peau [1]. Le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary sont les plus fréquents des lymphomes T cutanés [2].

Tableau clinique, épidémiologique et évolutif du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary

Le mycosis fongoïde a une évolution indolente en plusieurs stades successifs. Il réalise des macules érythémateuses non infiltrées ou des plaques infiltrées d'évolution très lentement progressive sur plusieurs années ou dizaines d'années. Chez 15 à 20 % des malades, peuvent apparaître des tumeurs, des ulcérations ou une érythrodermie, souvent associées à un envahissement ganglionnaire puis à un envahissement viscéral. Le diagnostic histologique, souvent difficile aux stades débutants, doit être fait devant un infiltrat constitué de lymphocytes avec atypies nucléaires, réalisant un infiltrat en bande sous-épidermique, avec épidermotropisme. L'apparition de tumeurs coïncide avec une transformation cytologique, avec la présence de plus de 25 % de grandes cellules au sein de l'infiltrat. Le diagnostic peut être facilité par les techniques d'immunophénotypage et de biologie moléculaire. Le bilan et le traitement sont très dépendants du stade de la maladie.

Le syndrome de Sézary est caractérisé par une érythrodermie prurigineuse, des adénopathies, des lymphocytes atypiques dans le sang et une évolution plus agressive.

L'incidence des lymphomes T cutanés a augmenté de 1980 à 2000, passant de 4 à 6 par million de personnes et par an à 9,6 par million de personnes et par an [3]. L'âge moyen au diagnostic est de 50 à 70 ans. Aucun facteur occupationnel ou environnemental n'a pu être mis en évidence par les études épidémiologiques.

Physiopathologie du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary

Dans le mycosis fongoïde, les lymphocytes tumoraux sont des lymphocytes CD4 T helper mémoire. Ils ont des capacités de prolifération limitées, ils semblent dépen-

dants du microenvironnement épidermique et s'accumulent dans la peau suite à un défaut d'apoptose. Le phénotype cytokinique, qui est majoritairement de type Th1 (interféron gamma, IL-12, IL-2) au début de la maladie, se transforme progressivement en phénotype à prédominance Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13). Plus récemment, il a été montré que des lymphocytes Th17 sont également présents dans les lésions de mycosis fongoïde. L'attraction des lymphocytes T dans la peau est sous l'influence de plusieurs couples ligands-récepteurs qui favorisent le « homing » cutané tels que CLA (cutaneous lymphocyte antigen)/sélectine-E, CCR4/CCL17-TARC et CCR10/CCL27-CTACK [4].

Dans le syndrome de Sézary, la mise en évidence de marqueurs tumoraux ou de signatures moléculaires spécifiques peut faciliter le diagnostic et permettre de mieux comprendre l'origine cellulaire et la physiopathologie. Les études ont mis en évidence l'augmentation d'expression de certains gènes associés à la voie de signalisation du TNF et au phénotype Th2, tels que *GATA3*, alors que l'expression des gènes de la lignée Th1, tels que *STAT4*, est diminuée. L'expression de gènes impliqués dans la prolifération tels que *JUNB, JUND*, ainsi que d'autres gènes tels que *TWIST1, DNM3 (dynamin), NEDD4L* et *PSL3 (plastine)* est très augmentée. Dans le syndrome de Sézary, l'expression de l'ARN *PSL3* codant pour la T-Plastine, est un marqueur intéressant pour le diagnostic et le suivi sous traitement [5]. Notre équipe a mis en évidence l'expression atypique par les cellules de Sézary du récepteur CD158k/KIR3DL2 qui est un récepteur NK de type inhibiteur [6]. Ce marqueur tumoral est très utile pour faire le diagnostic de syndrome de Sézary au stade précoce, pour faire le diagnostic différentiel des érythrodermies lymphomateuses et inflammatoires [7], et pour suivre la masse tumorale sous traitement [8]. Il a été montré récemment que KIR3DL2 est un récepteur pour les CpG ODN et les études en microscopie confocale montrent une co-internalisation de KIR3DL2 et des CpG ODN dans les endosomes où est situé TLR9 [9]. Cette liaison induit la déphosphorylation de *STAT3*, qui joue un rôle essentiel pour la transformation maligne des lymphomes T cutanés, et l'apoptose des cellules de Sézary. D'autres récepteurs NK de type activateur ont été également mis en évidence [10]. Notre équipe a également montré que les cellules de Sézary expriment NKp46, un récepteur exprimé à l'état normal exclusivement par une sous-population de lymphocytes NK [11]. Le mécanisme de cette reprogrammation des lymphocytes T tumoraux avec apparition de l'expression de récepteurs NK, comme cela a été observé sur les lymphocytes T sénescents ou auto-immuns, semble être épigénétique [12].

Dans les cellules tumorales circulantes du syndrome de Sézary, les études de génétique moléculaire ont mis en évidence la perte de certaines régions chromosomiques (1p, 10p, 10q et 17p) et le gain d'autres régions (8q et 17q). Il a été montré que les microARN jouent un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes. *Dans les lésions de mycosis fongoïde*, l'expression de MIR155 et de MIR92A est augmentée [13]. *Dans le syndrome de Sézary,* l'expression de la majorité des microARNs est très diminuée [14].

Traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary

Schémas classiques de traitement

Le Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés a publié des référentiels de prise en charge et de traitement pour les lymphomes T cutanés [15].

Au moment du diagnostic, la majorité des patients se présente sous forme de macules érythémateuses ou de plaques infiltrées prurigineuses plus ou moins étendues, d'évolution indolente. Cet aspect clinique correspond aux stades précoces Ia-IIa qui ont un bon pronostic.

À ces stades, il est inutile d'instituer des traitements agressifs qui ne modifieront pas l'évolution générale de la maladie et qui ont un rapport bénéfices-risques défavorable. Les lésions sont le plus souvent contrôlées par des traitements locaux, chlorméthine ou carmustine topiques, ou photothérapie par PUVA ou UVB.

Après plusieurs années voire dizaines d'années, d'évolution, les lésions deviennent résistantes aux traitements locaux. Elles s'infiltrent, deviennent tumorales, parfois ulcérées. A ce stade, on prescrit des traitements immunomodulateurs comme l'interféron, des rexinoïdes comme le bexarotène ou un traitement par méthotrexate à faible dose (15 à 20 mg par semaine). L'interféron a des effets antiprolifératifs et immunomodulateurs. L'interféron et le bexarotène favorisent la production de cytokines de type Th1, inhibent la production de cytokines de type Th2, et augmentent les réponses anti-tumorales. Ces traitements ont un effet le plus souvent partiel et cette efficacité est suivie d'un échappement après quelques mois marqué par une reprise évolutive des lésions.

Les malades ayant un syndrome de Sézary présentent une érythrodermie rapidement évolutive, associée à un prurit féroce, des adénopathies et une alopécie. Chez ces patients, on prescrit également des traitements par interféron, bexarotène ou méthotrexate, et des séances de photochimiothérapie extracorporelle peuvent constituer un traitement adjuvant intéressant.

L'évolution se fait à une rapidité variable suivant les malades. A ces stades avancés de la maladie, une transformation histologique, avec mise an évidence de plus de 30 % de grandes cellules dans les lésions, est fréquente. Les polychimiothérapies n'induisent souvent que des rémissions partielles et sont accompagnées d'une immunodépression croissante favorisant les infections cutanées et extra-cutanées. Malheureusement, il n'existe actuellement aucun traitement permettant d'induire des rémissions de manière reproductible et prolongée, *qui permettrait l'arrêt des traitements, et de nombreux patients au stade avancé sont en impasse thérapeutique.* La nécessité de mettre au point de nouveaux outils thérapeutiques a conduit au développement de traitements ciblés originaux.

Développement de nouveaux traitements ciblés

Anticorps monoclonaux

Les stratégies de traitement des lymphomes B ont été révolutionnées suite au développement du Rituximab®, un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement l'antigène CD20, exprimé par les lymphocytes B. Plusieurs anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes de surface des lymphocytes T sont en cours de développement dans les lymphomes T. Cette approche n'est pas dénuée de risques : par exemple l'anticorps anti-CD2 (sipilizumab), reconnaissant un antigène de membrane des lymphocytes T, induisait des rémissions dans les lymphomes T. Le développement de cet anticorps a néanmoins été interrompu en raison de la survenue de lymphoprolifération B induites par le virus Epstein-Barr [16].

Anticorps anti-CD52 (Alemtuzumab)

L'Alemtuzumab est un anticorps de type IgG1 kappa humanisé spécifique de l'antigène CD52, une glycoprotéine exprimée par la majorité des lymphocytes T et B. Cet anticorps induit une lyse des cellules tumorales par des mécanismes de cytotoxicité dépendante des anticorps et du complément.

Une étude de phase II a été réalisée chez vingt-deux malades ayant un lymphome T cutané au stade avancé à la posologie de 30 mg par voie IV trois fois par semaine. Le taux de réponses observé était de 55 % (32 % de réponses complètes et 23 % de réponses partielles). L'efficacité était plus élevée dans les syndromes de Sézary (69 % de réponses) que dans les mycosis fongoïdes (40 % de réponses). L'efficacité était obtenue au prix d'une immunodéplétion sévère compliquée d'infections opportunistes pouvant être fatales [17]. Afin de minimiser cette immunodépression, des protocoles d'administration de posologies moindres avec des injections plus espacées ont été proposés avec de bons résultats à long terme [18].

Anticorps anti-CD4 (Zanolimumab, Humax®)

Le Zanolimumab est une IgG1 entièrement humaine spécifique de l'antigène CD4, exprimé par les lymphocytes T helper, et à un degré moindre par les monocytes-macrophages et les cellules de Langerhans [19]. Le Zanolimumab induit une cytotoxicité anticorps-dépendante des cellules tumorales et bloque l'activation des lymphocytes T par les macrophages dans l'épiderme par l'activation de voies de signalisation inhibitrices impliquant SHIP-1 et DOK-1.

Le Zanolimumab a été évalué par des études de phase II multicentriques prospectives à deux posologies différentes, 280 mg et 980 mg IV par semaine [20]. Chez les malades ayant un mycosis fongoïde, le taux de réponses était de 56 % pour la posologie élevée et de 15 % pour la posologie la moins élevée. Chez les malades ayant un syndrome de Sézary, le taux de réponse était de 20 % pour la posologie élevée et de 25 % pour la posologie la plus faible. Les effets secondaires observés

étaient des infections cutanées et respiratoires chez 24 % des malades et des dermatoses eczématiformes extensives chez 49 % des malades qui pourraient être liées à la déplétion des lymphocytes T régulateurs CD4,CD25.

Anticorps anti-CCR4

Les chimiokines jouent un rôle important, non seulement pour l'attraction des cellules tumorales dans la peau, mais aussi pour leur survie. Le chémokine récepteur 4 (CCR4) permet la localisation dans la peau des lymphocytes CD4 normaux et des lymphocytes tumoraux de lymphomes T cutanés. CCR4, ligand de CCL17, et CCR10, ligand de CCL27, sont fortement exprimés dans les lésions cutanées de mycosis fongoïde et sur les cellules sanguines dans le syndrome de Sézary.

CCR4 est donc une cible thérapeutique potentielle pour les lymphomes T cutanés réfractaires ou en rechute. L'anticorps anti-CCR4 humanisé défucosylé a été testé dans des études de phase I *avec un taux de réponse de 31 %* et une bonne tolérance. Une étude de phase II est en cours afin de déterminer l'efficacité de cette potentielle thérapie ciblée [21].

Anticorps anti-CD158k/KIR3DL2

CD158k/KIR3DL2 est exprimé par une sous-population très minoritaire de lymphocytes NK et CD8. Ce récepteur, qui est exprimé de manière atypique par les lymphocytes T tumoraux, représente un candidat idéal pour la mise au point d'anticorps monoclonaux ciblés qui détruiraient les lymphocytes T tumoraux en respectant les lymphocyes T réactionnels et donc la fonction immunitaire des patients [6, 8]. Plusieurs anti-CD158k sont en cours de développement pour le traitement des lymphomes T cutanés.

Inhibiteurs d'histone déacétylase (HDAC)

Quand les gènes sont hyperméthylés, les histones sont dans un état déacétylé. L'acétylation des histones dans les nucléosomes modifie la conformation de la chromatine. Les histones déacétylases enlèvent les groupes acétyls, induisant une compaction de la chromatine et la répression de la transcription de nombreux gènes. Les inhibiteurs d'histones déacétylases modifient ainsi la régulation de la transcription des gènes *et ont en outre un effet sur différents facteurs de transcription, tels que p53 et l'oncogène E2F* [22]. Ils induisent l'apoptose des cellules tumorales. Il existe dix-huit types différents d'inhibiteurs d'HDAC, groupés en quatre familles en fonction de leur spectre d'action. Deux de ces produits, le Vorinostat et la Romidepsine, ont été approuvé par la Food and Drug Administration pour le traitement des lymphomes T cutanés réfractaires.

Le Vorinostat (SAHA, Zolinza)

Le Vorinostat est un inhibiteur large de toutes les classes d'HDAC administré per os, montrant une efficacité dans un grand nombre d'hémopathies. Dans une étude de

phase II ayant inclus 74 patients ayant un mycosis fongoïde ou un syndrome de Sézary, des réponses ont été observées chez 29,7 % des malades avec une amélioration du prurit dans 40 % des cas [23]. Dans une autre étude de phase II, le taux de réponse était de 24 % [24]. Les effets secondaires les plus fréquents étaient une fatigue et des troubles digestifs, à type de nausées et de diarrhée.

La Romidepsine (FK 228, Depsipeptide)

La Romidepsine est un peptide bicyclique administré par voie intra-veineuse. Des études multicentriques de phase II ont été réalisées chez 167 malades ayant un lymphome T cutané avancé et/ou réfractaire ayant déjà reçu de multiples traitements. Le taux de réponse global était de 34 % et le taux de réponses complètes de 6 % [25, 26]. Les effets secondaires étaient fatigue, nausées, anémie, thrombopénie *et allongement de l'espace QT.*

Autres inhibiteurs

D'autres inhibiteurs d'HDAC sont en cours d'évaluation, en particulier le panobinostat et le bélinostat.

Cytotoxiques et antimétabolites

Les monochimiothérapies de type Pralatrexate, Gemcitabine ou Doxorubicine liposomée, ont l'avantage d'induire des rémissions le plus souvent partielles mais prolongées, sans induire une immunodépression qui rendrait nécessaire l'arrêt des thérapeutiques.

— Le Pralatrexate appartient à une famille de nouveaux analogues de l'acide folique, les 10-deazaaminopterines, qui ont une plus grande affinité que le méthotrexate pour le récepteur, une accumulation plus importante dans les cellules tumorales et une efficacité dix fois supérieure pour induire la lyse des cellules tumorales. Une étude prospective de phase II a montré des résultats intéressants dans les lymphomes T ganglionnaires et cutanés [27]. Le taux de réponses des malades ayant un mycosis fongoïde transformé était de 58 %.

— La Gemcitabine est un analogue pyrimidique qui inhibe la réplication de l'ADN. Plusieurs études de phase II ont montré son efficacité dans les lymphomes T cutanés au prix d'une toxicité modérée [28]. Une étude de phase II a montré un taux de réponse de 68 % chez 25 malades ayant un mycosis fongoïde avancé réfractaire aux traitements antérieurs. Le taux de réponse était de 75 % en première ligne de traitement chez 32 malades ayant un mycosis fongoïde au stade avancé.

— La Doxorubicine liposomée a également été évaluée dans des études de phase I/II [29]. Le taux de réponse était de 88 % chez des malades ayant un mycosis fongoïde au stade avancé.

Plateforme thérapeutique de l'EORTC

Malheureusement, il n'existe dans le domaine des lymphomes T cutanés pratiquement pas d'essais thérapeutiques comparatifs de phase III qui seuls permettent de comparer plusieurs stratégies thérapeutiques et de progresser dans les algorithmes de prise en charge de ces lymphomes rares. C'est pourquoi le groupe lymphomes cutanés (Cutaneous Lymphoma Task Force) de l'EORTC (European Organization for the Treatment of Cancer) a proposé pour les malades réfractaires ou en rechute une plateforme thérapeutique ayant pour objectif de proposer plusieurs essais thérapeutiques randomisés successifs aux malades ayant un lymphome T cutané au stade avancé. Le premier essai évalue l'efficacité du lénalinomide en traitement d'entretien chez les malades ayant été mis en rémission complète ou partielle par quatre mois de traitement par Gemcitabine ou Doxorubicine liposomée. Le lénalinomide (Revlimide) est un agent immunomodulateur, utilisé dans les syndromes myéloprolifératifs et les myélomes.

Le deuxième essai compare l'efficacité du Vorinostat, un inhibiteur d'HDAC déjà cité, à l'association Velcade-Vorinostat. Le Bortezomib (Velcade) est un inhibiteur du protéasome qui inhibe la croissance et favorise l'apoptose des lymphocytes T tumoraux. Le bortezomib a montré une efficacité intéressante dans une étude de phase II incluant des lymphomes T cutanés [30].

Le troisième essai compare l'évolution des malades ayant reçu une allogreffe de moëlle selon un protocole européen standardisé aux malades traités de manière conventionnelle sans greffe de moëlle. En effet, des études récentes montrent une survie de 54 % trois ans après une greffe de moëlle allogénique chez des malades ayant un lymphome T cutané rapidement évolutif et réfractaire [31].

CONCLUSION

La fréquence des lymphomes T cutanés est en augmentation. Beaucoup de progrès ont été faits dans la connaissance de la physiopathologie de ces maladies rares. De nombreux nouveaux traitements sont en cours d'évaluation, et il est important de réaliser des études collaboratives prospectives contrôlées afin d'améliorer leur prise en charge. De nouveaux marqueurs ont été rapportés, qui permettent d'envisager le développement d'immunothérapies ciblées par anticorps monoclonaux qui détruisent spécifiquement les lymphocytes T tumoraux sans toucher aux lymphocytes T réactionnels.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Willemze R., Jaffe ES., Burg G. *et al.* — WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005, *105,* 3768-85.

[2] Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N. *et al.* — Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007, *110,* 1713-22.

[3] Bradford P.T., Devesa S.S., Anderson W.F., Toro, J.R. — Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population based study of 3884 cases. *Blood.* 2009*, 113,* 5064-73.

[4] Kallinich T., Muche J.M., Qin S. *et al.* — Chemokine receptor expression on neoplastic and reactive T cells in the skin at different stages of mycosis fungoides. *J. Invest. Dermatol.,* 2003, *121,* 1045-52.

[5] Tang N., Gibson H., Germeroth T. *et al.* — T-plastin (PLS3) gene expression differentiates Sezary syndrome from mycosis fungoides and inflammatory skin diseases and can serve as a biomarker to monitor disease progression. *Br. J. Dermatol,.* 2010*, 162,* 463-6.

[6] Poszepczynska-Guigne E., Schiavon V., D'Incan M. *et al.* — CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sezary cells: relevance for the diagnosis and follow-up of Sezary syndrome. *J. Invest. Dermatol.,* 2004, *122,* 820-3.

[7] Ortonne N., Le Gouvello S., Mansour H. *et al.* — CD158K/KIR3DL2 transcript detection in lesional skin of patients with erythroderma is a tool for the diagnosis of Sezary syndrome. J. Invest. Dermatol., 2008, *128,* 465-72.

[8] Boudaziz J.D., Remtoula N., Bensussan A., *et al.* — Absolute CD3+ CD158k+ lymphocyte count is reliable and more sensitive than cytomorphology to evaluate blood tumour burden in Sézary syndrome. *Br. J. Dermatol.,* 2010, *162,* 123-8.

[9] Sivori S., Falco M., Carlomagno S. *et al.* — A novel KIR-associated function: evidence that CpG DNA uptake and shuttling to early endosomes is mediated by KIR3DL2. *Blood.* 2010, *116,* 1637-47.

[10] Marie-Cardine A., Huet D., Ortonne N., *et al.* Killer cell Ig-like receptors CD158a and CD158b display a coactivatory function, involving the c-Jun NH2-terminal protein kinase signalling pathway, when expressed on malignant CD4 + T cells from a patient with Sezary syndrome. *Blood.* 2007*, 109,* 5064-5.

[11] Bensussan A., Remtoula N., Sivori S. *et al.* — Expression and function of the natural cytotoxicity receptor NKp46 on circulating malignant CD4+ T Lymphocytes of Sézary syndrome patients. *J. Invest. Dermatol.,* 2011, *131,* 969-76.

[12] Li G., Yu M., Weyand C.M., Goronzy J.J. — Epigenetic regulation of killer immunoglobulin like receptor expression in T cells. *Blood.* 2009, *114*, 3422-3030.

[13] Van Kester M.S., Ballabio E., Benner M.F. *et al.* — miRNA expression profiling of mycosis fungoides. *Molecular Oncology.* 2011, *5,* 273-80.

[14] Ballabio E., Mitchell T., Van Kester M.S. *et al.* — MicroRNA expression in Sezary syndrome: identification, function, and diagnostic potential. *Blood.* 2010, *116,* 1105-13.

[15] Beylot-Barry M., Dereure O., Vergier B. *et al.* — Prise en charge des lymphomes T cutanés : Recommandations du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés. *Ann. Dermatol. Vénéréol*., 2010, *1 37*, 611-21.

[16] O'Mahony D., Morris J.C., Stetler-Stevenson M. *et al.* — EBV-related lymphoproliferative disease complicating therapy with the anti-CD2 monoclonal antibody, siplizumab, in patients with T-cell malignancies. *Clinical Cancer Research*. 2009, *15*, 2514-22.

[17] Lundin J., Hagberg H., Repp R. *et al.* — Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood*, 2003, *101*, 4267-72.

[18] Bernengo M.G., Quaglino P., Comesatti A. *et al.* — Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*. 2007, *92*, 784-94.

[19] Fishwild D.M., O'Donnell S.L., Benegoechea T. *et al.* — High-avidity human IgG kappa monoclonal antibodies from a novel strain of minilocus transgenic mice. *Nature Biotechnology*, 1996, *14*, 845-51.

[20] Kim Y.H., Duvic M., Obitz E. *et al.* — Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood,* 2007. *109*, 4655-62.

[21] Yamamoto K., Utsunomiya A., Tobinai K. *et al.* — Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.,* 2010, *28*, 1591-98.

[22] Marks P., Rifkind R.A., Richon V.M. *et al.* — Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nature Review Cancer*. 2001, *1,* 194-202.

[23] Duvic M., Talpur R., Ni X. *et al.* — Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*. 2007, *109*, 31-9.

[24] Olsen E.A., Kim Y.H., Kuzel T.M. *et al.* — Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol*., 2007, *25*, 3109-15.

[25] Piekarz R.L., Frye R., Turner M. *et al.* — Phase II multiinstitutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.,* 2009*, 27,* 5410-17.

[26] Whittaker S.J., Demierre M.F., Kim E.J. *et al.* — Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol*., 2010, *28*, 4485-91.

[27] O'Connor O.A., Pro B., Pinter-Brown *et al.* — Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J. Clin. Oncol.,* 2011*, 29,* 1182-89.

[28] Zinzani P.L., Balibva G., Magagnoli M. *et al.* — Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J. Clin. Oncol.,* 2000, *18,* 2603-6.

[29] Wollina U., Dummer R., Brockmeyer N.H. *et al.* — Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer.* 2003*, 98,* 993-1001.

[30] Zinzani P.L., Musuraga G., Tani M. *et al.* — Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.,* 2007, *25*, 4293-7.

[31] Duarte R.F., Canals C., Onida F. *et al.* — Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.,* 2010, *28,* 4492-9.

DISCUSSION

M. Jacques-Louis BINET

Après cette démonstration de l'action in vitro *des anticorps antiCD158K, et de sa valeur comme marqueur tumoral, où en est-on dans la production d'un anticorps utilisable chez les malades atteints de la maladie de Sézary ?*

Ce projet de développement d'anticorps monoclonaux dirigés contre la molécule CD158k est réalisé en partenariat avec Innate Pharma. Plusieurs anticorps ont été fabriqués, dirigés contre diverses parties de la molécule. Ces anticorps sont actuellement testés dans des modèles *in vitro* et *in vivo* chez la souris. Nous espérons que cette phase préclinique sera rapidement suivie d'études de phase I chez l'homme.

M. Christian NEZELOF

Qu'en est-il des lymphomes thymiques ? Quelle est l'expression de votre anticorps ?

L'expression de cet anticorps n'a été testée que sur des lymphomes T périphériques. Elle n'a jusqu'à présent pas été testée sur des lymphomes thymiques.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 643-651, séance du 13 mars 2012

COMMUNICATION

Place des traitements immunosuppresseurs au cours de la prise en charge de la dermatite atopique

Mots-clés : Dermatite. Calcineurine/antagonistes et inhibiteurs. Tacrolimus/antagonistes et inhibiteurs. Cyclosporines. Méthotrexate

Place of immunosuppressors in atopic dermatitis

Key-words (Index medicus) : Dermatitis. Calcineurin/antagonists and inhibitors. Tacrolimus/antagonists and inhibitors. Cyclosporins. Methotrexate

L'auteur déclare avoir eu des activités de conseil, d'évaluation scientifique, de recherche pour les laboratoires suivants : Astellas, Novartis, Glaxo smith Klein.

Yves de PROST *

RÉSUMÉ

La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire chronique qui est habituellement prise en charge par l'association de dermocorticoïdes, d'émollients et de conseils d'hygiène. L'utilisation de certains immunosuppresseurs par voie locale dans les formes d'intensité modérée et moyenne et l'utilisation de la ciclosporine par voie orale dans les formes sévères ont amélioré très nettement sa prise en charge. Deux produits ont été particulièrement étudiés par voie locale : le tacrolimus qui existe sous la forme de pommade à 0,1 % et 0,03 % pour l'enfant. De nombreux essais thérapeutiques ont démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement des lésions de l'enfant ou de l'adulte. Il est particulièrement indiqué sur les zones où la corticothérapie locale est contre indiquée comme le visage, les paupières, les fesses et les grands plis chez l'adolescent. Il est également indiqué en deuxième intention lors de l'échec du traitement par dermocorticoïdes. Les effets secondaires sont avant tout des réactions locales avec survenue d'irritation, de prurit dans les trois jours qui suivent l'application. Le produit doit être évité en cas d'herpès et nécessite une protection solaire. Le deuxième immunosuppresseur utilisé par voie locale est le pimecrolimus qui n'a pas l'autorisation de mise sur le marché en France. Son efficacité et sa tolérance sont très

* Dermatologie, Hôpital Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres — 75743 Paris cedex 15 ; e-mail : fabienne.mabire@nck.ap-hop-paris.fr

Tirés à part : Professeur Yves de Prost, même adresse
Article reçu le 18 août 2011, accepté le 12 mars 2012

proches de celles du tacrolimus. Par voie orale, la ciclosporine A est la seule à avoir une indication en France. Elle est indiquée à des doses de 4 à 5 mg/kg/j au début du traitement. L'efficacité est très nette en cas de forme sévère, la diminution et l'arrêt doivent être très progressifs pour éviter des phénomènes de rebond. Une surveillance rigoureuse de la fonction rénale et de la tension artérielle s'impose. Le méthotrexate a été utilisé également dans les essais thérapeutiques dans les formes sévères d'atopie avec une réelle efficacité en cas d'échec du traitement précédent. Il n'a pas d'indication encore en France. Quelques biothérapies sont en cours d'étude comme l'omalizumab ou le retuximab. Des essais thérapeutiques avec un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour confirmer une éventuelle efficacité de ces biothérapies.

SUMMARY

Use of immunosuppressors in the treatment of atopic dermatitis is an important innovation that reinforces the therapeutic arsenal in this chronic disease. Two such drugs are used topically for the treatment of atopic dermatitis. Tacrolimus exists in pommade form at a concentration of 0.1 % for adults and 0.03 % for children. Pimecrolimus, another calcineurine inhibitor with similar efficacy and tolerability, is not marketed in France. These products inhibit cytokine production by antigen-stimulated T lymphocytes. Their clinical efficacy has been demonstrated in many studies in the United States and Europe. They are particularly valuable for patients whose clinical course is marked by disease persistence and frequent flares, which would otherwise require almost continuous topical corticosteroid treatment. Topical calcineurine inhibitors may also have a significant benefit in patients with involvement of sensitive skin areas, such as around the eyes, face, neck and genital area, where systemic absorption and the risk of skin atrophy are particular concerns. The most frequent adverse effects are a local erythema-like reaction with burning and pruritus at the outset of treatment. No significant increase in bacterial or viral infections has been noted by comparison with control groups, and no systemic impact has been reported. However, these drugs should not be used in patients with a history of Kaposi-Juliusberg disease or in patients with herpes. Photoprotection measures must be respected. New trials with tacrolimus show that atopic lesions can be controlled by treating subclinical inflammation twice weekly between flares, thereby preventing flares and prolonging the flare-free interval. This new therapeutic approach is called proactive treatment. The efficacy of oral cyclosporine at 4-5 mg/kg/day in severe forms of atopic dermatitis is now well demonstrated. There is consistent evidence that oral cyclosporin is beneficial in patients whose disease is not adequately controlled by conventional topical therapies, leading to a significant improvement in health-related quality of life. Other immunosuppressors like methotrexate and some biologics (omalizumab, retuximab, etc.) show good efficacy during flares of severe forms, but larger comparative studies are needed before recommending these new treatments in severe atopic dermatitis.

La dermatite atopique ou eczéma atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau évoluant par poussées. Les formes d'intensité moyenne et sévère retentissent de façon importante sur la qualité de vie : prurit intense, surinfection cutanée, perte du sommeil, syndrome dépressif important surtout dans les formes graves. Le traitement chez l'adulte comme chez l'enfant repose avant tout sur les

applications locales de dermocorticoïdes, la prévention des infections, les conseils d'hygiène, la lutte contre la xérose [1, 2]. Ce traitement classique est insuffisant au cours de formes sévères ou de formes résistantes aux dermocorticoïdes. Le premier immunosuppresseur utilisé a été la ciclosporine A, par voie orale au cours des formes très sévères [3]. D'autres inhibiteurs de la calcineurine ont démontré une efficacité par voie locale et ont obtenu une autorisation de mise sur le marché, en deuxième intention au cours de la dermatite atopique aux États-Unis et en Europe. Cette revue fait le point sur l'utilisation de l'ensemble des traitements immunosuppresseurs par voie locale et générale au cours de la prise en charge de la dermatite atopique.

Physiopathologie de la dermatite atopique

La physiopathologie de la dermatite atopique est maintenant beaucoup mieux connue depuis une vingtaine d'années [4]. Cette dermatose inflammatoire chronique est en rapport avec des stimulations antigéniques, le plus souvent des molécules de notre environnement (micro acariens, pollens, et aéro-allergènes divers, staphylocoque doré...). La pénétration des antigènes se fait le plus souvent par voie percutanée, elle est facilitée par l'anomalie de la couche cornée et des couches supérieures de l'épiderme au cours de la dermatite atopique. Ces anomalies sont liées à des facteurs vraisemblablement génétiques et à des anomalies de certaines enzymes et protéines comme la filaggrine [5]. Les cellules dendritiques participent au transport de l'allergène depuis la couche cornée, la traversée de l'épiderme et du derme où sont présents les lymphocytes T spécifiques, qui vont participer à la libération de cytokines et de chimiokines inflammatoires. Ces éléments maintenant bien connus peuvent être confirmés par des tests (atopy patch test) qui reproduisent les lésions eczématiformes. Ces anomalies immunologiques s'accompagnent d'une augmentation des immunoglobulines de type E avec augmentation dans la majorité des cas de certaines immunoglobulines spécifiques.

Mécanismes d'action des inhibiteurs de la calcineurine

La compréhension de ces mécanismes physiopathologiques a rendu logique les essais thérapeutiques par certains immunosuppresseurs et avant tout les inhibiteurs de la calcineurine. Ces molécules diminuent la production de cytokines dans le lymphocyte T après contact avec l'information antigénique [6, 7]. Le mécanisme est le suivant : l'antigène lorsqu'il se lie au récepteur du lymphocyte T, l'active entraînant un flux de libération de calcium dans le cytoplasme. Ce calcium se lie à la calmoduline qui active la calcineurine (phosphatase). La calcineurine a pour rôle de déphosphoryler le facteur nucléaire (SF-AT) et de lui permettre de pénétrer le noyau pour promouvoir la synthèse d'IL2 d'IL3, d'IL4, TNF... Ces inhibiteurs bloquent donc la calcineurine empêchant la déphosphorylation du facteur nucléaire et donc la production de cytokine par le lymphocyte. Certains inhibiteurs de la calcineurine, comme le tacrolimus ont également d'autres actions inhibitrices notamment sur les cellules de Langerhans freinant ainsi l'information antigénique, sur les éosinophiles et sur les mastocytes qui participent à la libération de chimiokines inflammatoires.

Utilisation des immunosuppresseurs par voie topique

L'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine, par voie locale, a débuté de façon expérimentale il y a environ trente ans. Le but était d'éviter les effets secondaires importants des immunosuppresseurs par voie systémique à court et moyen terme (néphropathie, hypertension artérielle, infections diverses, risque de survenue de lymphome). Plusieurs équipes dont la nôtre ont étudié l'effet de la ciclosporine en topique(pommade ou gel à 10 %) au cours de la dermatite atopique [8]. Ces études ont permis de montrer une efficacité indiscutable sur des lésions flexurales de la dermatite atopique mais une action très modérée en comparaison avec la corticothérapie locale. Deux nouveaux dérivés, qui sont des macrolides et ont des propriétés inhibitrices sur la calcineurine, ont été introduits sous forme de pommade pour le tacrolimus ou de crème pour le pimecrolimus. Le tacrolimus est utilisé sous forme de pommade à 0,1 % chez l'adulte et à 0,03 % chez l'enfant. Son efficacité clinique a été démontrée par de nombreuses études aux États-Unis et en Europe, qui regroupent plus de 13 000 patients dont 3 000 enfants [9]. Cette efficacité a été démontrée à cours terme sur six semaines dans des comparaisons contre placebo ou contre corticoïdes de niveau II. Le produit a également été utilisé au long cours (six mois et un an) chez l'adulte comme chez l'enfant à partir de l'âge de deux ans. L'efficacité chez l'enfant comparé aux excipients dans des études parallèles en double aveugle, a été prouvée par de nombreuses études. Une des plus importantes est l'étude multicentrique de A. Paler [10]. La moyenne d'âge des enfants était de cinq ans, une amélioration sur le score globale d'au moins 75 % a été obtenue chez 55,6 % des enfants traités par 0,03 %. L'amélioration est effective rapidement après le début du traitement. En quatre jours, il y a une réduction moyenne du score globale et du prurit. Les comparaisons aux dermocorticoïdes (acétate d'hydrocortisone) ont montré une efficacité comparable chez l'enfant comme chez l'adulte. L'effet secondaire le plus souvent rencontré au cours du traitement par le tacrolimus, est l'apparition dans les trois à quatre premiers jours de traitement, d'une sensation de brûlures et d'irritation sur les zones d'application. Cet effet secondaire est en général modéré et ne dure que les premiers jours de traitement. Des épisodes de poussées vasomotrices au cours de la prise d'alcool ont été signalés. L'ensemble des essais et de la pharmacovigilance post AMM ne permet pas de montrer une augmentation des affections bactériennes, ni virales sauf pour l'herpès ou quelques maladies de Kaposi-Juliusberg ont été signalés ce qui impose des recommandations de prévention vis-à-vis des contacts avec les sujets herpétiques [11]. Le risque potentiel le plus grave car il s'agit d'un immunosuppresseur est l'apparition de carcinome cutané et de lymphome. Une mise en garde des autorités américaines et européennes a été faite dans les années 2005. Le faible nombre de cas rapportés de lymphomes, l'absence d'imputabilité, le type différent de ces lymphomes par rapport à ceux induits par les immunosuppresseurs et des études cas-témoins ont permis de revenir sur cette possibilité de risque grave [12]. Enfin, certaines études chez l'animal, ont montré une éventuelle photocarcinogénicité jamais retrouvée chez l'homme, la prudence est d'éviter l'utilisation de ces traitements en cas de forte exposition au soleil. Le

passage systémique du tacrolimus est très faible, les taux sanguins sont restés toujours dans les limites raisonnables très basses. Le deuxième traitement immunosuppresseur utilisé par voie locale est le pimecrolimus. Il s'agit d'une formule très voisine, également un macrolide avec des propriétés très proches. Le pimecrolimus serait plus anti-inflammatoire qu'immunosuppresseur par rapport au tacrolimus. Il a fait l'objet également de nombreuses études au États-Unis et en Europe qui ont montré à court terme et à long terme une efficacité comparée au placebo ou à des dermocorticoïdes [13, 14]. Les effets secondaires sont très semblables à ceux du tacrolimus. Ce produit n'est pas encore commercialisé en France. Ces inhibiteurs de la calcineurine topiques, ont montré une efficacité clinique et surtout n'ont pas l'effet atrophogène des dermocorticoïdes. Ceci permet donc une utilisation sur des localisations particulières comme le visage, les paupières, la région péri-orale, les fesses et les grands plis, zones où les dermocorticoïdes entraînent en particulier au long cours des effets secondaires à type d'atrophies, de télangiectasies, de troubles de la pigmentation et des phanères, de vergetures [15]. Ces produits permettent en outre une alternative thérapeutique aux dermocorticoïdes, notamment en cas d'échec du traitement de ceux-ci. Ils ont été également étudiés au cours de la prévention des poussées par une application systématique sur les zones le plus souvent atteintes, deux jours par semaine, ce type de traitement utilisé avec d'autres produits, comme certains dermocorticoïdes est appelé « proactive treatment » par certaines écoles américaines [16-18]. Les études ont très nettement montré la diminution du nombre de poussée avec cette nouvelle méthode d'application à deux fois par semaine.

Utilisation des immunosuppresseurs par voie orale

La ciclosporine A a été utilisée par voie orale dans les formes très sévères de dermatite atopique depuis plus de trente ans. C'est le seul traitement par voie systémique autorisé en Europe dans l'indication de formes sévères de dermatite atopique. De nombreuses publications ont fait la preuve de l'efficacité de la ciclosporine au cours des formes sévères de la dermatite atopique [19]. Une revue systématique avec une méta-analyse a été récemment publiée par Schmitt et collaborateurs [20]. Elle regroupe quinze études, totalisant 602 patients atteints de formes sévères de dermatite atopique traitées par la cyclosporine A par voie orale. Toutes les études démontrent une diminution des scores de sévérité avec en moyenne plus de 50 % de diminution après six à huit semaines de traitement. Les patients traités par une dose de départ de 4 à 5 mg par kilogramme et par jour, ont un résultat plus rapide que ceux traités par des doses progressivement croissantes, commençant à 2,5 mg par kilogramme et par jour. La discussion demeure pour savoir s'il faut commencer à des doses faibles et augmenter progressivement ou d'emblée par des doses de 5 mg par kilogramme et par jour. Les partisans d'une dose élevée au départ, mettent en avant comme pour le psoriasis, la meilleure efficacité dans les premières semaines de traitement et surtout le fait qu'on sait rapidement s'il y a un effet de ce traitement et qu'on peut donc l'arrêter plus vite en cas d'échec. Les études ont également été faites dans les formes sévères de dermatite atopique chez l'enfant,

notamment par J.A. Harper comparant des traitements de douze semaines à des traitements plus longs de un an. Les meilleures rémissions sont dans le groupe traité pendant au moins un an. Toutes les études montrent une amélioration très nette de la qualité de vie chez tous les patients adultes comme enfants traités. On peut dégager les règles suivantes de l'utilisation de la ciclosporine par voie orale au cours des dermatites atopiques sévères : la dose recommandée de départ est de 4 à 5 mg par kilogramme et par jour. Elle doit être diminuée très progressivement et très lentement lorsque le résultat clinique est obtenu. Bien entendu, une surveillance des effets secondaires de la ciclosporine s'impose, concernant notamment la fonction rénale et la survenue d'une éventuelle hypertension artérielle. L'efficacité clinique apparaît rapidement en deux à quatre semaines sur le prurit et sur l'amélioration des lésions. Le problème majeur est la rechute après l'arrêt du traitement. Certains préconisent de faire des doses plus faibles pendant un temps beaucoup plus long afin d'éviter ce phénomène de rebond. Cependant, les indications et la toxicité de la ciclosporine impose une relative prudence dans le traitement au long cours des dermatites atopiques sévères. D'autres traitements immunosuppresseurs par voie générale ont fait récemment l'objet de publications. Aucun n'a obtenu l'autorisation de mise sur la marché dans, le traitement des dermatites atopiques sévères de l'adulte ou de l'enfant. Le methotrexate a été utilisé avec succès au cours du traitement des dermatites atopiques sévères par certaines équipes. La durée moyenne du traitement est de vingt quatre semaines à des doses de 10 à 20 mg par semaine [21, 22]. Le score d'activité montre une amélioration de 52 à 70 % avec une augmentation des critères de qualité de vie. Le traitement est en général bien toléré. Il faut signaler des nausées bien connues sous traitement par le methotrexate et les élévations des enzymes hépatiques. Ce traitement est vraisemblablement intéressant en deuxième intention mais il mérite d'avoir des essais contrôlés plus importants. Certaines biothérapies ont fait l'objet d'études au cours des dermatites atopiques sévères [23]. On peut retenir l'omalizumab qui est un anticorps monoclonal recombinant anti-IgE, qui semble efficace surtout dans des cas de syndrome dermo-respiratoire, c'est-à-dire où la dermatite atopique est associée à un asthme [24]. Des observations intéressantes ont également été rapportées avec le retuximab qui est un anticorps monoclonal anti-CD20. Ceci mérite d'avoir des séries beaucoup plus importantes pour mieux préciser l'efficacité et la tolérance de ces nouvelles biothérapies ?

CONCLUSION

Toutes ces études ont montré l'intérêt d'un traitement par immunosuppresseurs au cours de la dermatite atopique par voie locale dans les formes moyennes, mais résistantes aux dermocorticoïdes ou avec des effets secondaires des dermocorticoïdes. L'utilisation du tacrolimus ou du pimecrolimus apportent un avantage réel au cours du traitement de cette dermatose chronique. Certaines localisations sont particulièrement intéressantes comme le visage, les grands plis ou les fesses. Le traitement des formes très sévères repose indiscutablement sur l'utilisation de la

ciclosporine A, par voie orale. Il s'agit du seul traitement qui actuellement, permet d'améliorer de façon souvent spectaculaire des formes très graves de dermatite atopique. Le problème majeur est l'utilisation au long cours de ces traitements qui font l'objet d'études de surveillance au long cours imposées par les instances régulatrices.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Darsow U., Lübbe J., Taieb A., Selderman S., Wollenberg A., Coza A.M., Giusti F., Ring J. — Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2005, *19*, 286-295.

[2] Krakowski A., Eichenfield L., Dohil M. — Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics*, 2008, *112*, 812-824.

[3] Amor K., Ryan C., Menter A. — The use of cyclosporine in dermatology. *Part. J. am. Acad. Dermatol*., 2010, *63*, 925-946.

[4] Nicolas J.F., Rozieres A., Castelain M. — Pathogenie de dermatite atopique. *Am. Dermatol. Venerol*., 2005, *132*, 1944-52.

[5] De Benedetto A., Agnihothri R., McGirt L.Y., Bankova L.G., Beck L.A. — Atopic dermatitis: disease caused bay innate immune defects? *J. Invest. Dermatol*., 2009, *129(1),* 14-30.

[6] Gupta A.K., Adamiak A., Chow M. — Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*., 2002, *16,* 100-14.

[7] Meingassner J.G., Grassberger M., Fahrngruber H., Moore H.D., Schuurman H., Stutz A. — A novel anti-inflammatory drug SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: *in vivo* pharmacology. *Br. J. dermatol*., 1997, *137*, 568-76.

[8] De Prost Y., Bodemer C., Teillac D. — Double blind randomised placebo controlled trial of local cyclosporine of atopic dermatitis. *Arch. Dermatol*., 1989, *125*, 570.

[9] De Prost Y., Ruzicka T., Reitamo S. — Tacrolimus ointment. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg, 2004, p. 161-83.

[10] Paller A., Eichenfield L.F., Leung D.Y., Stewart D., Appell M. — A 12 week study of Tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J. Am. Acad. Dermatol*., 2001, *44*, S47-57.

[11] Lübbe J., Sanchez-Politta S., Tschnaz C., Saurat J.H. — Adults with atopic dermatitis and herpes simplex and topical therapy with tacrolimus : what kind of prevention ? *Arch. Dermatol*., 2003, *139*, 670-1.

[12] Mandelin J.M., Remitz, Virtanen H.M., Malmberg L.P., Haahtela T., Reitamo S. — A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus fort he first 4 years. *J. dermatolog. Treat.*, 2010 May, *21(3),* 167-70.

[13] Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M., Langley R.G., Cherill R., Marshall K. *et al*. — Safety and efficacy of ASM 981 pimecrolimus-cream 1 % in the treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *J. Am. Acad. Dermatol*., 2002, *46*, 495-504.

[14] Ho V.C., Gupta A., Kauffman R., Tood G., Vanaclocha F., Takaoka R. *et al.* — Safety and efficacy of non steroid pimecrolimus cream 1 % in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J. Pediatr.,* 2003, *142*, 155-62.

[15] De Prost Y. — Place des immunosuppresseurs topiques dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant. *Ann. Dermatol. Venerol.*, 2005, *132*, 1968-72.

[16] Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G. *et al.* — Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0,1 % Tacrolimus ointment. *Allergy*, Jul. 2008*, 63(7),* 742-750.

[17] Thaçi D., Reitamo S., Gonzalez Ensenat M.A. *et al.* — Proactive disease management with 0,03 % Tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br. J. dermatol.*, Dec. 2008, *159(6),* 1348-1356.

[18] Schmitt J., Von Kobyletzki L, Svensson A., Apfelbacher C. — Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brit. J. dermatol.,* 2011, *164*, 415-428.

[19] Berth-Jones J., Finlay A.Y., Zaki I., Tan B., Goodyear H., Lewis-Jones S., Cork M.J., Bleehen S.S., Salek M.S., Allen B.R., Smith S., Graham-Brown R.A. — Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, Jun, *34(6),* 1016-21.

[20] Schmitt J., Schmitt N., Meurer M. — cyclosporine in the treatment of patients with atopic eczema a systematic review and meta-analysis. JEADV, 2007, *21*, 606-619.

[21] Weatherhead S.C., Wahie S., Reynolds N.J., Meggitt S.J. — An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br. J. dermatol.*, 2007, Feb*., 156(2),* 346-51.

[22] Goujon C., Berard F., Dahel K., Guillot I., Hennino A., Nosbaum A., Saad N., Nicolas J.F. — Methotrexate for the treatment of adult atopic dermatitis. *Eur. J. dermatol.*, 2006, Mar-Apr., *16(2),* 155-8.

[23] Belloni B., Andres C., Ollert M., Ring J., Mempel M. — *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, *8*, 423-427.

[24] Park S.Y, Choi M.R., Na J.I., Youn S.W., Park K.C., Huh C.H. — Recalcitrant atopic dermatitis treated with omalizumab. *Ann. Dermatol.*, 2010 Aug., *22(3),* 349-52.

DISCUSSION

M. Jean CIVATTE

Le nombre de dermatites atopiques augmente-t-il régulièrement dans les pays qui s'industrialisent progressivement ?

La prévalence de la dermatite atopique augmente nettement avec l'augmentation du niveau de vie, comme on le rencontre dans les pays industrialisés. Nous avons mené une étude comparative de la prévalence de la dermatite atopique en France et en Tunisie, qui montre très nettement une prévalence beaucoup plus importante en France. Certains expliquent cette notion par la théorie hygiéniste, c'est-à-dire la prévention de l'apparition de certaines maladies auto-immunes et de maladies allergiques par la survenue tôt dans la vie d'infections bactériennes, virales ou fongiques.

M. Claude MOLINA

Quel est, dans votre expérience personnelle, la fréquence des formes sévères justiciables des immuno-suppresseurs et biothérapies ?

Les formes sévères de dermatite atopique sont peu fréquentes. Dans notre expérience, elles sont autour de 10 %. Tout dépend bien entendu des critères du diagnostic d'une forme sévère. Pour définir une forme sévère, le meilleur critère est la résistance aux traitements usuels.

M. Christian NEZELOF

Qu'en est-il des cellules de Langherans dans les dermatoses atopiques ?

Les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques ont un rôle majeur au cours des mécanismes de formation des lésions au cours de la dermatite atopique. Ce rôle est avant tout le transport de l'information antigénique depuis la couche cornée, la traversée de l'épiderme et de la membrane basale jusqu'aux lymphocytes présents dans le derme.

Mme Denise-Anne MONERET-VAUTRIN

La filaggrine est essentielle à la barrière mécanique de la couche cornée, mais qu'elle soit impliquée dans l'ichtyose vulgaire et la dermatite atopique, affection d'aspect bien différent, pose la question d'autres déficits de protéines au niveau des couches plus profondes de la peau de la dermatite atopique. Que sait-on d'éventuels déficits des occludines — dont certains sont liées à des TLR2 — et des claudines, participant aux « tight junctions » ?

Le rôle essentiel à la filaggrine a entraîné de nombreuses recherches, notamment sur le rôle de la barrière cutanée et également la relation entre l'inflammation présente dans le derme et la présence de la filaggrine. En effet, de nombreux autres déficits ont déjà été retrouvés, qui expliquent l'anomalie de la barrière cutanée au cours de la dermatite atopique : cohésion entre les cornéocytes, anomalie des tight junction (Claudin 1).

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 653-654, séance du 6 mars 2012

CONCLUSION

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Jacques BAZEX *

Je remercie les organisateurs d'avoir choisi un thème qui concerne deux dermatoses l'une particulièrement fréquente, l'autre plus exceptionnelle, toutes deux dominées par des interrogations physiopathologiques et surtout thérapeutiques : il était donc important, pour une prise en charge plus efficace, de confronter les données fondamentales et les orientations thérapeutiques qui pouvaient en découler.

Après l'introduction présentée par Madame Martine Bagot nous avons pu suivre trois conférences, autour du thème « traitement moléculaire » c'est-à-dire traitement dirigé vers des cibles moléculaires identifiées.

Le premier thème la DA : un environnement influençant une prédisposition génétique, un mode de début possible de l'asthme, de la rhinite allergique, et des allergies alimentaires, la DA est très fréquente, variable dans son intensité, parfois difficilement contrôlable et toujours responsable d'une dégradation considérable de la qualité de vie des patients.

Ainsi le premier orateur Alain Taïeb a exposé la physiopathologie de la DA qui semble reposer sur trois paramètres déterminants et sur lesquels il faut agir : le stratum corneum qui assure en superficie une barrière air-liquide, les jonctions serrées au niveau de la couche granuleuse (barrière liquide-liquide), les cellules de Langerhans qui captent les antigènes (barrière immunologique). Dans ce contexte, les mutations dans le gène filaggrine, protéine majeure dans la maturation de la couche cornée, ont attiré l'attention et éclairé la compréhension de ce groupe de maladies. La DA est devenue un prototype des maladies inflammatoires de barrière épithéliale.

Yves de Prost a rappelé les traitements courant de la DA encore basés sur les soins locaux toujours incontournables et la corticothérapie locale avec ses avantages réels en contre partie d'effets secondaires généralement maitrisables. Il a ensuite présenté les traitements pouvant avoir un impact plus spécifique sur le versant immunologique : ce sont les traitements immunosuppresseurs d'abord par voie locale dans les formes moyennes, les formes résistantes aux dermocorticoïdes ou confrontées à leurs effets secondaires. Pour les formes les plus sévères, le recours aux traitements

* Membre de l'Académie de médecine.

immunosuppresseurs par voie orale apparaît possible et nécessaire au moins au début pour un meilleur résultat thérapeutique. Yves de Prost propose la ciclosporine A, par voie orale.

On constate cependant que l'interrogation principale concerne la prescription au long cours et la tolérance de cette thérapeutique majeure qui ne devrait pas être appliquée sans avis concerté. Il faut aussi retenir sur un plan plus général quelle que soit la forme clinique, que le traitement au long cours de la dermatite atopique n'est pas résolu.

La deuxième partie a été réservée aux lymphomes T épidermotropes

Avant d'envisager les mesures thérapeutiques qui peuvent en découler, Martine Bagot a rappelé les hypothèses physiopathologiques concernant les lymphomes T épidermotropes, discussions auxquelles elle-même et son équipe ont largement contribué par leurs travaux que l'Académie avait reconnus et récompensés en attribuant son prix le plus prestigieux.

Pour l'essentiel, il s'agit, ce que l'on ne savait pas très clairement, d'un infiltrat lymphocytaire pathologique tumoral au sein d'une réaction lymphocytaire et de l'absence d'apoptose. Le lymphome T épidermotrope peut offrir l'aspect d'une dermatose banale à son début, mais aussi peut se développer considérablement et s'accompagner d'un prurit extrêmement sévère. Le pronostic est alors très sombre. C'est bien dans ces dernières formes que le recours, à une immunothérapie ciblée par anticorps monoclonaux qui détruisent spécifiquement les lymphocytes tumoraux sans toucher aux lymphocytes réactionnels, est intéressant.

Les résultats thérapeutiques mettant en comparaison différents protocoles restent en attente puisque le faible nombre de patients ne permet pas une évaluation rapide des résultats pour cette dermatose pouvant offrir une évolution contrôlable ou à l'opposé un tableau clinique sévère imposant des traitements dont les complications peuvent être alors fatales.

Il faut donc retenir de cette séance : — l'importance des travaux actuellement conduits dans les deux domaines évoqués par nos trois conférenciers. La poursuite de ceux-ci avec l'analyse des effets de traitements dirigés sur des cibles physiopathologiques reconnues devraient conduire à une meilleure efficacité thérapeutique.

Je remercie les orateurs pour leur très précieuse collaboration et assure de ma reconnaissance le Bureau de l'Académie et Jean Cambier qui ont bien voulu organiser cette séance. Je vous remercie de votre attention.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 655-657, séance du 27 mars 2012

Séance dédiée aux évolutions technologiques dans le traitement des pathologies cardio-vasculaires

Mots-clés : Système cardiovasculaire

Technological developments in cardiovascular disease management

Key-words (Index medicus) : Cardiovascular system

PRÉSENTATION

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec cet article

Jean NATALI * et Yves LOGEAIS *

Les sujets qui vous sont proposés aujourd'hui sont bien différents et témoignent de l'extraordinaire diversification des méthodes destinées à lutter contre les lésions de l'appareil cardiovasculaire.

Le premier, le remplacement transcathéter de la valvule aortique par voie percutanée vous montrera comment la lésion d'une valve intracardiaque pathologique peut être traitée sans ouvrir le cœur.

Le second concerne les lésions anévrismales sur la crosse de l'aorte dans une région dont l'interruption provoque une telle élévation de la post-charge cardiaque, qu'elle entraîne une mort irréversible en quelques instants et les rend inaccessibles à toute action directe.

À noter que le prix Delannoy-Robe décerné à Fabien Koscas en 2000, lui a permis de mener directement à bien ce travail.

Le troisième est consacré à la dissection aortique qui est l'un des événements les plus catastrophiques qui puisse frapper un être humain. La douleur dont elle est responsable est souvent décrite comme la douleur la plus sévère qu'on puisse imaginer. Dans la mesure ou la dissection aortique est prise pour une crise cardiaque, son incidence réelle est volontiers sous-estimée. En effet, lorsqu'une personne d'un âge moyen ou plus âgée se présente au service d'Urgences avec une douleur thoracique aiguë, se plaint de son thorax et meurt rapidement, il est probable que le diagnostic

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Jean Natali ; e-mail : prnatali@noos.fr
Professeur Yves Logeais ; e-mail : logeais@club-internet.fr

posé sera celui d'un infarctus du myocarde, alors que beaucoup seraient des dissections aortiques non diagnostiqués.

Concernant l'histoire naturelle des dissections aortiques, mes élèves Édouard Kieffer et Jean Noël Fabiani ont indiqué dans un livre publié il y a quelques années, qu'il s'agit : « d'une bête particulièrement fière », car une fois que la dissection s'est produite elle comporte un pronostic sévère à moyen et à long terme.

Présentation simplifiée de la dissection aortique figurant dans ce livre.
Références : Édouard Kieffer et Jean-Noël Fabiani, Chirurgien des dissections aortiques, 2002, Ed. AERCV 23, rue Royale — Paris

Jean Natali

Le remplacement trans-cathéter de la valve aortique **(trans-catheter aortic valve implantation ou TAVI)** est une nouvelle technique de traitement du rétrécissement aortique calcifié. Elle nous sera présentée par le Professeur Alain Cribier, qui en est l'inventeur.

Chef du Laboratoire d'Hémodynamique, puis du service de Cardiologie du CHU de Rouen, le Professeur Cribier possède, de longue date, une notoriété internationale, ayant été en 1985 le créateur de la **valvuloplastie aortique**, qui consiste à ouvrir la sténose aortique par cathétérisme, grâce à une dilatation au ballonnet. Cette manœuvre à efficacité souvent spectaculaire mais non durable, venait d'ouvrir une voie nouvelle. Vingt années de recherche et d'expérimentation animale, ont été nécessaires à la réalisation, avec le concours du laboratoire Edwards, d'une prothèse valvulaire souple, incorporant une valve biologique, montée dans un stent métallique, qui peut être conduite par cathétérisme et insérée sur le site aortique.

C'est en 2002, que lui revenait de réaliser, à Rouen, la première implantation humaine de la valve qui porte son nom.

Cette innovation qui permet de traiter des malades inopérables est un progrès nouveau et suscite un immense intérêt. Plus de quarante mille valves ont été implantées dans le monde, dans plus de cinq cents centres et l'agrément de la FDA a été obtenu en novembre 2011. Cette reconnaissance a valu à Alain Cribier des récompenses honorifiques des grandes sociétés internationales de cardiologie.

Avant de lui donner la parole, je rappellerai que le rétrécissement aortique (RA) est l'atteinte valvulaire la plus fréquente dans les pays industrialisés. Sa fréquence va en augmentant avec l'âge et on considère qu'en Europe, à partir de 75 ans, près de 3 % des sujets sont porteurs d'un RA.

La définition du RA sévère fait l'objet d'un consensus des Sociétés de Cardiologie européennes et américaines : surface de l'orifice aortique inférieure à 1 cm^2 (ou 0,6 cm^2/m^2), gradient de pression moyen égal ou supérieur à 40 mmHg.

Ce RA entraîne une gêne fonctionnelle d'effort invalidante, de stade NYHA 3 ou 4, caractérisée par une douleur angineuse, une dyspnée, voire une syncope. Il raccourcit par ailleurs l'espérance de vie de plusieurs années.

Il n'existe pas de traitement médical. Jusqu'à ces dernières années, l'unique traitement était *le remplacement de la valve aortique (RVA)*, au moyen d'une bioprothèse, grâce à une intervention chirurgicale à cœur ouvert. Intervention d'une relative importance et non dénuée de risque chez les sujets âgés, souvent porteurs de co-morbidités.

À la date du 31 décembre 2009, nous avons recueilli à Rennes une expérience de près de 16 000 opérés de remplacements valvulaires, tous orifices confondus : 12 957 étaient des RVA, 8 150 des RVA isolés (sans geste associé sur une autre valve, les coronaires ou l'aorte ascendante) et *1 347 (16 %) étaient âgés de plus de 79 ans.*

De 2000 à 2009, sur un total de 6 034 RVA opérés, 1 193 étaient âgés de 80 à 96 ans (âge moyen 82,5) et *881 étaient des RVA isolés*, sans chirurgie associée des coronaires ou de l'aorte ascendante. *La mortalité opératoire (par convention celle du premier mois)* a été de *5,9 %* (52 opérés), (elle était de 4,5 % entre 70 et 79 ans et de 2,2 % avant 70 ans).

La survie éloignée, étudiée sur une série plus ancienne de *988 patients*, opérés entre 1978 et 2004, est égale à 81,7 % à deux ans, 58,9 % à cinq ans, 22,9 % à dix ans. Elle rejoint la survie de la population française normale, appariée par âge et par sexe. Il faut y ajouter l'amélioration en général remarquable de l'état fonctionnel, 97 % des patients se situant aux stades I et II de la classification NYHA et ayant une existence normale.

Le RVA chirurgical demeure le traitement de référence du RA (HAS), pour deux raisons. D'une part, l'expérience et les progrès ont permis d'en diminuer régulièrement le risque opératoire. D'autre part, de longues années de recul lui ont permis de faire ses preuves et ont validé la très bonne qualité des résultats tardifs. C'est par comparaison avec les résultats de la chirurgie, que se fera dans les prochaines années, l'évaluation du remplacement valvulaire aortique par cathétérisme.

Je passe la parole à Alain Cribier.

Yves Logeais

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 659-661, séance du 27 mars 2012

COMMUNICATION

Implantation par cathétérisme cardiaque de la valve aortique dans le rétrécissement aortique dégénératif

MOTS-CLÉS : PROCÉDURES DE CHIRURGIE CARDIAQUE. CATHÉTÉRISME. VALVE AORTIQUE

Catheter-assisted implantation of aortic valves in degenerative aortic stenosis

KEY-WORDS (Index medicus) : CARDIAC SURGICAL PROCEDURES. CATHETERIZATION. AORTIC VALVE

L'auteur déclare recevoir des honoraires en tant que consultant pour la compagnie Edwards Lifesciences

Alain CRIBIER *

RÉSUMÉ

Si le remplacement valvulaire aortique reste incontestablement aujourd'hui pour une majorité de patients le '' gold standard '' pour le traitement de cette maladie redoutable en raison d'excellents résultats sur le court et long terme, l'implantation valvulaire par cathétérisme cardiaque est une grande source d'espoir pour des milliers de patients laissés jusqu'alors sans traitement.

SUMMARY

While aortic valve replacement gives excellent short-term and long-term results and is now the '' gold standard '' treatment for the vast majority of patients with degenerative aortic stenosis, implantation by cardiac catheterization represents a source of hope for thousands of patients who previously had no effective treatment option.

* Cardiologie — Hôpital Charles Nicolle, 1 rue de Germont — 76038 Rouen cedex CHU Rouen ; e-mail : alain.cribier@chu-rouen.fr

Tirés à part : Professeur Alain CRIBIER, même adresse
Article reçu et accepté le 26 mars 2012

Dans quelques jours, le 13 mai aura lieu au CHU de Rouen la célébration du dixième anniversaire d'une première mondiale qui semble avoir marqué un tournant dans l'histoire de la cardiologie, le remplacement de la valve aortique sans chirurgie cardiaque, en utilisant une simple technique de cathétérisme.

Cette technique, dont le concept a été pendant des années considéré comme strictement impossible, permet d'éviter la chirurgie thoracique lourde aux patients âgés, fragiles, atteints d'une maladie particulièrement fréquente et redoutable, le rétrécissement aortique calcifié. Ces patients étaient pour la plupart laissés sans aucun traitement efficace jusqu'à l'essor de cette technologie, avec une mortalité atteignant 80 % à deux ans. Aujourd'hui, dans la majorité des cas, un remplacement valvulaire peut être réalisé par voie percutanée, sous anesthésie locale, en passant par l'artère fémorale ponctionnée au pli de l'aine. Les patients peuvent sortir au troisième jour et rentrer chez eux, sans recours à la rééducation fonctionnelle. L'intérêt est énorme, tant sur les plans cliniques que psychologiques. Si l'artère fémorale n'est pas accessible, une technique « mini-invasive » chirurgicale a été développée qui permet d'implanter cette même prothèse valvulaire, valve sans ouverture du sternum et à cœur battant (voie trans-apicale).

Dix ans après le premier cas cette technique a été appliquée à plus de 50 000 patients à travers le monde, dans cinq cents centres en Europe (trente trois centres en France) à l'aide de deux modèles de valve, celle que nous avons développée avec la société Edwards Lifesciences et une valve concurrente (Medtronic Corevalve).

Le marquage CE a été obtenu en 2007, le remboursement par la Sécurité Sociale en France en 2010. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration a tout récemment validé cette technique pour la valve d'Edwards uniquement, ce qui peut être considéré comme un grand succès et un sujet de fierté pour une technique conçue an France, au CHU de Rouen. Plus de quatre cents centres d'implantation vont être ouverts dans l'année aux États-Unis.

Il a fallu plus de quinze ans de recherche pour aboutir au premier cas mondial. Le concept est né au CHU de Rouen, lié aux résultats insuffisants de la simple « dilatation valvulaire aortique par ballonnet », une technique développée aussi par notre équipe et qui a donné lieu à une première mondiale en 1985. Cette technique été rapidement appliquée à travers le monde jusqu'à ce qu'on s'aperçoive qu'elle était associée à un fort taux de récidive. La seule solution possible était de compléter la dilatation par la mise en place d'une valve artificielle par cathétérisme cardiaque à l'aide d'un stent (grillage métallique) contenant une valve artificielle.

En 1993, la validation du concept de stent intra-valvulaire aortique dans cette maladie a été réalisée en post-mortem sur des modèles de rétrécissement aortique calcifié. Pendant cinq ans, la recherche d'un financement français ou étranger a échoué compte tenu de l'opposition unanime des experts *(« le projet le plus stupide jamais proposé…* »). Une start-up a été crée en 1999 aux USA, et les premiers prototypes conçus en Israël en 2000. L'évaluation expérimentale a été menée par notre équipe à Paris, à l'Institut Montsouris avant la première implantation chez

l'homme en Avril 2002. Après ce premier cas historique qui a soulevé beaucoup d'étonnement et un immense enthousiasme dans la communauté médicale, une première série de 40 patients a pu être menée à Rouen en situation compassionnelle, aboutissant à l'acquisition de notre start-up par la compagnie américaine Edwards Lifesciences en 2004.

Les progrès ont été ensuite très rapides avec l'amélioration de la technique et du matériel. Des centaines de patients ont été inclus dans des études internationales de faisabilité jusqu'au marquage CE en 2007. Les études post-marketing ont pu alors débuter, avec une amélioration constante des résultats et de multiples avancées technologiques. Aux Etats Unis, une grande étude randomisée contre la chirurgie cardiaque ou traitement médical chez des patients à hauts risques opératoires ou contre-indiqués pour l'opération a été menée avec la valve Edwards en 2008 (Etude PARTNER) dont les résultats publiés récemment (fin 2010 et 2011), ont abouti à la validation de la FDA pour les patients non opérables. Une extension de cette validation pour les patients opérables à hauts risques est en attente.

Les résultats du registre français portant sur plus de 3 500 patients, et qui constitue le plus grand registre mondial sur cette technique, vont être publiés en Mai ou Juin 2012 dans le prestigieux journal " *The New England Journal of Medicine* ", ce qui est un sujet de fierté pour l'ensemble des cardiologues et chirurgiens cardiaques français.

Ceci n'est pas la fin de l'histoire. D'autres indications sont en évaluation et déjà très avancés (valve pulmonaire, traitement des bioprothèses chirurgicales dégénérées) et d'autres modèles de valves apparaissent sur le marché au sein d'une quinzaine de projets dans le monde. Une extension des indications aux sujets plus jeunes et moins gravement malades est à prévoir dans les cinq ans après d'autres études contrôlées.

Plus de deux cents équipes françaises et étrangères (1 200 médecins) ont suivi à Rouen l'entraînement du Centre de Formation Européen à cette technique, ouvert en 2008 à l'université de médecine, et plus de cent cinquante centres ont été supervisés sur place par moi-même à l'occasion des premiers cas.

La reconnaissance des équipes vis-à-vis d'une technique qui est considérée par tous comme une révolution thérapeutique comparable à celle crée par l'angioplastie coronaire, est réellement remarquable. La nécessité de travailler la main dans la main au sein d'équipes soudées multidisciplinaires tant pour la sélection des patients que pour la réalisation des gestes est un des autres aspects positifs associés à cette technologie.

L'impossibilité de financement d'un projet de cette envergure en France ont imposé une fois de plus le recours aux fonds privés américains, seule solution possible. Bien entendu, les brevets obtenus ont été conservés par la compagnie américaine. C'est une perte sèche pour l'initiateur du projet, le CHU de Rouen, et la France. Plusieurs développements industriels complémentaires ont été en outre associés à cette technologie, notamment dans le domaine de l'imagerie et de la technologie médicale que l'on aurait souhaité voir se développer en France.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 663-684, séance du 27 mars 2012

COMMUNICATION

Traitement des anévrismes de la crosse aortique : pour un nouveau modèle « translationnel » entre médecine et technologie

Mots-clés : Syndrome de la crosse aortique. Anévrysme. Dissection. Procédures de chirurgie cardiaque. Procédures endovasculaires. Technologie

Treatment of aneurismal lesions of the aortic arch : towards a new model of collaboration between physicians and technologists

Key-words (Index medicus) : Aortic arch syndromes. Aneurysm. Dissection. Cardiac surgical procedures. Endovascular procedures. Technology

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Fabien KOSKAS *, Yannick GEORG, Julien GAUDRIC, Chika CHO, Laurent CHICHE

RÉSUMÉ

Les lésions anévrysmales ou disséquantes de la crosse aortique sont longtemps restées incurables, exposant le malade à la rupture fatale. Ce segment aortique concentre en effet la plupart des difficultés que l'on peut rencontrer dans une reconstruction artérielle. L'abord exige une ou plusieurs incisions invasives du thorax dans les solutions chirurgicales ouvertes et une navigation complexe et emboligène dans les solutions endovasculaires. La proximité du cœur ne permet l'exclusion qu'au prix de l'arrêt cardiaque ou circulatoire ou d'un détournement par pontage alors que l'interruption des troncs supra aortiques tributaires peut rapidement provoquer des complications ischémiques du névraxe. La géométrie et la dynamique du segment aortique exposent le matériel utilisé à des contraintes qui mettent le matériel de synthèse à rude épreuve à long terme. C'est pourquoi le traitement a enrôlé des

* Chirurgie vasculaire, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47 bld de l'Hôpital — 75651 Paris cedex 20 ; e-mail : fabien.koskas@psl.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Fabien Koskas, même adresse
Article reçu le 11 mars 2012, accepté le 26 mars 2012

technologies d'une grande diversité pour parvenir à réduire progressivement le nombre de malades exclus : la protection hémodynamique par la CEC ou les pontages extra-anatomiques, les techniques de protection tissulaire, en particulier par le froid, et les techniques endovasculaires. Malgré ces apports, les progrès restent trop lents en raison du modèle médico-économique qui reste à trouver, pour une pathologie qui sans être exceptionnelle n'est pas des plus fréquentes. Nous avons traité, de 2000 à 2011, 84 lésions anévrysmales de la crosse aortique impliquant les trois troncs supra aortiques, 53 en chirurgie ouverte et 31 à l'aide d'une endoprothèse selon une estimation du risque opératoire. Même si aucun des malades traités n'a rompu son anévrysme durant un suivi moyen de 39 mois, la mortalité postopératoire fut respectivement de 7 (13,2 %) et 5 (16,1 %), laissant une marge de progrès. Ces pathologies fournissent donc un excellent modèle pour une collaboration renouvelée entre sciences technologiques et sciences médicales.

SUMMARY

Until quite recently, aneurismal or dissecting lesions of the aortic arch were untreatable, leaving patients exposed to a risk of fatal rupture. Indeed, aortic arch surgery concentrates most of the difficulties encountered during arterial repair. Access to the lesion takes one or more invasive thoracic incisions during open repair, or complex and embologenic navigation during endovascular repair. The proximity of the heart means that the affected segment can only be isolated by means of cardiac or circulatory arrest, or bypass, while flow interruption through the supra-aortic trunks carries a risk of cerebral ischemia within a matter of minutes. In addition, the geometry and dynamics of the aortic arch subject synthetic devices to major stresses both during and after repair. Various technologies have been harnessed in an attempt to increase the proportion of patients amenable to therapy, such as hemodynamic protection by cardiopulmonary or extra-anatomic bypass, tissue preservation technologies, and endovascular approaches. Progress remains slow, however, owing to the lack of a suitable medico-economic model for this relatively infrequent disorder. These lesions therefore represent an excellent model for developing new collaborative approaches between medical and technological research.

INTRODUCTION

Il y a encore peu, les anévrysmes de la crosse aortique étaient totalement inaccessibles à la thérapeutique. Pourtant, et en fonction de leur diamètre maximal, ces lésions exposent à un risque de rupture fatale, de dissection antérograde ou rétrograde et de complications thrombo-emboliques sévères du névraxe ou des viscères sévères. Voyons comment l'intégration des technologies ambiantes a permis de réduire la proportion d'incurables. L'intégration mutuelle de la médecine et des technologies en un nouveau modèle « translationnel »devrait rendre nulle cette proportion. Nous traiterons ici des lésions intéressant la totalité de la crosse aortique, c'est-à-dire l'origine de tous les troncs supra aortiques.

La hauteur du défi

Hémodynamique

Ce traitement constitue un défi pour plusieurs raisons. Très proximale dans son trajet, la crosse se situe en amont de l'émergence de toutes les branches tributaires de l'aorte, à l'exception notable des artères coronaires. Son interruption provoque une telle élévation de la post-charge cardiaque que l'arrêt est constant et une ischémie de territoires passibles d'une mort irréversible en quelques instants comme le névraxe.

Accessibilité

L'accessibilité de la structure est également limitée. Si le tiers antérieur de la crosse aortique en est d'accès chirurgical assez simple par la sternotomie et ses variantes et le tiers postérieur par la thoracotomie gauche, le tiers moyen exige un travail qui n'est simple et bien toléré que par une sélection des malades. Chacune de ces voies d'abord coûte une morbidité non négligeable. Que dire de leur association synchrone ou non... L'accès thoracoscopique reste à ce jour limité à quelques gestes limités ou diagnostiques. L'accès endovasculaire a fait naître beaucoup d'espoirs mais reste difficile. Par voie fémorale, il faut traverser artères iliaques, aorte abdominale et thoracique et négocier des courbures, ce qui génère un potentiel traumatique et embolique non négligeable. Les autres voies à partir des membres supérieurs, voire par accès carotidiens, posent aussi problème.

Contraintes anatomiques, géométriques et mécaniques

Structure bien plus complexe qu'il n'y paraît, la crosse impose à tous ses matériels de substitution les contraintes d'une triple courbure, de variétés ou d'anomalies de distribution défiant la standardisation. Surtout, il s'agit d'un segment exposé à des contraintes constantes entre un tiers antérieur qui partage la mobilité du cœur et un tiers distal qui a une fixité relative au rachis dorsal. Les cycles systoliques et respiratoires font subir de ce fait à tous les matériels substitutifs une redoutable épreuve de fatigue mécanique.

Un inventaire succinct des technologies enrôlées

Protection hémodynamique

L'avènement des techniques de circulation extracorporelle (CEC) est sans doute une contribution majeure. Ces techniques permettent d'exclure la crosse tout en assurant la décharge et la protection du cœur et une perfusion d'aval, notamment du névraxe. Surtout, une meilleure utilisation de la cryobiologie offre la possibilité de travailler un champ exsangue pendant plusieurs dizaines de minutes sans l'encombrement et le risque du clampage grâce à l'arrêt circulatoire hypothermique. A l'arrêt total ont succédé les techniques de perfusion cérébrale froide rétrograde puis maintenant antérograde. Toutes ces techniques restent assez lourdes et inaccessibles

aux malades les plus fragiles sur le plan cardiorespiratoire mais les techniques de perfusion prouvent de plus en plus leur aptitude à la simplification, la miniaturisation et à l'automatisation comme en témoigne leur utilisation dans le support cardiocirculatoire ou ECMO.

À côté de cette mise à contribution des techniques de CEC, il faut mentionner la possibilité de dérouter la perfusion des troncs supra aortiques à l'aide de pontages extra-anatomiques typiquement à partir de l'aorte ascendante voire à partir de sources plus anecdotiques mais moins invasives comme l'aorte abdominale ou un axe iliofémoral. Combinés aux endoprothèses tubulaires, ces pontages extra-anatomiques permettent actuellement en routine un traitement de moindre invasivité dans le cadre de cette chirurgie « hybride ».

Les technologies endovasculaires

Les techniques de navigation endovasculaire et l'invention du stent constituent incontestablement l'avancée la plus contributive des deux dernières décennies. Ces techniques de navigation endovasculaire restent délicates car tributaires de systèmes de repérage per-opératoires radioscopiques et donc foncièrement bidimensionnelles. Néanmoins, l'apport de l'imagerie préopératoire, elle de plus en plus foncièrement tridimensionnelle, constitue un progrès considérable. La maturité de nombreuses briques technologiques permet d'espérer dans un avenir proche une imagerie per-opératoire réellement tridimensionnelle. L'appoint de systèmes de navigation utilisant les ultrasons, l'optique en milieu diffusant ou électromagnétique commence à connaître des développements expérimentaux. Par ailleurs, cette navigation ne fait encore appel qu'à des techniques éprouvées de cathétérisme conventionnel. Celles-ci s'avèrent suffisantes pour les gestes simples comme le positionnement et le déploiement d'une endoprothèse simple. En revanche, l'apport de techniques de télémanipulation ou de cathétérisme robotisé pourrait devenir décisif pour les implants ramifiés ou complexes.

Les premières endoprothèses n'étaient que la combinaison grossière d'un stent métallique à déformation plastique et d'une membrane de tissu poreux. Leur encombrement exigeait des introducteurs le plus souvent trop volumineux pour transiter par voie fémorale. Le dimensionnement essentiellement cylindrique de ces implants ne leur permettait pas d'emprunter les subtiles courbures de la crosse et encore moins d'en absorber les contraintes redoutables. En moins d'une décennie et malgré la sévérité des contraintes réglementaires, les endoprothèses actuelles permettent de répondre à ces défis car elles exploitent des modèles métalliques supra-élastiques à mémoire de forme thermique, des membranes plus fines tout en étant plus résistantes et des systèmes ancillaires qui sont des chefs d'œuvre de micromécanique.

La forme des implants a également évolué du cylindre, peu adapté à la géométrie de la crosse au tronc de cône standardisé, même si le mode de construction sur mesure prouve de plus en plus sa durabilité.

Surtout, des méthodes utilisant de façon combinée et complexe des implants simples (cheminées et périscopes) ou des implants complexes ramifiés permettent des reconstructions entièrement endovasculaires ou, au moins sans abord thoracique.

Capteurs et électronique ancillaire

S'il est un domaine de la technologie qui pénètre tous les secteurs de l'activité, c'est bien celui de l'électronique. Pourtant, sa contribution dans le domaine de la crosse aortique est resté quasi inexistant. Tout au plus, quelques applications utilisant des systèmes micro-télémétriques embarqués sur des endoprothèses et permettant de monitorer leur efficacité à court ou long terme ont été développées sur des modèles expérimentaux. Il y a pourtant un champ très étendu d'applications électroniques embarquées potentiellement très prometteuses.

GÉNÉRALITÉS

Les étiologies principales de ces lésions sont représentées en premier lieu par l'athérome et concernent le plus souvent des sujets âgés de plus de 70 ans. Les anévrismes disséquants représentent la seconde étiologie en terme de fréquence, et correspondent au passage à la chronicité de dissections aiguës de type I de de Bakey en aval de la restauration de l'aorte ascendante ou de type III rétrograde. Les causes dystrophiques touchent essentiellement l'aorte ascendante et peuvent par extension concerner l'aorte horizontale. Les anévrismes infectieux (notamment syphilitiques) sont devenus exceptionnels.

Les anévrismes peuvent toucher différents segments de la crosse aortique. Cette dernière est communément séparée en crosse antérieure, horizontale et postérieure. (Figure 1).

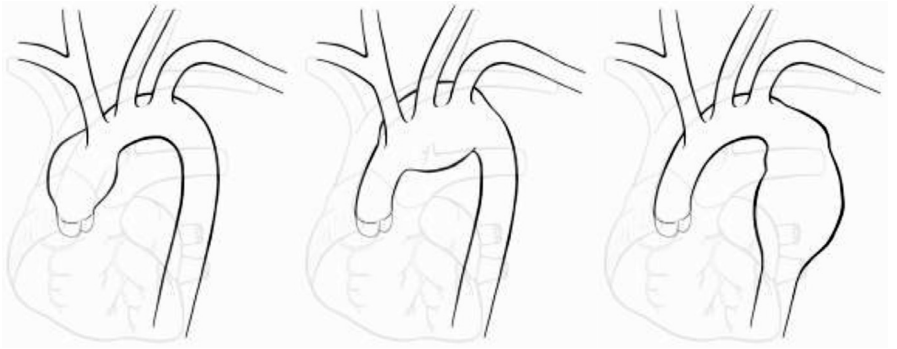


Fig. 1. — segmentation des anévrismes de la crosse aortique (de gauche à droite : crosse antérieure, horizontale et postérieure)

Chirurgie ouverte

Voies d'abord

La sternotomie est la voie d'abord de choix, car elle est simple et peu traumatisante et offre une excellente exposition pour les anévrismes de la crosse antérieure et horizontale. Elle permet de réaliser un remplacement de la crosse par voie endo-anévrismale. Le contrôle distal n'est pas nécessaire si l'on confectionne l'anastomose distale en arrêt circulatoire de l'hémicorps inférieur. L'incision est aisément prolongée en cervicotomie pour faciliter le contrôle des troncs supra-aortiques. Les anévrismes de la crosse postérieure (débutant au-delà de l'artère carotide gauche) et se prolongeant au-delà de l'isthme seront préférentiellement abordés par des thoracotomies postéro-latérales gauches. En cas d'anévrismes étendus de part et d'autre de l'aorte horizontale, des doubles thoracotomies (symétriques ou asymétriques) ou des thoracotomies élargies au sternum peuvent être employées, au prix d'un délabrement pariétal important.

CEC

La canule veineuse est habituellement une canule auriculo-cave introduite par voie auriculaire droite en cas de sternotomie. Sinon, elle peut être insérée par voie fémorale. Les sites de canulation artérielle sont variables et fonction de la technique utilisée, et des habitudes du chirurgien. La canulation de l'artère fémorale permet d'initier la circulation extracorporelle. Elle peut être suffisante en cas de chirurgie réalisée en arrêt circulatoire avec hypothermie profonde. La canulation axillaire droite et la canulation du tronc artériel brachiocéphalique peuvent être utilisées de manière isolée, ou le plus souvent en dérivation avec une canulation fémorale. Cette méthode permet d'assurer une protection cérébrale par perfusion antérograde lors de l'arrêt circulatoire de l'hémicorps inférieur. La canule peut être introduite de manière directe ou par l'intermédiaire d'un segment prothétique préalablement anastomosé à l'axe artériel en question. Une canule supplémentaire peut également être introduite dans l'artère carotide gauche afin d'assurer une perfusion sélective antérograde.

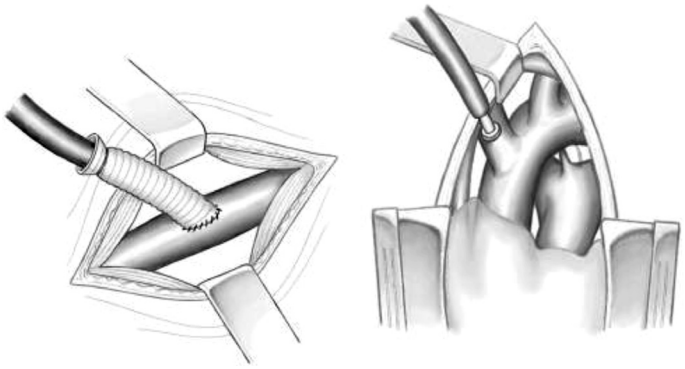


Fig. 2. — Canulation indirecte de l'artère axillaire (image de gauche) et canulation directe du TABC (image de droite)

Substituts vasculaires utilisés

Il s'agit presque exclusivement de prothèses en polyester tissées ou tricotées. Elles sont selon les distributeurs imperméabilisées par un enduit de collagène, de gélatine ou d'albumine. Les prothèses peuvent être tubulaires ou comporter des branches pour les troncs supra-aortiques, mais également pour la perfusion antérograde de l'aorte, une fois l'anastomose distale réalisée (Figure 3). Il existe également des modèles dédiés à la technique de la trompe d'éléphant. Ces prothèses sont équipées d'une jupe au niveau de leur tiers moyen pour faciliter l'anastomose distale du premier temps. La partie distale peut être équipée de marqueurs radio-opaques pour faciliter le second temps en cas de procédures endovasculaires.

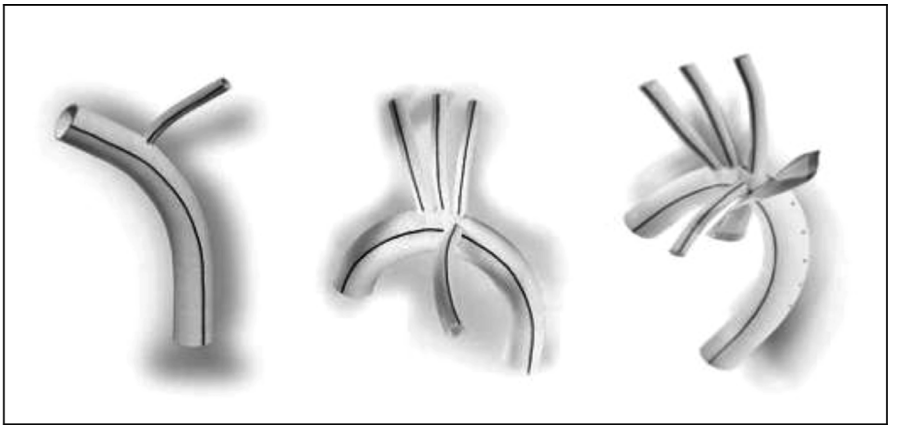


Fig. 3. — Exemples de prothèses disponibles sur le marché (ici la gamme Vascutek-Terumo)

Remplacement complet de la crosse horizontale

Dans les lésions pour lesquelles l'anastomose distale porte sur l'isthme aortique, les modalités sont encore plus variées. L'anastomose distale peut être réalisée par voie endoanévrismale. Il s'agit de la méthode la plus aisée, mais elle fait courir le risque que les sutures ne prennent pas la totalité de la paroi aortique. La plupart préfèrent sectionner complètement l'aorte pour confectionner l'anastomose distale. Il faut alors prendre garde à ne pas léser le vague et le récurrent gauches. De toute façon, la technique de cette anastomose distale doit être parfaite, car les retouches en sont difficiles une fois le montage en place. Quand l'anévrisme s'étend vers l'aorte thoracique descendante, l'anastomose distale est faite selon Borst, en utilisant le procédé de la trompe d'éléphant. Celui-ci utilise un tube prothétique invaginé sur lui-même sur quelques centimètres qui est introduit dans l'aorte descendante. L'anastomose est faite entre la section aortique distale et le pli d'invagination de la prothèse. Une fois l'anastomose achevée, la couche interne de la prothèse est tirée de

l'aorte distale. Ce procédé n'étant pas toujours facile à mettre en œuvre, la plupart utilisent plutôt des prothèses spécialement conçues et munies d'une jupe ou collerette facilitant cette anastomose (Figure 3).

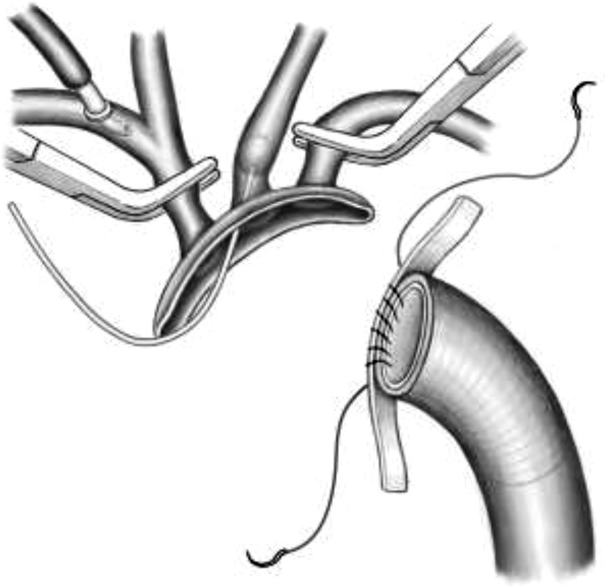


Fig. 4. — Technique de la trompe d'éléphant utilisant la méthode initiale de Borst selon laquelle l'anastomose avec l'isthme aortique est faite avec un repli circonférentiel de la prothèse. Le feuillet externe est ensuite laissé en trompe d'éléphant dans l'aorte descendante alors que le feuillet interne est récupéré en amont pour l'anastomose avec le dôme aortique et l'aorte ascendante. La plupart des équipes ont abandonné cette méthode dont la mise en œuvre est délicate avec des tissus fragiles et dilatés et lui préfèrent celle qui emploie la jupe de prothèses spéciales comme la dernière de la Figure 3.

La réimplantation des troncs supra-aortiques peut être unique à l'aide d'une collerette de tissu aortique, ou séparée, avec tous les intermédiaires en fonction de la distance entre les ostia et la qualité du tissu aortique intermédiaire. Une réimplantation unique ne se conçoit que pour des ostia rapprochés et séparés par du tissu aortique sain. La collerette doit être la plus étroite possible de manière à éliminer le maximum de tissu artériel pathologique. Cette collerette est anastomosée à une prothétotomie de forme et de surface équivalente au sommet du montage (Figure 5).

La réimplantation séparée a de plus en plus d'adeptes malgré sa complexité apparente car elle est en réalité plus sure et grandement simplifiée par la disponibilité de prothèses équipées de branches collatérales. Seules les anastomoses distales restent à faire, termino-terminales, en général de la sous-clavière gauche au TABC en passant par la carotide primitive gauche (Figure 6).

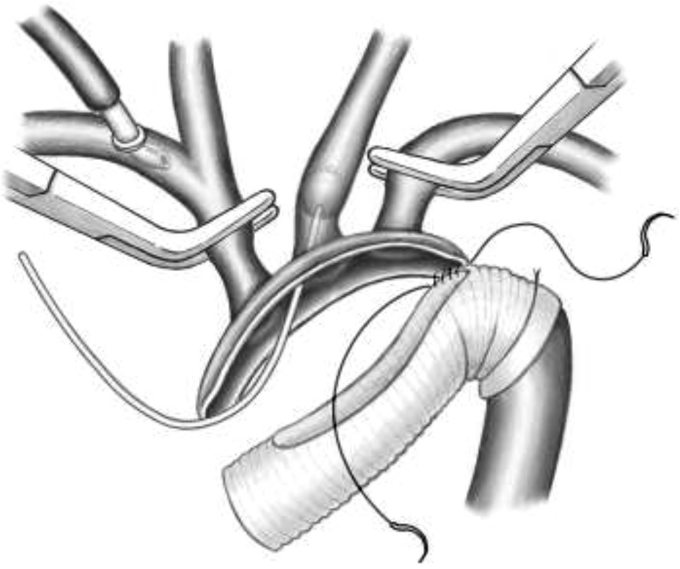


Fig. 5. — Anastomose en collerette commune de tous les troncs supra aortiques. Cette technique a l'avantage de sa simplicité mais cette simplicité n'est qu'apparente quand le tissu aortique est pathologique, laissant alors trop de matériel pathologique en charge, source de défauts techniques à court ou long terme.

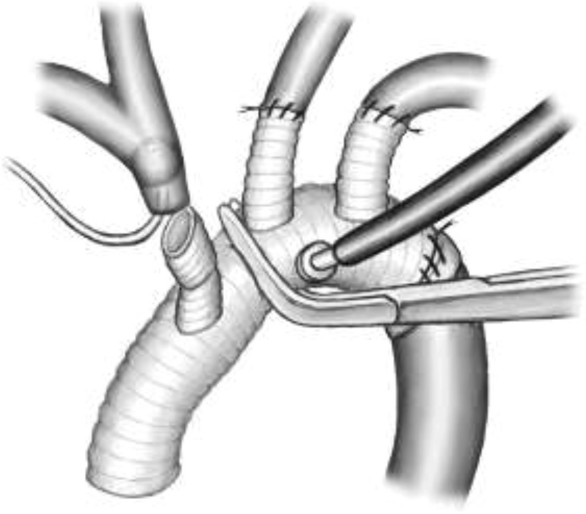


Fig. 6. — Réimplantation séparée des troncs supra aortiques. Cette technique devient plus souvent employée que celle de la Figure 5 car elle permet de ne laisser en place que des tissus sains. La disponibilité commerciale de prothèses multibranches en facilite beaucoup l'execution.

L'anastomose proximale sur l'aorte ascendante se situe à un niveau variable en fonction de l'étendue des lésions. Il faut donner une tension suffisante à la prothèse de façon à éviter une plicature après déclampage. Certains chirurgiens utilisent deux segments prothétiques anastomosés l'un à l'autre pour obtenir une courbure harmonieuse.

Approches hybrides

Ces approches combinent endovasculaire et chirurgie extra-anatomique pour réduire l'invasivité du geste.

Évaluation préopératoire

L'évaluation morphologique est de première importance. Pour être efficace, une endoprothèse doit s'appliquer à un collet proximal sans thrombus, peu calcifié, de plus de 15 mm de long et de moins de 44 mm de diamètre. La courbure de la crosse aortique doit permettre le passage de l'introducteur et la mécanique du déploiement. Les axes aorto-iliaques doivent laisser passer l'introducteur qui est en général de gros diamètre (18 à 26 Fr.)

Ishimaru [2] (Figure 7) a proposé une segmentation en zone de la crosse aortique en fonction du nombre de troncs supra-aortiques à couvrir. Notre sujet se limite aux lésions de la zone « 0 » qui nécessitent une couverture de tous les ostia de troncs supra aortiques.

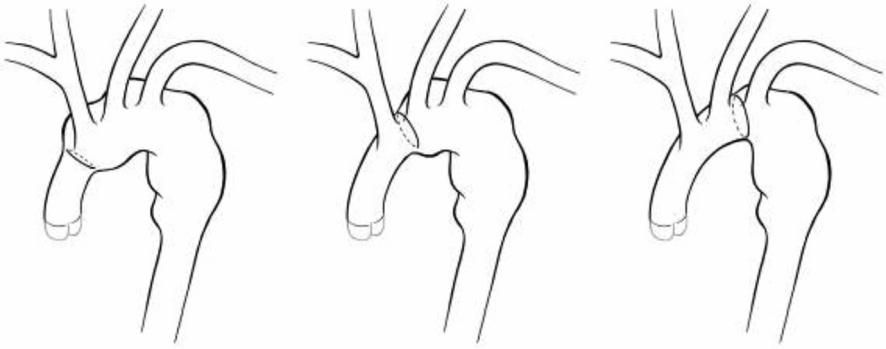


Fig. 7. — Classification d'Ishimaru. Notre sujet se limite à la zone « 0 » figurant à gauche.

Conditionnement du malade

Le patient est installé en décubitus dorsal sur une table radio-transparente. La pression artérielle est monitorée par un cathéter radial droit, associé à une ligne fémorale si un débranchement complet est réalisé. Il faut également éviter de placer

une voie veineuse centrale par la gauche, car la section du tronc veineux innominé peut être nécessaire en cas de débranchement complet.

Débranchement total (Zone 0) (Figure 8)

La voie d'abord est une sternotomie éventuellement complétée par une cervicotomie pré sterno-cléido-mastoïdienne. Le tronc veineux innominé contrôlé sur lac. Le péricarde est ouvert pour exposer l'aorte ascendante. Le TABC est exposé au-dessus du tronc veineux innominé. S'il ne peut être préservé, ce tronc veineux est sectionné entre ligatures. Le contrôle de la bifurcation du TABC est facilité par la section du muscle omo-hyodïdien. L'artère carotide primitive gauche (ACPG) est contrôlée en prenant garde à ne pas léser le nerf vague gauche. C'est le contrôle de l'artère sous-clavière gauche qui est le moins facile et justifie souvent la cervicotomie complémentaire. La prothèse utilisée peut être bifurquée ou en Y asymétrique associant un gros tube pour le TABC et un plus étroit pour l'ACPG. L'avantage de ce dernier montage est de réduire la taille de l'anastomose proximale sur l'aorte ascendante, et de pouvoir adapter les diamètres des tubes prothétiques au TABC et l'ACPG. La confection d'un greffon à trois branches est une option également envisageable dans ce type de reconstruction, même s'il est plus souvent aisé de réimplanter l'ASCG dans l'ACPG.

L'anastomose proximale est faite durant un clampage latéral de l'aorte ascendante en hypotension contrôlée. Il peut être utile de matérialiser cette anastomose proximale à l'aide de clips radio-opaques pour faciliter le positionnement endovasculaire et éviter sa couverture par l'endoprothèse. La prothèse est tunnellisée derrière le tronc veineux innominé, puis les anastomoses distales sont réalisées à la terminaison du TABC, à l'ACPG puis à l'ASCG. Les modalités possibles sont variées mais toutes ces anastomoses distales doivent être terminales ou terminalisées. La fermeture des moignons proximaux des troncs est potentiellement dangereuse car ceux-ci sont pressurisés tant que l'endoprothèse n'est pas déployée. Il faut donc éviter une ligature trop proximale initialement, quitte à appliquer une suture appuyée sur feutre plus proximale une fois l'endoprothèse déployée pour réduire le cul de sac. Ceci est particulièrement vrai pour l'ASCG. La question de la revascularisation de cette dernière a fait débat. Sa revascularisation est vitale si la mammaire interne gauche ponte une coronaire et vivement recommandée si la vertébrale gauche est fonctionnellement unique. Dans les autres cas, les risques théoriques liés à sa couverture sont une ischémie du cerveau postérieur, de la moelle haute, du membre supérieur ou une endofuite de type II. Certaines équipes réalisent un cerclage du collet proximal sur l'aorte ascendante[3] afin de réduire le risque d'endofuite de type 1.

Déploiement de l'endoprothèse

Dans la majorité des cas, il est fait durant la même session opératoire que le débranchement. De l'abord mini-invasif de la fémorale commune au triangle de Scarpa à celui rétro-péritonéal de l'aorte sous rénale en passant par l'abord iliaque para-rectal rétro-péritonéal, le choix est fait en fonction du calibre de l'introducteur

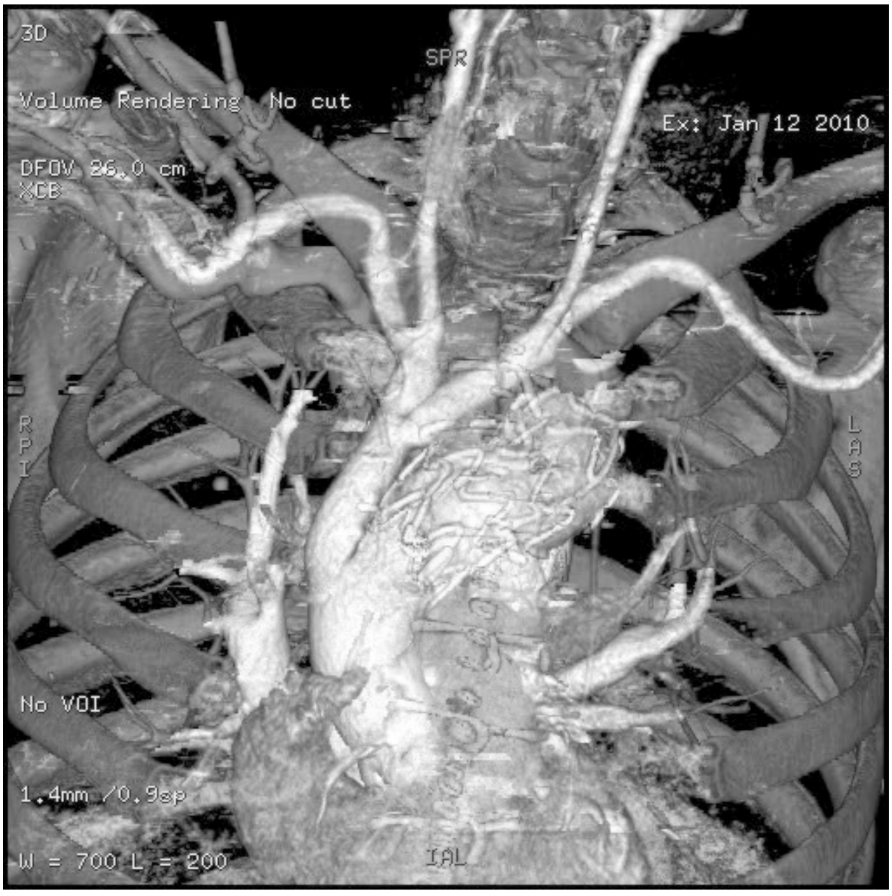


FIG. 8. — Débranchement en zone 0. Cette reconstruction volumique de tomodensitométrie de contrôle montre un pontage séquentiel revascularisant le TABC, la carotide primitive gauche et la sous-clavière gauche à partir de l'aorte ascendante alors que l'anévrysme de la crosse aortique est exclus par une endoprothèse

et de son trajet. Même avec les progrès substantiels de l'ancillaire, des artères sténosées, calcifiées, de petit diamètre ou tortueuses peuvent en effet constituer des critères tactiques de choix de l'accès. Un introducteur permet de pousser un guide rigide jusque dans l'aorte ascendante, en utilisant bien sûr la procédure de l'échange coaxial avec un guide souple. L'endoprothèse est acheminée sous contrôle scopique jusque dans la crosse aortique.L'endoprothèse est ensuite déployée sous hypotension contrôlée (< 80 mm Hg), stimulation rapide ou en asystolie pharmacologique afin d'éviter une poussée systolique de l'endoprothèse. Une aortographie termine la procédure et en contrôle le montage. Le modelage de l'endoprothèse par un ballon à basse pression est systématique pour certains ou en cas d'expansion incomplète ou d'endofuite de type I pour d'autres. Si les premières endoprothèses étaient facile-

ment exposées à un risque de malposition proximale du fait d'un mode de déploiement en « ressort », les progrès dans la micro-mécanique du système ancillaire permettent maintenant un déploiement plus précis en douceur.

Approches exclusivement endovasculaires

Technique de la cheminée (Figure 9)

La technique de la double cheminée utilise un stent ou une endoprothèse couverte pour garantir la perméabilité d'un chenal entre le collet proximal de l'anévrysme et l'extrémité proximale de l'endoprothèse pour alimenter un tronc supra aortique. Cette technique, initialement décrite comme technique de sauvetage en cas de couverture accidentelle du TABC ou de l'ACPG par l'endoprothèse est de plus en plus volontiers comme alternative aux approches hybrides [5]. Son inconvénient principal est le risque d'endofuite de type I entre les deux conduits. Les avantages en sont la simplicité et la disponibilité du matériel. Cependant, l'avantage est que la technique n'utilise que des implants simples et faciles à déployer. Il se pourrait que le développement de gels à polymérisation contrôlée et qui seraient utilisés pour faire l'étanchéité entre les deux implants fassent le succès de cette méthode. La variante distale de cette technique est connue sous le nom de « périscope ».

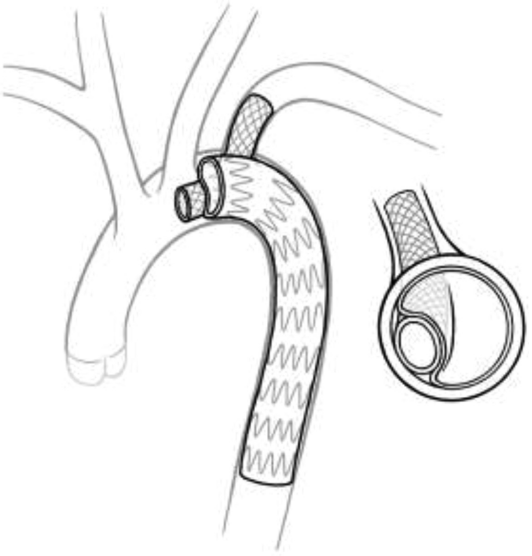


Fig. 9. — Technique de la « cheminée ». Le principe de la technique est montré ici pour des lésions de la crosse distale pour plus de simplicité. La technique a pour elle sa simplicité relative. L'encart montre toutefois que les conflits mécaniques entre les deux implants et le risque d'endofuite entre ces implants font que cette technique ne peut servir pour l'instant que pour rescaper une couverture accidentelle d'un tronc supra aortique. Pourtant, des efforts technologiques d'adaptation des implants et du matériel d'embolisation comme les colles structurelles pouraient rendre la technique plus efficace.

Fenestration in situ (Figure 10)

Dans cette technique, l'endoprothèse aortique est perforée à l'aide de guides pointus, de cutting-balloons et de stents couverts pour permettre la perfusion des troncs supra aortiques [6]. Comme cette perforation peut être chronophage, certains utilisent la protection d'un shunt fémoro-carotidien. L'étanchéité entre les composants et la détérioration de l'endoprothèse principale peuvent également poser problème.

Fig. 10. — Fenestration *in situ* d'après Sonesson 6

Endoprothèses fenêtrées et branchées (Figue 11)

L'utilisation d'endoprothèses fenêtrées et branchées dans l'arche aortique est encore peu répandue hormis chez certaines équipes japonaises [7, 8]. Elle parait peu reproductible du fait de sa complexité. Le risque embolique et la durée du cathétérisme restent rédhibitoires pour la plupart. Pourtant, le foisonnement de brevets et de projets industriels plus ou moins aboutis dans ce domaine témoigne d'une recherche intensive. Les limites de ce développement souhaitable proviennent de celles du modèle médico-économique de cette recherche.

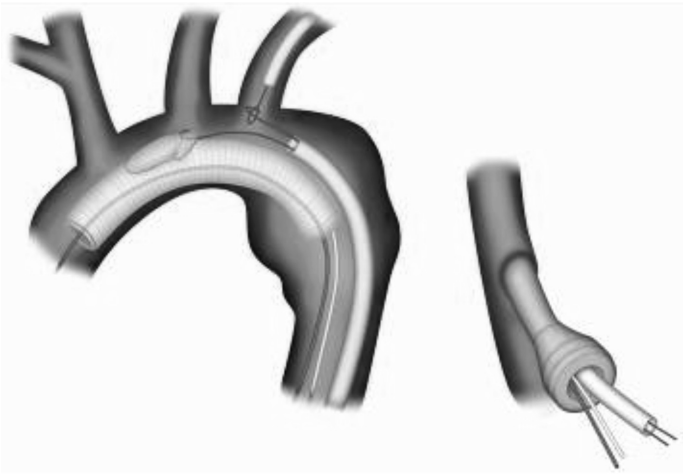


Fig. 11. — Endoprothèses branchées (Inoue7)

Expérience personnelle

Nous avons traité chirurgicalement 84 de ces lésions impliquant l'origine de tous les troncs supra aortiques de 2000 à 2011. Le tableau I suivant donne l'étiologie de ces lésions.

Tableau I. — Étiologie des lésions

Étiologies crosses complètes 2000-2011	N	%
Dégénérative	50	59,5
Disséquante ou ulcéreuse	20	23,8
Infectieuse	6	7,1
Inflammatoire	5	6,0
Traumatique	2	2,4
Congénitale (bronchique)	1	1,2
Total	84	100,0

Chirurgie ouverte

Sur ces 84 cas, 53 (63,1 %) ont été considérés comme aptes à faire l'objet d'une chirurgie ouverte. Le tableau II suivant donne la ou les voies d'abord utilisées.

Tableau II. — Voie d'abord employée

Voie d'abord	N	%
Sternotomie	50	94,3
Sterno-thoracotomie	3	5,7
Total	53	100,0

Le tableau III suivant donne le type de greffon employé.

Tableau III. — Type de greffon employé

Type de greffon	N	%
Multibranche préconfectionnée	31	58,5
Multibranche artisanale	9	17,0
Tube + dôme aortique	7	13,2
Allogreffe	6	11,3
Total	53	100,0

Le tableau IV suivant donne le mode d'anastomose distale.

Tableau IV. — Fixation distale de l'implant aortique. TE : trompe d'éléphant

Fixation distale	N	%
TE fixée dans un second temps	35	66,0
Anastomose directe	14	26,4
TE hybride en un temps	2	3,8
TE fixée par endoprothèse séparée	2	3,8
Total	53	100,0

Le procédé de la trompe d'éléphant (TE) a été utilisé dans 39 cas pour prolonger le montage vers l'aorte thoracique descendante pour une fixation ultérieure dans 35 cas et immédiate dans 4 cas. Dans deux de ces 4 derniers cas, l'extrémité même de la prothèse était armée de stents (TE hybride) qui ont été déployés en antérograde via l'isthme aortique durant la phase d'arrêt circulatoire. Dans les deux autres cas, c'est une endoprothèse séparée introduite par voie fémorale qui a servi à fixer l'extrémité de la trompe d'éléphant.

Le tableau V suivant donne la méthode de protection cérébrale employée.

Tableau V. — Méthode de protection cérébrale employée.

Protection cérébrale	**N**	**%**
TABC	28	52,8
TABC + CPG	10	18,9
Axillaire	8	15,1
Hypothermie profonde	7	13,2
Total	53	100,0

Seuls 7 malades n'ont été protégés que par l'hypothermie profonde à 18° C. Tous les autres ont fait l'objet d'une perfusion froide (25° C) antérograde du TABC, de la carotide primitive gauche (CPG) ou rétrograde de l'artère axillaire.

Le tableau VI suivant donne la cause des sept décès (13,7 %) observés durant la période postopératoire immédiate (un mois ou avant la sortie).

Tableau VI. — Décès péri-opératoires survenus à un mois ou avant la sortie.

Décès péri-opératoires	**N**	**%**
Multiviscéral	2	3,8
Cardiaque	1	1,9
Pulmonaire	2	3,8
Infarctus mésentérique	1	1,9
Nécrose colique	1	1,9
Total des décès	7	13,2
Total	53	100,0

Le tableau VII suivant liste les complications majeures observées durant cette période postopératoire immédiate.

Tableau VII. — Complications postopératoires invalidantes.

Complications invalidantes	**N**	**%**
AVC	1	1,9
Paraplégie	1	1,9

Insuffisance rénale terminale	1	1,9
Colostomie	1	1,9
Amputation de jambe	1	1,9
Total des complications	5	9,4
Total	53	100,0

Par la suite, les survivants ont été revus un mois après la sortie puis tous les ans durant un suivi moyen de 39 mois au cours duquel il n'a été observé aucun décès ou complication majeure en rapport avec le montage chirurgical.

Chirurgie hybride

Les 31 autres malades (36,9 %) ont été jugés trop fragiles pour une chirurgie ouverte et ont été traités par l'association d'une endoprothèse aortique couvrant l'ostium de tous les troncs supra aortiques et une revascularisation de ces derniers avec un pontage extra-anatomique. Le tableau VIII suivant donne la source de ce pontage extra-anatomique :

Tableau VIII. — Source du pontage extra-anatomique des troncs supra aortiques.

Axe donneur	**N**	**%**
Aorte ascendante	25	80,6
Aorte abdominale	3	9,7
Fémorale	3	9,7
Total	31	100,0

L'endoprothèse aortique a été déployée selon les modalités détaillées dans le tableau IX suivant.

Tableau IX. — Modalités du déploiement de l'endoprothèse.

Déploiement de l'endoprothèse	**N**	**%**
Rétrograde synchrone	22	71,0
Rétrograde asynchrone	4	12,9
Antérograde	3	9,7
Décès entre les deux procédures	2	6,5
Total	31	100,0

Dans 26 cas, l'introducteur de l'endoprothèse a été mis en place par voie rétrograde à partir de l'axe ilio-fémoral. Ce déploiement était synchrone de la revascularisation des troncs supra aortiques dans 24 cas et différé dans 4 cas. Sur ces 4 cas, deux sont décédés avant le second temps et deux ont pu faire l'objet du déploiement de l'endoprothèse. Dans trois cas le déploiement de l'endoprothèse fut synchrone mais antérograde, via une branche du pontage destiné aux troncs supra aortiques et anastomosé à l'aorte ascendante.

Le tableau X suivant donne le type de l'endoprothèse employée.

Tableau X. — Type de l'endoprothèse utilisée.

Type d'endoprothèse	**N**	**%**
Sur-mesure	10	32,3
Medtronic	10	32,3
Bolton	7	22,6
Gore	2	6,5
Décès avant la procédure	2	6,5
Total	31	100,0

Les dix premières endoprothèses étaient construites sur mesures dans notre laboratoire, puis les suivantes, des endoprothèses commercialement disponibles sur le marché.

Le tableau XI suivant donne la cause des cinq décès survenus durant la période postopératoire immédiate.

Tableau XI. — Cause des décès péri-opératoires.

Décès péri-opératoires	**N**	**%**
Pas	26	83,9
Cardiaque	2	6,5
Multiviscéral	1	3,2
AVC	1	3,2
Dissection proximale	1	3,2
Total des décès	5	16,1
Total	31	100,0

Le tableau XII suivant donne les complications majeures observées durant cette période.

Tableau XII. — Cause des complications péri-opératoires majeures.

Complications non mortelles	**N**	**%**
Aucune	20	64,5
Collapsus d'un stent	1	3,2
AVC	1	3,2
> 10 jours de VA	9	29,0
Total	31	100,0

La seule complication spécifique du matériel fut le collapsus de l'endoprothèse par facture d'un stent en acier avec une endoprothèse de première génération. Ce collapsus a provoqué un syndrome de coarctation sévère qui dut être déchargé par un pontage extra-anatomique. L'AVC fut un accident ischémique hémisphérique à récupération partielle. Près d'un tiers des malades ont dû à la sternotomie un séjour prolongé en réanimation pour ventilation assistée.

Durant un suivi moyen de 26 mois, deux malades ont présenté à 8 et 22 mois une endofuite de type I qui a exigé la conversion en une procédure ouverte. Ces deux procédures ont été déjà comptabilisées parmi les interventions ouvertes. Une de ces conversions a été couronnée de succès après un séjour prolongé en réanimation pour des complications respiratoires. L'autre s'est soldée par un décès postopératoire de défaillance multi viscérale.

DISCUSSION

Les sujets de satisfaction

Peu de domaines offrent un panorama aussi vaste de développement des techniques et technologies pour la solution d'un problème clinique. En attendant une rupture technologique qui rendrait plus simple le traitement purement endovasculaire, les procédures hybrides permettent d'offrir un traitement à des malades autrefois inopérables et pourraient même s'installer en situation de choix de première intention. Quant au traitement chirurgical ouvert, il a lui aussi enregistré des progrès considérables qui lui permettent d'offrir aux malades sélectionnés les meilleurs résultats à long terme au prix d'une morbidité de plus en plus acceptable.

Ce qui reste à améliorer

La technologie s'acquitte merveilleusement des missions les plus critiques. Les exemples industriels de cette doctrine foisonnent à tel point que certains domaines ne sauraient désormais se développer sans. L'exemple le plus caricatural est celui des applications militaires qui ne sauraient exister sans appareil militaro-industriel.

Notre sentiment est que la médecine, cardiovasculaire en l'occurrence, ne saurait se développer sans « appareil médico-industriel ». Tous ces développements médico-technologiques ont un coût très élevé, ne serait-ce que pour être conformes aux impératifs sécuritaires et réglementaires. Nonobstant, ils génèrent une activité économique importante et durable, éthiquement justifiée. Nous regrettons que notre pays ne fasse pas assez partie de ceux qui s'arrogent un quasi monopole de ces développements. Pourtant, toutes les briques technologiques sont maitrisées à un niveau élevé alors que l'expérience de notre système de santé est suffisamment élevée pour une chaine de développement pertinente du concept à la commercialisation. Il nous parait donc urgent qu'un nouveau modèle translationnel voie le jour associant médecins, ingénieurs, industriels et tutelles à des projets comme celui traité ici.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Bachet J. — Chirurgie des anévrismes de la crosse de l'aorte. Encyclopédie médico-chirurgicale — Techniques chirurgicales — Thorax, 42-742-C 2006.

[2] Ishimaru S. — Endografting of the aortic arch. *J. Endovasc. Ther.,* 2004, 11 Suppl *2 :* II62-71.

[3] Antona C., Vanelli P., Petulla M. *et al.* — Hybrid technique for total arch repair : aortic neck reshaping for endovascular-graft fixation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2007, *83 (3)*, 1158-61.

[4] Chiesa R., Melissano G., Tshomba Y. *and all.* — Ten years of endovascular aortic arch repair. *J. Endovasc. Ther.*, 2010, *17 (1),* 1-11.

[5] Hiramoto JS., Schneider DB., Reilly LM. *and all.* — A double-barrel stent-graft for endovascular repair of the aortic arch. *J. Endovasc. Ther.,* 2006, *13 (1),* 72-6.

[6] Sonesson B., Resch T., Allers M. *et al.* — Endovascular total aortic arch replacement by *in situ* stent graft fenestration technique. *J. Vasc. Surg.,* 2009, *49 (6),* 1589-91.

[7] Inoue K., Hosokawa H., Iwase T. *and all.* — Aortic arch reconstruction by transluminally placed endovascular branched stent graft. *Circulation*, 1999, *100 (19 Suppl*), II316-21.

[8] Kawaguchi S., Yokoi Y., Shimazaki T. *and all.* — Thoracic endovascular aneurysm repair in Japan: Experience with fenestrated stent grafts in the treatment of distal arch aneurysms. *J. Vasc. Surg.,* 2008, *48 (6 Suppl*) : 24S-29S ; discussion 29S.

DISCUSSION

M. Jean-Noël FIESSINGER

Dans les atteintes inflammatoires de la crosse aortique quelle technique faut-il privilégier ?

Même s'il est question ici des lésions anévrysmales de la maladie de Takayasu, il faut rappeler les caractéristiques de cette maladie qui est avant tout une atteinte inflammatoire de la paroi aortique et des branches primaires comme le TABC, les carotides primitives et sous-clavières l'atteinte coronaire et celle des artères pulmonaires est également possible. En élection, les lésions sont opérées à distance d'une poussée

inflammatoire, de préférence au stade des séquelles. En général, ces malades sont opérés plus jeunes que ceux porteurs de lésions dégénératives. Le terrain est alors plus propice à une chirurgie ouverte avec les réserves suivantes. La revascularisation des troncs supra aortiques doit porter en aval d'éventuelles lésions sténosantes ou même seulement pariétales de ces troncs. Pour les carotides primitives, ceci signifie que la revascularisation porte le plus souvent sur la bifurcation carotidienne. La protection cérébrale doit anticiper de telles lésions, par exemple en passant par une revascularisation première des artères cérébrales avant la mise à plat de l'anévrysme aortique. Ceci est également vrai du traitement hybride qui doit observer les mêmes règles concernant l'étanchéité du montage qu'avec les lésions dégénératives. Quant au traitement purement endovasculaire, il n'est possible que si les accès, notamment à partir du cou ou du membre supérieur ne sont pas bloqués par des lésions sténosantes. Quelle que soit la méthode employée, les deux autres hypothèques restent le risque septique chez des malades immunosupprimés ou encore sous corticothérapie et la reprise du processus inflammatoire susceptible d'attaquer les anastomoses du montage et les autogreffons artériels très prisés pour la reconstruction des troncs supra aortiques. Cette excellente question nous rappelle enfin l'insuffisance de nos connaissances sur cette maladie redoutable dont on ne peut qu'espérer un jour un traitement médical spécifique.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 685-691, séance du 20 mars 2012

COMMUNICATION

L'ulcère de Buruli : hypothèses relatives au mode de transmission de *Mycobacterium ulcerans*

MOTS-CLÉS : ULCÈRE DE BURULI. TRANSMISSION DE MALADIE INFECTIEUSE. VECTEURS INSECTES

Buruli ulcer : hypothetical modes of transmission of Mycobacterium ulcerans

KEY-WORDS (Index medicus) : BURULI ULCER. INFECTIOUS DISEASE TRANSMISSION. INFECTIOUS. INSECT VECTORS

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

François RODHAIN *

RÉSUMÉ

L'ulcère de Buruli, dû à Mycobacterium ulcerans*, est en forte recrudescence depuis une trentaine d'années. C'est en Afrique sub-saharienne que la prévalence est la plus élevée. Les lésions nécrotiques extensives qui caractérisent cette maladie sont dues à une toxine produite par la bactérie : la mycolactone. Le mode de transmission de* Mycobacterium ulcerans *est encore l'objet de controverses. Depuis quelques années, on a évoqué le rôle potentiel de différents insectes ; il convient donc d'examiner le bien fondé de cette hypothèse. En Australie, une infection par* Mycobacterium ulcerans *a été détectée chez différentes espèces de moustiques. En Afrique, c'est sur des punaises aquatiques prédatrices, en particulier les bélostomes et les naucores, que portent les soupçons. La mycobactérie a été détectée dans les glandes salivaires de ces insectes et la transmission expérimentale à des souris a été démontrée, ce qui suggère que la piqûre de punaises infectées est contaminante. Par ailleurs, les personnes les plus exposées aux piqûres de punaises aquatiques se révèlent être les moins infectées, ce qui pourrait traduire l'existence d'une protection conférée par les piqûres répétées de punaises saines. Ce mode de transmission par insectes pourrait ne venir qu'en complément d'une transmission directe à l'occasion d'un traumatisme.*

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, 132, boulevard du Montparnasse — 75014 Paris ; e-mail : f.rodhain@noos.fr

Tirés à part : Professeur François RODHAIN, meme adresse
Article reçu le 6 juin 2011, accepté le 14 novembre 2011

SUMMARY

The incidence of Buruli ulcer, caused by Mycobacterium ulcerans, has been increasingly rapidly over the past thirty years, particularly in Africa. These extensive necrotic lesions are due to mycolactone, a toxin produced by the bacterium. The mode of Mycobacterium ulcerans transmission is still controversial, and several insect species have been incriminated. Several infected mosquito species have been identified in Australia, while predatory water bugs, particularly belostomatids and naucorids, have been implicated in Africa. Indeed, the bacterium has been detected in these insects' salivary glands, and experimental transmission to mice has been demonstrated, raising the possibility of human transmission by water bug bites. Interestingly, individuals highly exposed to water bug bites tend to be less often infected, indicating that frequent bites by non infected bugs might have a protective effect. Insect-borne transmission would be a minor route of transmission compared to direct transmission via skin trauma.

Les espèces bactériennes du genre *Mycobacterium* sont au nombre d'une centaine. Parmi elles, trois espèces pathogènes pour l'homme sont responsables de maladies redoutables : la tuberculose, la lèpre et l'ulcère de Buruli. Cette dernière affection, due à *Mycobacterium ulcerans*, est en forte recrudescence depuis une trentaine d'années et l'Organisation Mondiale de la Santé la considère comme une maladie émergente négligée.

MYCOBACTERIUM ULCERANS ET L'ULCÈRE DE BURULI

Observé, semble-t-il, depuis 1897 en Ouganda, l'ulcère de Buruli a été décrit en Australie en 1948 (sous le nom de " Bairnsdale Ulcer "), puis en République Démocratique du Congo (alors Congo belge) en 1959 et en Ouganda en 1961. Il s'agit d'une panniculite aboutissant à une nécrose extensive de la peau et des tissus sous-jacents (muscles, os), dont l'évolution spontanée, toujours très lente, peut aboutir au bout de quelques années à des séquelles très invalidantes, à l'origine d'un handicap fonctionnel et d'un préjudice esthétique majeurs. Pour avoir des chances d'être efficace, le traitement par bi-antibiothérapie associé à des soins locaux doit être entrepris précocément. Plus tard, la persistance de séquelles peut justifier le recours à une chirurgie réparatrice cutanée et à une correction des lésions articulaires et des rétractions musculaires importantes, accompagnée d'une physiothérapie active [1].

Le séquençage de la totalité du génome de *Mycobacterium ulcerans* a été réalisé en 2007. Par PCR, on a reconnu, chez cette espèce, l'existence de trois sous-types géographiques (Afrique, Australie, Amérique du Sud). Les lésions observées sont dues à une toxine produite par la bactérie, la mycolactone, dont la biosynthèse est permise par six gènes connus ; il s'agit d'un système génétique très instable, avec un taux de mutation élevé, de sorte qu'il existe des souches productrices et non productrices de mycolactone.

Cette mycobactériose sévit en zone rurale, principalement dans des régions de climat chaud et humide ; c'est en Afrique sub-saharienne, où les enfants et les femmes sont plus souvent atteints que les hommes adultes, que la prévalence est de loin la plus élevée, surtout le long du golfe de Guinée où la maladie est en forte expansion depuis les années 1980, mais les chiffres officiels sont le plus souvent fortement sous-estimés. L'OMS estime à quelque cent mille le nombre total de personnes atteintes d'ulcère de Buruli.

LE MODE DE TRANSMISSION DE *MYCOBACTERIUM ULCERANS*

Le mode de transmission de *Mycobacterium ulcerans* est encore l'objet de controverses. S'il n'y a pas de transmission directe d'homme à homme, un lien est généralement reconnu avec un contact avec des eaux stagnantes ou faiblement courantes, de sorte que l'existence d'un réservoir hydro-tellurique est fortement soupçonnée. La bactérie, qui à été isolée de mares et de rizières, se développerait dans la boue, la vase, peut-être sur les racines de certaines plantes aquatiques. La recrudescence observée sur le continent africain pourrait dès lors être dûe au développement des aménagements hydro-agricoles. En Australie, toutefois, ce lien avec les marais n'est pas retrouvé.

La contamination par l'intermédiaire d'excoriations ou de micro-traumatismes est depuis longtemps considérée comme très probable, par exemple à l'occasion du lavage du linge ou du recueil d'eau de boisson, mais, depuis quelques années, plusieurs équipes de chercheurs ont évoqué le rôle potentiel de différents insectes dans la transmission de *Mycobacterium ulcerans.* Il convient par conséquent d'examiner le bien fondé de cette hypothèse.

Arguments en faveur d'une implication des moustiques

Dans le Sud-Est de l'Australie (région de Melbourne, état de Victoria), région de climat tempéré autrefois indemne, une véritable épidémie d'ulcères de Buruli s'est développée depuis le début des années 1990, touchant des résidents comme des visiteurs de toutes les tranches d'âge. Les épidémiologistes ont cherché à mettre en évidence la mycobactérie chez des moustiques. Par PCR, l'infection des moustiques a, en effet, été détectée chez 4,3 % d'entre eux, principalement chez *Aedes camptorhynchus*, l'espèce la plus abondante [2]. Dans cette région, la densité maximale des moustiques est observée au printemps et en été et les nouveaux cas de maladie apparaissent en automne et en hiver, ce qui indiquerait une durée d'incubation de trois à sept mois, compatible avec les données déjà disponibles.

Arguments en faveur d'une implication de punaises aquatiques

D'autres auteurs travaillant en Afrique se sont penchés sur le rôle éventuel joué par certaines punaises aquatiques dans la transmission de *Mycobacterium ulcerans*.

Les premiers de ces insectes à avoir été étudiés sont les Bélostomes (genre *Belostoma*, Famille des Belostomatidae). Il s'agit de punaises aquatiques de grande taille (3 à 12 cm.), prédatrices, fréquemment rencontrées dans les marais et les rizières. Leurs proies habituelles sont des crustacés, des insectes, des batraciens, des poissons. Les Bélostomes, lorsqu'on les saisit sans précaution, peuvent infliger des piqûres très douloureuses en injectant leur salive aux propriétés cytolytiques. Dans différents pays d'Afrique (Bénin, Côte d'Ivoire, Cameroun), une infection naturelle par *Mycobacterium ulcerans* a été détectée par PCR au niveau des glandes salivaires de ces punaises.

Par la suite, d'autres espèces de Bélostomes (genre *Diplonychus* notamment) mais aussi d'autres punaises aquatiques prédatrices ont également été trouvées porteuses de la bactérie : des Naucores (genre *Naucoris*, Famille des Naucoridae) au Bénin et au Ghana, puis des Corises du genre *Micronecta* (Famille des Corixidae) en Côte d'Ivoire [3, 4]. La question est alors de savoir si ces insectes sont des vecteurs potentiels ou seulement des hôtes plus ou moins occasionnels de *Mycobacterium ulcerans*.

Pour tenter de répondre à cette question, Marsollier *et al.* ont entrepris des expériences de transmission expérimentale. Des punaises, préalablement infectées sur asticots contaminés, ont été amenées à piquer des souris ; ces dernières ont effectivement développé des lésions à *Mycobacterium ulcerans* quelques semaines plus tard, ce qui suggère que la piqûre de punaises infectées est bien contaminante.

D'autre part, la présence de *Mycobacterium ulcerans* a été montrée chez des punaises capturées de nuit hors du milieu aquatique (ces punaises se déplacent d'une collection d'eau à une autre par le vol), ce qui suggère en outre un rôle possible de ces insectes dans la dissémination de la bactérie [5].

Éventualité d'un rôle protecteur de la salive des punaises

L'hypothèse d'une transmission par piqûre de bélostomes est néanmoins discutée par d'autres auteurs qui ne retrouvent pas de lien entre l'abondance des punaises et la fréquence des cas d'ulcère de Buruli chez l'homme, ni de différence d'abondance des punaises entre zones endémiques et non endémiques.

De plus, les personnes les plus exposées aux piqûres de punaises aquatiques, comme les pêcheurs, se révèlent être paradoxalement les moins souvent atteintes. Une hypothèse a alors été formulée, selon laquelle une certaine protection serait conférée par les piqûres répétées des punaises saines [6]. Diverses expériences ont été mises en œuvre afin de le démontrer. Ainsi, les souris piquées, de manière répétitive par des punaises saines puis par des *Naucoris* infectés présentent moins de lésions (9 sur 10 demeurent indemnes) que celles qui ont été seulement piquées par des punaises infectées (8 sur 10 développent des lésions ulcéreuses). De même, des souris sensibilisées par un homogénat de glandes salivaires de Naucores s'avèrent relativement résistantes à l'infection : elles ne développent pas de lésions cutanées et la charge bactérienne au site d'inoculation demeure faible [7, 8]. Enfin, chez l'homme, existent des anticorps reconnaissant les constituants de la salive des punaises et on

observe que les personnes porteuses de lésions ulcéreuses ont des titres d'anticorps plus faibles que les autres, ce qui suggère que les antigènes salivaires pourraient conférer une certaine résistance [6].

SYNTHÈSE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Au total, bien qu'encore préliminaire, l'ensemble de ces données nous conduit à penser que la dénomination " ulcère de Buruli " pourrait recouvrir plusieurs entités différentes, correspondant peut-être aux différents variants détectés au sein de l'espèce *Mycobacterium ulcerans* et, plus généralement, parmi les mycobactéries productrices de mycolactone dont la situation taxinomique est loin d'être clairement établie.

Ainsi, en Afrique, on note que les enfants et les femmes sont les plus souvent atteints, qu'un lien, direct ou indirect, avec les eaux stagnantes, la vase, la boue, paraît assez clair et que les piqûres des punaises aquatiques pourraient s'avérer contaminantes. En Australie, par contre, en région de climat tempéré, les personnes atteintes sont des adultes des deux sexes, le lien avec les eaux douces n'est pas retrouvé et l'hypothèse a été avancée que des moustiques pourraient se trouver impliqués dans la transmission [9], hypothèse toutefois contestée par d'autres auteurs [10].

Quoi qu'il en soit, certaines observations sont en faveur d'une transmission par des insectes, mais elles ne sont pas totalement convaincantes. Même répétés, des isolements de *Mycobacterium ulcerans* ou des mises en évidence du génome par PCR à partir d'insectes ne prouvent pas que les insectes en question soient bien des vecteurs. Et si tel était le cas, devrait-on les considérer comme des vecteurs mécaniques ou des vecteurs biologiques ? Il est possible, comme le suggèrent certains épidémiologistes, que les mycobactéries puissent constituer des biofilms à la surface de végétaux aquatiques broutés par différents phytophages comme des mollusques ou des poissons ; ces derniers sont eux-mêmes des proies habituelles pour les punaises qui pourraient ensuite les transmettre par piqûre [11]. Ce mode de transmission, toutefois, ne viendrait qu'en complément d'une transmission directe à l'occasion d'un traumatisme cutané qui demeurerait le mode habituel de transmission.

Quant à la protection éventuellement conférée par la salive des punaises saines, son mécanisme reste à préciser. Certains auteurs ont suggéré que des molécules d'insectes, capables de se fixer à la bactérie, seraient reconnues par le système immunitaire de l'homme, ce qui pourrait aboutir à une limitation de la multiplication des bactéries ou peut-être à un changement de leur programme génétique pour diminuer la production de mycolactone. Il serait de toute manière utile d'étudier les mécanismes génétiques de la production de la mycolactone car leur compréhension est susceptible de déboucher sur de nouvelles approches thérapeutiques.

Quoi qu'il en soit, cette intrusion récente des entomologistes dans le domaine des mycobactériologistes est indiscutablement intéressante à suivre.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Darie H. — Infection à *Mycobacterium ulcerans*. *Bull. Assoc. Anciens Élèves Inst. Pasteur*, 2009, *51*, 175-178.

[2] Johnson P.D.R., Azuolas J., Lavender C.J., Wishart E., Stinear T.P. *et al.* — *Mycobacterium ulcerans* in mosquitoes captured during outbreak of Buruli Ulcer, Southeastern Australia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, *13*, 1653-1660.

[3] Doannio J.M.C., Konan K.L., Dosso F.N., Kone A.B., *et al.* — *Micronecta* sp. (Corixidae) et *Diplonychus* sp. (Belostomatidae), deux Hémiptères aquatiques hôtes et/ou vecteurs potentiels de *Mycobacterium ulcerans*, agent pathogène de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. *Méd. Trop.*, 2011, *71*, 53-57.

[4] Marsollier L., Robert R., Aubry J., Saint André J.P. *et al.* — Aquatic Insects as a vector for *Mycobacterium ulcerans*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2002, *68*, 4623-4628.

[5] Marion E., Deshayes C., Chauty A., Cassisa V., *et al.* — Détection des signatures moléculaires de *Mycobacterium ulcerans* chez des punaises aquatiques capturées au Bénin en dehors de leur environnement aquatique. *Méd. Trop.*, 2011, *71*, 169-172.

[6] Deniaux E. — La piqûre de la punaise aquatique peut-elle conférer une protection contre le développement de lésions provoquées par *Mycobacterium ulcerans* ? Thèse Doctorat en Médecine, Université d'Angers, 30 mai 2006.

[7] MBondji C., Marsollier L., Chauty A., Eyangoh S. *et al.* — Ulcère de Buruli : les piqûres de punaise d'eau sont-elles protectrices contre l'apparition des lésions cutanées à *Mycobacterium ulcerans* ? *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2008, *101*, 262-263.

[8] Marsollier L., Deniaux E., Brodin P., Marot A. *et al.* — Protection against *Mycobacterium ulcerans* lesion development by exposure to aquatic Insect saliva. *Plos Med.*, 2007, *4*, 288-296.

[9] Quek T.Y.J., Athan E., Henry M.J., Pasco J.A., Redden-Hoare J. *et al.* — Risk factors for *Mycobacterium ulcerans* infection, Southeastern Australia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, *13*, 1661-1666.

[10] Wallace J.R., Gordon M.C., Hartsell L., Moso L. *et al.* — Interaction of *Mycobacterium ulcerans* with mosquito species : implications for transmission and trophic relationships. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2010, *76*, 6215-6222.

[11] Portaels F., Elsen P., Guimaraes-Peres A., Fonteyne P.-A. & Meyers W.M. — Insects in the transmission of *Mycobacterium ulcerans* infection. *The Lancet*, 1999, *353*, 986.

DISCUSSION

M. Daniel SRAER

Quelles sont les lésions anatomo-pathologiques à la périphérie des lésions ? Quels sont les résultats des traitements antibiotiques (qui sont censés tout traiter) ?

Au début, on observe des foyers de nécrose entourés d'un œdème avec peu de cellules inflammatoires ; les adipocytes sont détruits. Il existe une importante vascularite. La nécrose aboutit peu à peu à l'ulcération. La lésion ulcérée présente des bords décollés, creusés par la destruction du pannicule. La base de l'ulcère présente des débris nécrosés

et des dépots de fibrine. Sur les bords, on observe une hyperplasie de l'épiderme, le derme restant relativement épargné. C'est dans la base nécrosée de l'ulcère que l'on peut voir des bacilles acido-alcoolo-résistants. Pour ce qui est du traitement, on peut procéder à l'exérèse totale de la lésion avant son ulcération. Au stade de lésion ulcérée, le traitement repose sur une biantibiothérapie : rifampicine et aminoside (amikacine par exemple) ou fluoroquinolone et aminoside, pour une durée de huit à douze semaines ainsi que sur des soins locaux. Les séquelles sont justiciables d'une chirurgie réparatrice cutanée, de la correction de la gêne fonctionnelle, d'une kinésithérapie active pour éviter ou corriger les complications invalidantes.

M. Claude GIUDICELLI

Existe-t-il un réservoir animal de Mycobacterium ulcerans ?

En Australie, différents mammifères ont été trouvés porteurs de lésions ulcéreuses à *Mycobacterium ulcerans*. De rares cas ont été observés chez des animaux domestiques (chats, chiens, chevaux, alpacas). Parmi les animaux sauvages, des marsupiaux sont également atteints : des koalas, des kangourous (Potorous) et surtout des possums. De plus, la bactérie a été retrouvée dans les fécès de possums apparemment sains. La question se pose donc de savoir si ces animaux peuvent constituer des réservoirs naturels, bien qu'ils soient arboricoles et n'aient pas de contacts directs avec les collections d'eau. En Afrique par contre, aucun animal n'a été trouvé infecté. J'ajoute qu'expérimentalement, des animaux très variés (souris, tatous, lézards, ...) peuvent être infectés par *Mycobacterium ulcerans*.

M. André-Laurent PARODI

Vos observations rappellent une maladie cutanée, ulcéreuse, du chat, associée à la présence de très nombreux bacilles alcoolo-acido-résistants dont les microbiologistes nous disaient qu'il s'agissait de mycobactéries « atypiques »

Il existe, en effet, de nombreuses mycobactéries, autrefois regroupées sous l'expression " mycobactéries atypiques ". On connaît un assez grand nombre mycobactéries, différant par leurs conditions de culture, l'aspect des colonies, la production on non de toxine et donc leur pathogénicité, leur répartition et leur spectre d'hôtes, etc. et auxquelles des noms d' " espèce " ont été attribués. Mais leur identification est encore imprécise, leur statut incertain. Leur taxinomie et leur phylogénie demeurent très mal connues pour le moment. Lorsque, dans quelques années, les études de taxinomie moléculaire auront pu être réalisées, on y verra plus clair dans la systématique de ce groupe bactérien complexe. Il est probable que les cas auxquels vous faites allusion entraient dans ce cadre.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 693-704, séance du 20 mars 2012

COMMUNICATION

Les protéines DING : propriétés biochimiques, structurales, et capacité à inhiber la réplication du virus VIH-1

MOTS-CLÉS : PROTÉINES DE LIAISON AUX PHOSPHATES. VIH

DING proteins, their biochemical and structural properties, and their ability to inhibit HIV-1 replication

KEY-WORDS (Index medicus) : PHOSPHATE-BINDING PROTEINS. HIV

Éric Chabriere, Mikael Elias, Olivier Rohr et Christian Schwartz déclarent avoir déposé un brevet sur l'utilisation de HPBP dans le traitement du VIH. Brevet WO/2010/100381. « Nouvel agent antiviral ».

Éric CHABRIERE * Mikael ELIAS **, Julien HIBLOT *,
Ahmed DJEGHADER *, Christian SCHWARTZ ***, Olivier ROHR ***,
Patrick MASSON ****

RÉSUMÉ

Les protéines DING constituent une intrigante famille de protéines fixatrices de phosphate, identifiées dans les différents règnes du vivant, i.e. les procaryotes, les archaea et les eucaryotes. En dépit de leur caractère ubiquitaire chez les eucaryotes, aucun locus ni ORF n'a été identifié à ce jour dans les génomes séquencés. Cette particularité a considérablement freiné les études structurales et fonctionnelles sur ces protéines, et a nécessité la mise en place de méthodologies innovantes, comme lors du séquençage de l'une de ces protéines par spectrométrie de masse et cristallographie des rayons X. L'obtention de structures cristallographiques à très haute résolution a permis d'élucider le mécanisme moléculaire de fixation du phosphate chez ces protéines de haute affinité. Par ailleurs, malgré le problème génétique associé à ces protéines, elles ont été trouvées par immunohistochimie dans une grande variété de tissus eucaryotes. Enfin, certaines de ces protéines, dont la Human Phosphate-Binding Protein, sont capables d'inhiber la réplication du VIH. Cette inhibition

* Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes, URMITE-UMR CNRS 7228, IRD 198, INSERM U1095, Université de la Méditerranée (Aix-Marseille II), 27 bld Jean Moulin — 13 385 Marseille, France ; e-mail : eric.chabriere@univmed.fr
** Weizmann Institute of Science, Biological Chemistry, Rehovot, Israël
*** Institut de Parasitologie et Pathologie Tropicale, EA 4438, Université de Strasbourg, 3 rue Koeberlé — 67 000 Strasbourg, France
**** IRBA-CRSSA, Département de Toxicologie — 38702 La Tronche Cedex, France

Tirés à part : Professeur Éric CHABRIÈRE, même adresse
Article reçu le 22 octobre 2011, accepté le 14 novembre 2011

s'exerce sur l'étape de transcription du virus, non encore ciblée par les thérapies actuelles, ce qui ouvre la voie au développement potentiel de nouvelles stratégies pour le traitement de l'infection au VIH.

SUMMARY

DING proteins comprise an intriguing phosphate-binding protein family present in all animal phyla. Five different DING representatives have been described in humans. Eukaryotic DING proteins are mostly involved in cellular processes such as cell cycle regulation, and also in pathological process such as rheumatoid arthritis and kidney stone formation. Although these proteins are ubiquitous in eukaryotes, no relevant locus or ORF has yet been found in sequenced genomes. This lack of sequence information has considerably hampered functional and structural studies of these proteins, and has required the use of novel and original techniques such as ab initio protein sequencing based on a combination of X-ray crystallography and mass spectrometry. Sub-Ångstrom structural resolution has elucidated the molecular binding mechanism of phosphate ions by these high-affinity proteins. Immunohistochemical studies show that these proteins are present in a wide variety of mouse tissues. Some DING proteins, particularly human phosphate binding protein (HPBP), can inhibit HIV replication. This inhibition takes place at the transcriptional step, which is not targeted by any current antiretroviral drug. Initial studies suggest that HPBP warrants animal testing. This recent discovery opens new possibilities for the treatment of HIV infection.

Les protéines DING

Les protéines DING constituent une famille de protéines intrigante, nommée ainsi en raison de leur séquence N-terminale DINGGG- particulièrement conservée [1]. La première protéine DING fut découverte chez l'homme [2], et depuis, d'autres membres de cette famille de protéines ont été identifiés dans les différents règnes du Vivant [3, 4]. Jusqu'à présent, environ quarante différents représentants de cette famille ont été isolés, principalement à partir d'organismes eucaryotes [5]. Pourtant, les gènes codant ces protéines chez les eucaryotes n'ont pas encore été identifiés, et ce, y compris chez l'homme, dont le génome est séquencé [5]. Les divers et nombreux essais visant à cloner ou séquencer ces gènes se sont, jusqu'à présent, révélés infructueux. Néanmoins, certaines séquences d'acides nucléiques ont pu être amplifiées chez l'homme et certaines plantes [3]. Malheureusement, l'information génétique disponible concernant les protéines DING consiste, pour l'heure, en des fragments d'ADN partiels (pas de gènes complets, d'ORF ou de *loci* définis), ainsi que des séquençages peptidiques, principalement des séquences N-terminales et quelques peptides internes [3]. Ce manque d'information génétique a considérablement freiné et compliqué les travaux sur les protéines DING eucaryotes. De façon remarquable, ces séquences disponibles montrent une conservation de séquence très importante, y compris pour des espèces distantes d'un point de vue évolutif. Ainsi, les séquences nucléotidiques codant les protéines DING issues de la pomme de terre (une plante supérieure) et de *Leishmania major* (un protozoaire) possèdent une

identité de séquence d'environ 90 %, et ce sur plus de 600 paires de bases [6]. Un tel niveau de conservation ne peut s'expliquer uniquement par l'importance de la seule fonction des protéines DING.

Chez l'homme, au moins cinq protéines DING différentes ont été décrites, et le plus souvent mises en relation avec certaines pathologies humaines voire certains processus biologiques. Les fragments de séquences connus pour ces cinq protéines divergent considérablement, si bien qu'il est plus vraisemblable qu'elles correspondent à des gènes différents, plutôt qu'à un polymorphisme ou un mécanisme d'épissage alternatif [3]. L'une de ces protéines, la Synovial Stimulatory Protein (SSP) fut la première protéine DING découverte, et semble liée aux mécanismes de l'arthrite rhumatoïde, possédant une activité auto-antigène [2]. Une autre protéine, la Crystal Adhesion Inhibitor (CAI), est décrite comme capable d'inhiber la formation des calculs rénaux [7]. La Steroidogenesis-Inducing Protein (SIP), isolée par Khan *et al.* (1997), est capable d'influencer le cycle cellulaire, notamment par une activité mitogène sur certaines lignées cellulaires épithéliales [8]. Une étude plus récente sur des lymphocytes T4 résistants à l'infection du VIH-1 a conduit à l'isolation d'une nouvelle protéine DING, nommée X-DING $CD4^+$, qui est capable d'inhiber la réplication du VIH-1 [9]. Enfin, la Human Phosphate-Binding Protein (HPBP) fut découverte fortuitement à partir de plasma humain lors d'études structurales sur la paraoxonase humaine (HPON1) [6, 10], une enzyme plasmatique associée à la lipoparticule de HDL et qui possède une activité anti-athérogénique [11]. Les deux protéines sont en effet associées *in vitro* et *in vivo* [12-14], et leur association est essentielle à leur stabilité mutuelle [15, 16]. La séquence protéique de HPBP fut déterminée expérimentalement en combinant les données issues des cartes de densité électronique et les séquences obtenues par spectrométrie de masse MS/MS [17]. L'obtention de cette première séquence complète de protéine DING eucaryote a confirmé l'absence de gènes correspondant dans le génome humain séquencé.

Localisation tissulaire et différentes isoformes de protéines DING

Grâce à l'obtention de la séquence complète de HPBP [17], plusieurs anticorps polyclonaux et monoclonaux dirigés contre cette protéine ont pu être obtenus. Conséquence de la très grande identité de séquence entre protéines DING, les anticorps polyclonaux sont capables de reconnaitre d'autres protéines DING. Cette particularité fut utilisée pour caractériser et déterminer la présence et la localisation tissulaire des protéines DING de façon systématique, en utilisant la souris comme modèle animal. Des expériences d'immunohistochimie ont notamment permis de démontrer que les protéines DING étaient présentes dans tous les tissus testés lors de cette étude, soit le cerveau, la peau, le cœur, l'aorte, les poumons et le foie. Ceci suggère que ces protéines sont exprimées dans un grand nombre de tissus, et assurent potentiellement une fonction biologique clé. Par ailleurs, d'autres études ont confirmé chez la souris ce qui avait été préalablement observé chez *Leishmania major* et sur des échantillons de tissus de plantes [18], à savoir l'existence de

différents isoformes de protéines DING, notamment de plus haut poids moléculaire (HMW-DING). En effet, alors que les protéines DING ont été, la plupart du temps, caractérisées comme des protéines de 38kDa, Collombet *et al.*, (2010) montrent l'existence d'isoformes à 52, 62, 71 et 120kDa [19]. Peu de choses sont connues sur ces différentes formes, et des investigations sont en cours. On peut néanmoins penser qu'elles puissent participer à différents processus biologiques, voire à des mécanismes de régulation. Ainsi, il a été montré qu'une forme tronquée d'une protéine DING bactérienne (PfluDING issue de *Pseudomonas fluorescens*) possède une capacité à stimuler la prolifération de fibroblastes humains de façon plus intense que l'isoforme de 38kDa [20].

Il faut noter, par ailleurs, que les expériences d'immunohistochimie ont également révélé les localisations subcellulaires des protéines DING dans certains tissus de la souris. De façon intéressante, ces localisations sont spécifiques : uniquement nucléaires dans les neurones, les protéines DING sont, par exemple, présentes dans les noyaux et le cytoplasme des cellules musculaires cardiaques [19]. Ceci pourrait suggérer que les protéines DING possèdent différents rôles biologiques dans les différents tissus. Par ailleurs, la localisation nucléaire des protéines DING est cohérente avec certaines de leurs activités biologiques. Par exemple, $p27^{sj}$, issue du millepertuis, inhibe la réplication du VIH et cette inhibition est médiée par des interactions physiques avec le facteur de transcription humain C/EBPβ et la protéine virale transactivatrice Tat [21]. Par ailleurs, $p27^{sj}$, par son activité phosphatase, inhibe la phosphorylation du domaine C-terminal (CTD) de l'ARN polymérase II [22] et influence la réplication du VIH ainsi que la régulation du cycle cellulaire [23]. De façon intéressante, une action anti-cancéreuse a également été relatée pour l'isoforme de cette protéine ($p38^{SJ}$) via la modulation du cycle cellulaire [24]. Enfin, la protéine X-DING-$CD4^+$, décrit comme un facteur de résistance au VIH, semble interagir avec des facteurs de transcription nucléaires [9, 25]. Cette protéine est également capable de bloquer la réponse inflammatoire induit par le LPS sur les macrophages [26]. Les protéines DING présentent diverses activités (antivirale, anti-inflammatoire ou anti-cancéreuse) et semblent impliquées dans de nombreuses pathologies (arthrite rhumatoïde ou calculs rénaux).

Les structures tridimensionnelles des protéines DING

Pour l'heure, seules deux structures de protéines DING ont été résolues [27] : la structure de HPBP [6] et la structure d'un homologue bactérien, PfluDING [20, 28]. Ces deux structures sont très proches de celles des phosphate Solute Binding Proteins (phosphate-SBP) associées aux transporteurs ABC bactériens [29], bien que l'identité de séquence entre ces familles de protéines soit faible (environ 20 %). Leur repliement caractéristique, connu sous le nom de « venus fly trap », est capable de s'ouvrir ou de se fermer en présence ou en absence de ligand [30]. Cette structure est composée de deux domaines globulaires, reliés par un domaine charnière (Figure 1). Chaque domaine est constitué d'un feuillet β central, flanqué d'hélices α et

Fig. 1. — Structure cristallographique de la Human Phosphate-Binding Protein (HPBP) (code PDB : 2v3q). Les deux domaines globulaires (en gris clair et noir) s'articulent autour d'un domaine charnière (gris foncé), et forment à leur interface une cavité qui est le site de fixation de l'ion phosphate.

contient, à la différence des phosphate-SBP, un pont disulfure. A l'interface des deux domaines, une étroite cavité constitue le site de fixation de l'ion phosphate.

Mécanisme moléculaire de fixation de l'ion phosphate

La capacité des protéines DING à fixer le phosphate a été clairement démontrée [6, 31], mais les liens entre cette capacité et les propriétés biologiques des protéines DING restent encore méconnus, même s'il semble que l'activité phosphatase de $p27^{sj}$ et ses conséquences sur le cycle cellulaire y sont probablement liées [23]. L'affinité pour le phosphate de PfluDING et de HPBP a été évaluée respectivement à environ 1 μM [20] et à une valeur sub-micromolaire [6], des affinités similaires à celles des phosphate-SBP bactériennes [30, 32].

Le mécanisme de fixation du phosphate a été étudié sur la protéine PfluDING, qui produit des cristaux de très grande qualité diffractant à résolution sub-atomique. Deux structures ont ainsi pu être obtenues (0,98Å et 0,88Å) à deux pH différents (4,5 et 8,5) [33]. La qualité des données obtenues a permis de positionner un grand nombre d'atomes d'hydrogène de la structure, et en particulier ceux interagissant avec l'ion phosphate. De façon surprenante, ces deux structures, obtenues à des pH très différents, montrent que la protéine fixe uniquement le phosphate dibasique, et ce, en dépit des valeurs de pK_a de l'ion phosphate. En effet, la protéine fixe l'ion via 11 liaisons hydrogènes classiques et une liaison hydrogène très courte (2,50Å), énergétique, appelée Low Barrier Hydrogen Bond (LBHB) entre un atome d'oxygène du phosphate et le groupement carboxylate de l'Asp 62 (Figure 2). Cette liaison particulière suggère que l'atome d'hydrogène de la liaison est quasiment parfaitement partagé entre les deux atomes lourds. Cette particularité explique également la capacité de ces protéines à discriminer deux espèces chimiquement très proches comme l'ion phosphate et l'ion sulfate (avec des constantes d'affinité qui diffèrent de cinq ordres de grandeurs), car ce dernier ne possède pas de proton dans les gammes de pH physiologiques. Par ailleurs, des calculs de potentiels électrostatiques ont démontré que la cavité qui fixe le phosphate est extrêmement chargée positivement. Ce fait explique comment la protéine peut changer les pK_a de l'ion phosphate, et explique ainsi l'observation de phosphate dibasique dans les deux structures, à pH 4,5 comme à pH 8,5 [33].

HPBP est un inhibiteur puissant de la réplication du VIH-1

Depuis l'introduction en 1996 de la thérapie antirétrovirale, les conditions de traitement des patients atteints par le virus VIH(-1) ont été grandement améliorées. En revanche, cette thérapie reste perfectible, et de nouveaux problèmes surgissent, comme l'apparition de résistances pour toutes les classes d'antirétroviraux. Ainsi, il est important de considérer toutes molécules capables de lutter contre ce virus, et dans cette optique, les protéines DING sont particulièrement intéressantes. En effet, comme mentionné précédemment, certaines protéines DING, comme $p27^{sj}$ et la

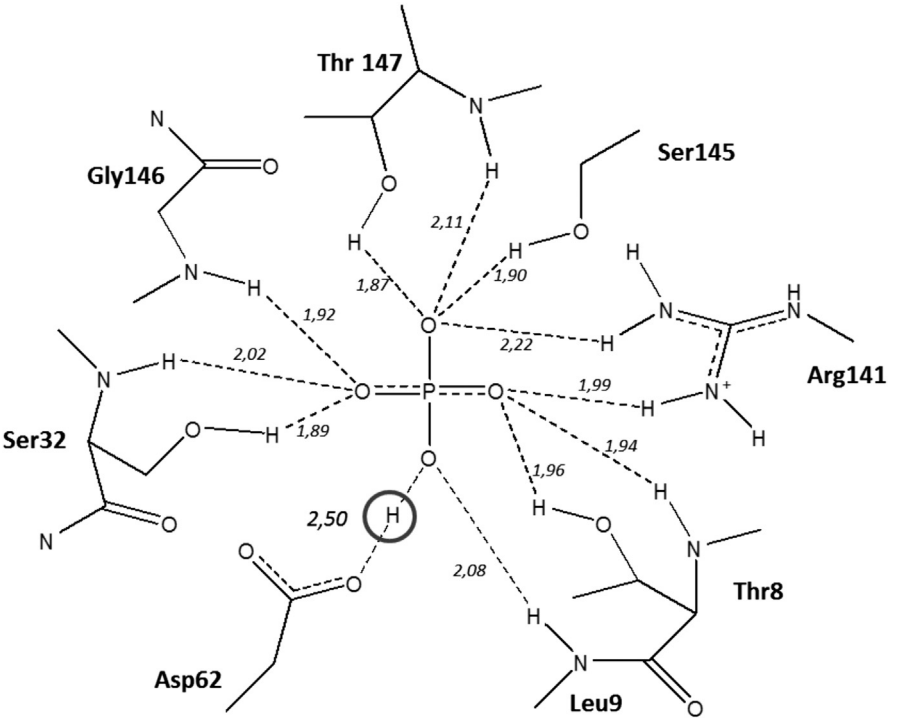


FIG. 2. — Le réseau de liaisons hydrogène déterminé expérimentalement grâce aux structures à très haute résolution de PfluDING [33]. Les distances dans liaisons hydrogènes sont indiquées en Ångstroms. Le H entouré correspond à la Low Barrier Hydrogen Bond (LBHB).

protéine humaine X-DING-CD4$^+$ sont capables d'inhiber le VIH-1 [9, 21]. Ces études ont suggéré que HPBP, une protéine humaine découverte dans le plasma pourrait posséder cette même propriété.

L'activité inhibitrice de HPBP a ainsi été évaluée par ajout de la protéine purifiée dans le milieu de culture de deux types cellulaires, cibles majeures du VIH-1 : les cellules primaires de type lymphocyte T CD4$^+$ et les lignées cellulaires de type monocyte-macrophage. L'effet inhibiteur de HPBP sur la réplication du VIH-1 est très puissant, avec une IC50 dans une gamme de 5-10 nM [34] (Figure 3A), une valeur très proche de celles observées pour certaines molécules classiquement utilisées en trithérapie (6, 7-15 nM pour l'AZT et 8,5-40 nM pour le tenofivir [35]). Par ailleurs, la cytotoxicité de HPBP reste modérée, avec des valeurs de CC50 comprises entre 140 et 200nM, l'index de sélectivité (ratio entre la dose toxique et la dose inhibitrice) étant donc de 28 à 40. Ce ratio important suggère que l'index thérapeutique de HPBP pourrait être suffisamment élevé pour initier des tests *in vivo*.

Par ailleurs, cette activité inhibitrice de HPBP cible spécifiquement l'étape de transcription du cycle viral (**Figure 3B**). Cette donnée est très intéressante car cette étape n'est ciblée par aucune molécule anti-VIH actuellement sur le marché. Outre la possibilité de renforcer l'arsenal thérapeutique anti-VIH déjà disponible, ceci suggère que HPBP est capable d'inhiber des souches du virus qui sont, à présent, résistantes à certaines molécules de la trithérapie. Ceci a effectivement été vérifié sur une souche VIH-1 résistante à l'AZT [34].

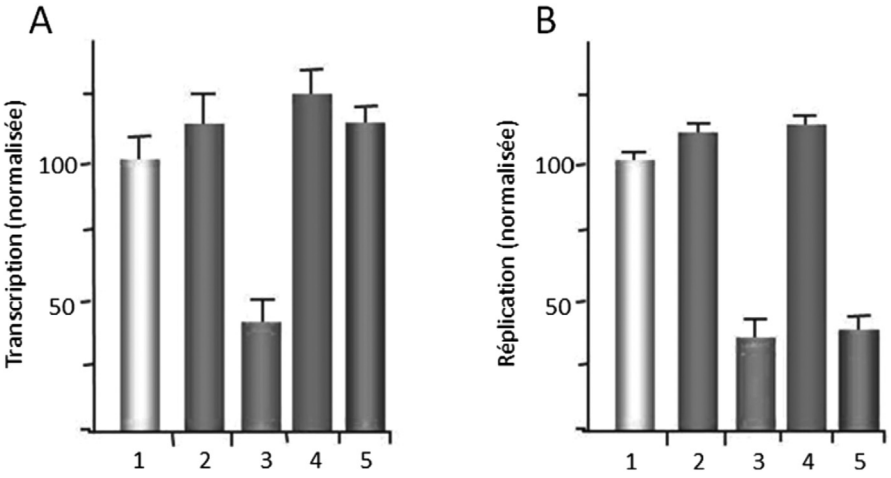


Fig. 3. — Inhibition de la réplication et de la transcription du virus VIH-1 par HPBP (repris de Cherrier *et al*., 2011 [34]). Des cellules 1G5 ont été transfectées avec le provirus pNL4.3. L'activité inhibitrice est mesurée suite à l'incubation des cellules en présence de la protéine HPBP purifiée. La réplication du virus est mesurée par dosage de la protéine virale p24 après 48H d'incubation. Différents contrôles sont effectués, notamment la mesure de la transcription et de la réplication basale (ligne 1), mais aussi en présence du mélange HPON1/HPBP purifié de plasma humain (lignes 2 ; 50 nM), de la paraoxonase HPON1 seule (lignes 4, 50 nM), et d'un contrôle positif d'inhibition, l'AZT (lignes 5, 10 μM). Le traitement avec 50 nM d'HPBP est présenté aux lignes 3. L'activité luciférase (A) et la réplication du virus (B) sont mesurées 48h présentées après transfection, et les valeurs présentées sont les moyennes d'au moins trois expériences indépendantes réalisées en duplicat.

La question de l'origine de cette activité et de son implication biologique reste « en suspend ». S'il semble peu vraisemblable que ces protéines DING, et en particulier HPBP, aient évolué spécifiquement pour cibler le virus du VIH, il est en revanche possible qu'elles fassent partie d'un arsenal antiviral plus général, complémentaire au système immunitaire classique. Par ailleurs, la présence d'une protéine telle que HPBP dans le plasma humain en quantité non négligeable [12], compte tenu de sa capacité inhibitrice, soulève la question de son potentiel protecteur face au virus. Le fait que HPBP soit une apolipoprotéine associée aux LDLs et VLDLs (Djeghader *et al.*, Plosone 2012, soumis) pourrait réduire sa biodisponibilité, et l'empêcher d'être un facteur de résistance efficace face à l'infection virale. Il est ainsi intéressant de

noter qu'en présence d'un partenaire physiologique, la paraoxonase, l'activité inhibitrice de HPBP n'est plus détectée [34]. Il parait à présent essentiel de mener une étude sur des cohortes de patients malades et de patients contrôleurs du VIH afin de rechercher des corrélations éventuelles entre l'infection, la résistance et le taux de HPBP.

CONCLUSION

Les protéines DING constituent une famille de protéines qui semblent ubiquitaires chez les eucaryotes. Les gènes codant pour ces protéines sont systématiquement absents ou incomplets, y compris chez les espèces dont les génomes sont séquencés et *a priori* complets. Cette particularité trouve probablement sa cause dans des problèmes techniques inhérents aux méthodes de séquençage, ou est la conséquence de particularités génétiques des protéines DING non encore élucidées. Une grande partie de ces protéines sont très peu caractérisées mais sont néanmoins associées à des pathologies très importantes pour l'homme comme l'arthrite rhumatoïde, la formation de calculs rénaux, ou l'inhibition du VIH. Si les mécanismes moléculaires à la base de ces activités sont pour l'heure méconnus, certaines de ces propriétés, comme la puissante capacité inhibitrice de HPBP aussi bien pour des souches de VIH sensibles que résistantes aux traitements antirétrovirales, ouvrent de nouveaux champs d'investigations et de nouveaux espoirs de thérapie dans la lutte contre le VIH.

REMERCIEMENTS

Mikael Elias est supporté par le programme IEF Marie Curie (contrat No. 252836).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Berna A., Bernier F., Scott K., Stuhlmuller B. — Ring up the curtain on DING proteins. *FEBS Lett*., 2002, *524,* 6-10.

[2] Hain N.A., Stuhlmuller B., Hahn G.R., Kalden J.R., Deutzmann R., Burmester G.R. — Biochemical characterization and microsequencing of a 205-kDa synovial protein stimulatory for T cells and reactive with rheumatoid factor containing sera. *J. Immunol.*, 1996, *157,* 1773-1780.

[3] Berna A., Bernier F., Chabriere E., Elias M., Scott K., Suh A. — For whom the bell tolls? DING proteins in health and disease. *Cell Mol. Life Sci*., 2009, *66*, 2205-2218.

[4] Berna A., Bernier F., Chabriere E., Perena T., Scott K. — DING proteins ; novel members of a prokaryotic phosphate-binding protein superfamily which extends into the eukaryotic kingdom. Int. *J. Biochem. Cell Biol.,* 2008, *40,* 170-175.

[5] Berna A., Scott K., Chabriere E., Bernier F. — The DING family of proteins: ubiquitous in eukaryotes, but where are the genes? *Bioessays*, 2009, *31*, 570-580.

[6] Morales R., Berna A., Carpentier P., Contreras-Martel C., Renault F., Nicodème M. *et al.* — Serendipitous discovery and X-ray structure of a human phosphate binding apolipoprotein. *Structure*, 2006, *14,* 601-609.

[7] Kumar V., Yu S., Farell G., Toback F.G., Lieske J.C. — Renal epithelial cells constitutively produce a protein that blocks adhesion of crystals to their surface. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2004, *287*, F373-383.

[8] Khan S.A., Matsysiak-Zablocki E., Ball R., Krtolica A., Hawkings G., Ghahremani M. *et al.* — Steroidogenesis-inducing protein, isolated from human ovarian follicular fluid, is a potent mitogen for cell lines derived from ovarian surface epithelial carcinomas. *Gynecologic oncology*, 1997, *66,* 501-508.

[9] Lesner A., Shilpi R., Ivanova A., Gawinowicz M.A., Lesniak J., Nikolov D. *et al.* — Identification of X-DING-CD4, a new member of human DING protein family that is secreted by HIV-1 resistant CD4(+) T cells and has anti-viral activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009, *389*, 284-289.

[10] Morales R., Berna A., Carpentier P., Contreras-Martel C., Renault F., Nicodeme M. *et al.* — Discovery and crystallographic structure of human apolipoprotein]. *Ann. Pharm. Fr.*, 2007, *65*, 98-107.

[11] Shih D.M., Gu L., Xia Y.R., Navab M., Li W.F., Hama S. *et al.* — Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature*, 1998, *394,* 284-287.

[12] Renault F., Chabrière E., Andrieu J.P., Dublet B., Masson P., Rochu D. — Tandem purification of two HDL-associated partner proteins in human plasma, paraoxonase (PON1) and phosphate binding protein (HPBP) using hydroxyapatite chromatography. J. Chromatogr. *B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2006, *836,* 15-21.

[13] Rochu D., Renault F., Elias M., Hanne S., Cléry-Barraud C., Chabrière E. *et al.* — Functional states, storage and thermal stability of human paraoxonase: Drawbacks, advantages and potential. *Toxicology*, 2007, *142*.

[14] Rochu D., Renault F., Clery-Barraud C., Chabrière E., Masson P. — Stability of highly purified human paraoxonase (PON1): Association with human phosphate binding protein (HPBP) is essential for preserving its active conformation(s). *Biochim. Biophys. Acta,* 2007, *1774*, 874-883.

[15] Rochu D., Chabrière E., Renault F., Elias M., Clery-Barraud C., Masson P. — Stabilization of the active form(s) of human paraoxonase by human phosphate-binding protein. *Biochem. Soc. Trans*., 2007, *35,* 1616-1620.

[16] Rochu D., Chabrière E., Elias M., Renault F., Clery-Barraud C., Masson P. — Stabilisation of Active Form of Natural Human PON1 Requires HPBP in The Paraoxonases: Their Role in Disease Development and Xenobiotic Metabolism 2008, Springer Netherlands, pp 171-183.

[17] Diemer H., Elias M., Renault F., Rochu D., Contreras-Martel C., Schaeffer C. *et al.* — Tandem use of X-ray crystallography and mass spectrometry to obtain ab initio the complete and exact amino acids sequence of HPBP, a human 38-kDa apolipoprotein. *Proteins*, 2008, *71*, 1708-1720.

[18] Perrera T., Berna A., Scott K., Lemaitre-Guillier C., Bernier F. — Proteins related to St. John's Wort p27SJ, a suppressor of HIV-1 expression, are ubiquitous in plants. *Phytochemistry*, 2008, *69*, 865-872.

[19] Collombet J.M., Elias M., Gotthard G., Four E., Renault F., Joffre A. *et al.* — Eukaryotic DING proteins are endogenous: an immunohistological study in mouse tissues. PLoS One, 2010, *5*, e9099.

[20] Ahn S., Moniot S., Elias M., Chabrière E., Kim D., Scott K. — Structure-function relationships in a bacterial DING protein. *FEBS Lett.*, 2007, *581,* 3455-3460.

[21] Darbinian N., Popov Y., Khalili K., Amini S. — Creation of a bi-directional protein transduction system for suppression of HIV-1 expression by p27SJ. *Antiviral Res.*, 2008, *79*, 136-141.

[22] Darbinian N., Gomberg R., Mullen L., Garcia S., White M.K., Khalili K. *et al.* — Suppression of HIV-1 transcriptional elongation by a DING phosphatase. *Journal of Cellular Biochemistry,* 2011, *112*, 225-232.

[23] Darbinian N., Czernik M., Darbinyan A., Elias M., Chabrière E., Bonasu S. *et al.* — Evidence for phosphatase activity of p27SJ and its impact on the cell cycle. *J. Cell Biochem.*, 2009, *107*, 400-407.

[24] Bookland M.J., Darbinian N., Weaver M., Amini S., Khalili K. — Growth inhibition of malignant glioblastoma by DING protein. *J. Neurooncol.*, 2011.

[25] Lesner A., Li Y., Nitriewicz J., Li G., Kartvelishvili A., Kartvelishvili M. *et al.* — A soluble factor secreted by an HIV-1-resistant cell line blocks transcription through inactivating the DNA-binding capacity of the NF-kappa B p65/p50 dimer. *J. Immunol.*, 2005, *175,* 2548-2554.

[26] Ivanova A., Shilpi R.Y., Sachdeva R., Li G., Simm M. — Native X-DING-CD4 protein secreted by HIV-1 resistant CD4+ T cells blocks activity of IL-8 promoter in human endothelial cells infected with enteric bacteria. *Innate Immun.*, 2011.

[27] Elias M., Liebschner D., Gotthard G., Chabrière E. — Structural insights and ab initio sequencing within the DING proteins family. *J. Synchrotron. Radiat.*, 2011, *18,* 45-49.

[28] Moniot S., Elias M., Kim D., Scott K., Chabrière E. — Crystallization, diffraction data collection and preliminary crystallographic analysis of DING protein from Pseudomonas fluorescens. Acta Crystallogr. Sect. F. *Struct. Biol. Cryst. Commun.*, 2007, *63,* 590-592.

[29] Felder C.B., Graul R.C., Lee A.Y., Merkle H.P., Sadee W. — The Venus flytrap of periplasmic binding proteins: an ancient protein module present in multiple drug receptors. *AAPS PharmSci.*, 1999, 1, E2.

[30] Luecke H., Quiocho F.A. — High specificity of a phosphate transport protein determined by hydrogen bonds. *Nature*, 1990, *347*, 402-406.

[31] Scott K., Wu L. — Functional properties of a recombinant bacterial DING protein: comparison with a homologous human protein. Biochim. *Biophys.* Acta, 2005, *1744*, 234-244.

[32] Poole K., Hancock R.E. — Phosphate transport in Pseudomonas aeruginosa. Involvement of a periplasmic phosphate-binding protein. *Eur. J. Biochem.,* 1984, *144,* 607-612.

[33] Liebschner D., Elias M., Moniot S., Fournier B., Scott K., Jelsch C. *et al.* — Elucidation of the phosphate binding mode of DING proteins revealed by subangstrom X-ray crystallography. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, *131*, 7879-7886.

[34] Cherrier T., Elias M., Jeudy A., Gotthard G., Le Douce V., Hallay H. *et al.* — Human-Phosphate-Binding-Protein inhibits HIV-1 gene transcription and replication. *Virology journal*, 2011, *8*, 352.

[35] Cihlar T., Birkus G., Greenwalt D.E., Hitchcock M.J. — Tenofovir exhibits low cytotoxicity in various human cell types: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Res.*, 2002, *54*, 37-45.

DISCUSSION

M. Luc MONTAGNIER

Si on ne détecte pas le gène de la protéine DING, comment a-t-on pu étudier sa transcription ?

Pour les gènes des protéines DING, aucun locus ni ORF n'ont été identifiés chez les eucaryotes. Néanmoins, certaines séquences nucléiques ont pu être amplifiées mais que nous ne pouvons toujours pas les attribuer au niveau des chromosomes. Ces séquences ont permis de désigner des amorces qui ont été utilisées pour étudier la transcription des gènes des protéines DING.

M. Jean-Yves LE GALL

Comment se fait-il que partant d'une séquence peptidique complète (HPBP), il ne soit pas possible de retrouver la séquence génomique correspondante ? Envisagez-vous des hypothèses de synthèse peptidique non classiques ? Le HPBP dans le plasma est associé au complexe HDL/paraoxonase ; il s'agit donc d'une molécule hydrophobe. Comment expliquez-vous qu'elle puisse également se comporter comme une molécule hydrophile ?

Il se peut que ces gènes aient des propriétés particulières qui empêchent leur séquençage. Par exemple, il est difficile de séquencer certaines régions des chromosomes telles que l'hétérochromatine ou les régions centromériques avec les techniques actuelles. Une synthèse peptidique non classique est peu probable vu que nous avons réussi a amplifier quelques séquences partielles des gènes codant les protéines DING chez l'homme et chez plusieurs plantes. Il faut noter que les protéines DING sont une famille de protéines, et que certaines ne sont pas hydrophobes. HPBP est une protéine hydrophobe, associée avec la paraoxonase. Une fois séparé l'une de l'autre, ces deux protéines ne sont plus stables.

Mme Monique ADOLPHE

Avez-vous étudié les différences éventuelles dans le taux de protéine DING, les sidéens résistants ou sensibles au VIH ?

Les mesures de concentration des protéines DING dans une cohorte de patient « élites contrôleurs » sont en cours.

M. François-Bernard MICHEL

Après votre enthousiasme de jeunesse consécutif à la découverte des protèines DING, êtes-vous un « déçu », devant la multitude des questions sans réponse et des travaux à poursuivre ?

Même s'il est parfois décourageant en voulant fermer une porte d'en ouvrir de nouvelles, les protéines DING sont un sujet passionnant avec de nombreuses retombées. Néanmoins, on avance avec des applications concrètes comme leurs propriétés antivirales. J'ai du temps devant moi pour percer les mystères concernant les protéines DING.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 705-716, séance du 20 mars 2012

COMMUNICATION : Mise au point

La carcinogenèse colorectale

MOTS-CLÉS : TUMEURS COLORECTALES. POLYPES COLIQUES. ADÉNOMES

Colorectal carcinogenesis

KEY-WORDS (Index medicus) : COLORECTAL NEOPLASMS. COLONIC POLYPS. ADENOMA

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Niki AGNANTIS *, Anna C. GOUSSIA

RÉSUMÉ

Pendant longtemps, les adénocarcinomes colorectaux ont été considérés comme une entité homogène et les adénomes traditionnels ont représenté les lésions précancéreuses les mieux connues. Les données morphologiques et moléculaires actuelles montrent une voie alternative appelée voie des tumeurs festonnées. Cette voie paraît responsable d'environ 10 à 15 % de la survenue des adénocarcinomes colorectaux sporadiques. Les lésions festonnées, qui peuvent aboutir à un cancer, ont des caractéristiques épigenétiques, moléculaires et histopathologiques distinctes. Ils représentent un sous-type relativement fréquent et distinct de cancers colorectaux qui comporte un phénotype CIMP et/ou MSI-H et/ou des mutations de BRAF. Les caractéristiques spécifiques de la voie des tumeurs festonnées sont la mutation du gène BRAF, la méthylation excessive de l'îlot CpG et la grande fréquence de l'instabilité microsatellitaire. Une meilleure caractérisation moléculaire et morphologique de ces nouvelles lésions précancéreuses potentielles s'impose afin d'améliorer la stratégie de prise en charge de ces lésions.

SUMMARY

Colorectal adenocarcinomas were long thought to be an homogeneous entity, in which traditional adenomas of the colon were the best-recognized and most common precursor lesions. Current morphological and molecular data suggest an alternative pathway of

* Chaire d'anatomie pathologique, Faculté de médecine, Université de Ioannina, Grèce.

Tirés à part. Madame le professeur émérite, NIKI Agnantis. Chaire d'Anatomie pathologique, Faculté de médecine, Université de Ioannina — 45110 Ioannina Grèce.
e.mail : agnantin@gmail.com
Article reçu le 7 avril 2011, accepté le 9 janvier 2012

colorectal carcinogenesis involving " serrated neoplasia ". This pathway seems to be responsible for approximately 10 % to 15 % of sporadic colorectal adenocarcinomas. These serrated lesions, that may progress to cancer, show relatively distinct histopathological molecular and epigenetic features not commonly seen in traditional adenomas. Key characteristics of the serrated neoplasia pathway include BRAF gene mutations, excess CpG island methylation, and subsequent microsatellite instability. A major challenge for pathologists is to identify these new potential precursor lesions, in order to enable early diagnosis and treatment.

Le cancer colorectal (CCR) est l'un des cancers les plus fréquents dans les pays industrialisés. Son incidence est particulièrement élevée en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest. Il constitue la deuxième cause de décès par cancer après le cancer du poumon. Environ 70 % des CCR sont sporadiques, et moins de 10 % des patients ont une prédisposition héréditaire. La polypose adénomateuse familiale (FAP) et le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (pour cancer colorectal héréditaire sans polypose) sont des conditions héréditaires dominantes.

Depuis des années, de nombreuses études ont essayé d'identifier les lésions qui précèdent le CCR. Elles ont conduit au concept que le CCR se développait par l'intermédiaire une succession d'étapes distinctes du point de vue histologique. Les adénomes tubuleux, villeux et tubulo-villeux, ont été considérés comme des précurseurs de presque tous les CCR sporadiques. Le trait morphologique qui caractérise ces adénomes est la présence de dysplasie ou néoplasie intra-épithéliale.

Ces dernières années, il a été montré qu'un groupe distinct de lésions colorectales, appelées des « lésions festonnées », sont des prolifération épithéliales clonales dont les altérations génétiques ont été identifiées et qui sont maintenant considérées comme les précurseurs de certains CCR [1]. Ces observations ont nuancé le dogme de la séquence univoque adénome-carcinome dans la carcinogenèse colorectale.

La voie « classique » de la séquence adénome-carcinome.

La séquence adénome-carcinome est le concept qui décrit le passage progressif d'un épithélium normal à un épithélium dysplasique, puis à un cancer, qui va de pair avec des évènements génétiques et épigénétiques multiples. Les lésions précoces sont constituées de cellules adénomateuses, légèrement dysplasiques, immatures et pseudo-stratifiées. Dans certains cas, on peut observer un spectre histologique continu dans le développement de la dysplasie. Plusieurs données soutiennent le concept de la séquence adénome-carcinome : distribution anatomique similaire des deux lésions qui peuvent coexister dans la même tumeur, incidence plus élevée des CCR chez les malades qui ont des adénomes, diminution de l'incidence des CCR après exérèse des adénomes, absence de carcinome *in situ* en dehors des zones adénomateuses, enfin, existence d'altérations génétiques et moléculaires similaires dans les deux lésions [2].

Bien que tout adénome ait la capacité d'avoir une évolution maligne, seul un petit nombre d'entre eux évolue vers un cancer invasif. La plupart des adénomes se stabilisent ou même régressent. Une évolution vers l'apoptose, l'inflammation lymphoïde stromale et la thrombose des vaisseaux est parfois observée histologiquement, ce qui suggère que ces mécanismes jouent un rôle important dans la régression de certains adénomes [3, 4].

Les éléments qui sont considérés comme étant des facteurs de risque d'évolution maligne des adénomes sont leur taille, leur architecture, et leur degré de dysplasie [5]. Les adénomes de moins d'un centimètre de diamètre ont un risque très faible (<5 %) d'évoluer vers un cancer, alors que les adénomes plus volumineux ont un risque plus important, qui augmente avec leur taille. La morphologie des lésions intervient également. Dans les adénomes villeux, le risque de cancer est de 17 % et dans les adénomes avec dysplasie de haut grade de 40 % environ. Des dysplasies de haut grade ou des cancers invasifs sont observés dans 75 % des adénomes plans non polypoïdes, alors que ce taux n'est que de 8 % dans les adénomes polypoïdes. Ces données montrent que les adénomes plans ont un risque plus élevé de transformation maligne que les autres adénomes [6]. Le délai moyen de dégénérescence n'est pas connu précisément. Néanmoins, des délais de 7 à 11 ans ont été rapportés, respectivement dans le cas d'adénomes avec dysplasie sévère ou dysplasie modérée.

Des études ont décrit des lésions microscopiques de la muqueuse colique qui seraient des précurseurs morphologiques précoces du CCR [7]. Ce sont des lésions non polypoïdes, minuscules, connues sous le nom de « foyers cryptiques aberrants » (ACF) et, aujourd'hui, la séquence traditionnelle adénome-carcinome de la carcinogenèse colorectale à évolué vers la notion de séquence ACF-adénome-carcinome. Microscopiquement, trois types d'ACF ont été reconnus : le type dysplasique (ACF-D), le type hyperplasique-hétéroplasique (ACF-H) et le type mixte. Le type ACF-D ressemble aux micro-adénomes : les cellules cryptiques sont de taille augmentée, allongées et parfois stratifiées avec absence de polarisation des noyaux. Le nombre de cellules caliciformes est accru [8]. Le type ACF-H ressemble aux polypes hyperplasiques en miniature. Le type ACF-D est reconnu comme une lésion précurseur du CCR, mais la corrélation entre ACF-H et CRC est moins certaine. Néanmoins, certaines données récentes suggèrent la réalité de cette séquence : potentiel clonogénique des ACF-H, incidence similaire et distribution anatomique des lésions ainsi que certaines altérations génétiques communes avec le CCR.

Altérations moléculaires dans la séquence adénome-carcinome

Depuis longtemps, Fearon et Volgestein ont proposé une base moléculaire à la carcinogenèse colorectale dans le modèle séquentiel adénome-carcinome. Ils ont décrit une accumulation d'événements génétiques conférant chacun un avantage au développement sélectif de la cellule du côlon intéressée [9]. Dans leur modèle, l'activation mutationnelle des oncogènes et l'inactivation mutationnelle des gènes suppresseurs de tumeur conduisent au développement des tumeurs colorectales.

Des mutations du gène suppresseur de tumeur responsable de la polypose adénomateuse du côlon (APC), constituent un événement décisif dans la carcinogenèse colorectale. Elles surviennent précocement dans la séquence adénome-carcinome et certaines données soulignent le rôle d'APC comme « garde-barrière » dans l'évolution du cancer [10]. La protéine codée est une protéine multifonctionnelle, qui interagit avec différentes protéines dans la cellule incluant la β-caténine, la γ-caténine, la « glycogen synthase kinase » (GSK)-3 β, l'axine et la tubuline [2,11]. Ces interactions interviennent dans l'adhérence cellulaire, la stabilité du cytosquelette microtubulaire, et la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose. L'une des fonctions importantes d'APC est la régulation de la β-catétine intracellulaire [12-14]. Les mutations du gène APC ont pour résultat l'insuffisance de la régulation de la β-caténine produisant l'hyperprolifératon de l'épithélium colique. Les mutations d'APC ont été trouvées dans les adénomes (20 % à 80 %) et dans les carcinomes (52 % à 60 %), fait qui suggère que ces mutations ont lieu précocement au cours du développement du CCR. De plus, dans les polyposes adénomateuses familiales, des mutations ont été plus fréquemment trouvées dans les petits adénomes que dans les grands, ce qui renforce l'idée que de telles mutations se rencontrent précocement dans la séquence adénome-carcinome [2].

À elles seules les mutations d'APC sont insuffisantes dans le développement des adénomes. Les candidats précoces à la transformation des adénomes sont les oncogènes RAS. L'oncogène KRAS code une protéine de 21 kDa impliquée dans la traduction du signal de voies de régulation importantes pour la prolifération normale et la différenciation [15]. Les mutations du gène KRAS induisent une croissance de l'activité cellulaire qui transforme l'épithélium hyperprolifératif en adénome. Les mutations de KRAS surviennent dans 35 % à 45 % des CCR, dans 50 % des adénomes de plus de 1 cm et seulement dans 9 % des petits adénomes [2,16]. Ces données suggèrent que les mutations de KRAS ont lieu précocement dans la séquence adénome-adénocarcinome, mais il est peu probable qu'elles soient un facteur qui déclenche la carcinogenèse colorectale.

Tandis que les mutations de KRAS s'observent dans la muqueuse histologiquement normale, elles sont présentes dans la muqueuse dysplasique et coexistent avec les mutations d'APC. Cela signifie que les mutations de KRAS ne confèrent aucun avantage de croissance en l'absence d'une mutation du gène APC. Notre expérience sur des coupes tissulaires de tumeurs colorectales a montré que l'expression immunohistochimique de KRAS est plus élevée dans les adénomes que dans les carcinomes et que, dans les adénomes, elle augmente avec le degré de la dysplasie [17-19].

Les mutations du gène DCC, identifié comme suppresseur de tumeur, représentent une troisième étape dans la séquence des altérations génétiques identifiées par Fearon et Vogelstein. La perte du chromosome 18q sur lequel est localisé le gène DCC a été observée dans les adénomes précoces (10 % à 30 %) et dans les adénomes tardifs (50 % à 60 %) [20, 21]. D'autres gènes suppresseurs de tumeur ont été identifiés dans cette région, comme les gènes SMAD2 et SMAD4. Les protéines de ces gènes sont des médiateurs TGFβ, qui exerce des effets importants sur les cellules,

intervenant dans la régulation de la croissance cellulaire, la différenciation, la production de matrice et l'apoptose [22, 23). Les mutation des gènes SMAD2 et SMAD4 ont été rapportées dans 25 % à 30 % des CCR [4].

Les altérations du gène P53 ont été observées dans 4 % à 25 % des adénomes, dans 50 % des adénomes avec foyers de dégénérescence et dans 50 % à 75 % des CCR [24, 25]. Ces données suggèrent que l'inactivation fonctionnelle de la protéine p53 est associée à la transformation d'adénome en carcinome. Les mutations du gène p53 sont fréquemment corrélées avec l'expression immunohistochimique accrue de la protéine p53. L'hyper-expression de la protéine p53 a rarement été observée dans les adénomes avec dysplasie de bas grade, mais fréquemment dans les adénomes avec dysplasie de haut grade et les CCR [26].

La voie des tumeurs festonnées

La voie des tumeurs festonnées a récemment été identifiée comme une voie distincte et alternative à celle de la séquence classique adénome-carcinome [27, 28]. Des données attestent que la progression des tumeurs dans le cadre de cette voie est plus rapide que dans la séquence habituelle adénome-carcinome [29-31]. Certaines nouvelles lésions précurseurs ont été reconnues comme pouvant conduire à un groupe de CCR caractérisé par des traits moléculaires et morphologiques distincts des CCR habituels. La voie des tumeurs festonnées va des polypes festonnés à une lésion maligne, l'adénocarcinome festonné. Les polypes festonnés forment un groupe hétérogène de lésions muqueuses qui incluent des polypes non dysplasiques, des polypes hyperplasiques, des polypes/adénomes sessiles festonnés, et des polypes avec dysplasie cytologique évidente, notamment les adénomes festonnés traditionnels et les polypes mixtes [32-34]. Les lésions précurseurs potentielles des polypes festonnés, sont les ACF-H, ce qui suggère la séquence ACF-H, polypes festonnés, carcinome [27, 35].

Les critères morphologiques du diagnostic des polypes festonnés sont contradictoires et beaucoup de ces lésions sont mal reconnues. On a récemment proposé des critères histopathologiques d'identification [36].

Les polypes hyperplasiques sont des petites lésions sessiles qui représentent 80 % à 90 % de toutes les lésions festonnées et sont le plus souvent localisés dans le côlon distal et le rectum. Histologiquement, les polypes hyperplasiques sont faits de cryptes développées selon un modèle luminal contourné. La dentelure épithéliale est resserrée à la surface des cryptes qui contiennent des cellules matures avec une quantité variée de mucine. Il n'y a pas d'atypie nucléaire à l'exception de quelques noyaux vésiculaires.

Les adénomes festonnés traditionnels ont une prédilection pour le côlon distal et le rectum, constituant environ 2 % des adénomes colorectaux. Ils ont un modèle de croissance polypoïde avec une base élargie et une architecture dentelée complexe. La dysplasie (90 % de bas grade et 10 % de haut grade) apparaît habituellement avec

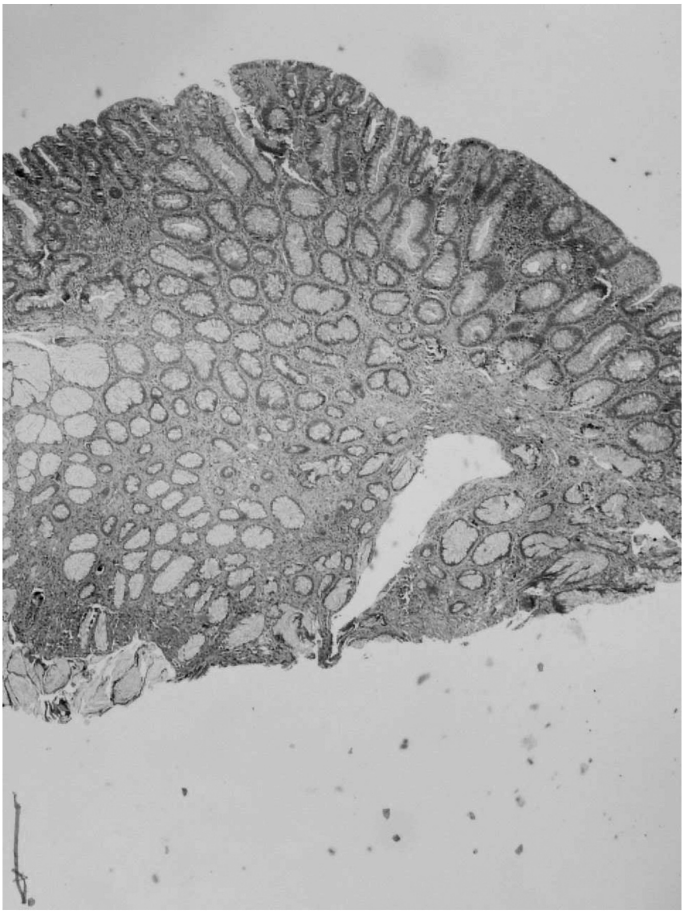


FIG. 1.

une stratification nucléaire et un cytoplasme éosinophile. Les cellules épithéliales se différencient de celles de l'adénome conventionnel par le fait que les cellules de celui-ci ont une hyperchromie nucléaire proéminente et un cytoplasme basophile.

Les polypes/adénomes sessiles festonnés constituent approximativement 10 % à 20 % des polypes festonnés. Ils sont sessiles avec une prédilection pour le côlon droit et se voient souvent chez des femmes d'âge moyen. Histologiquement, les cryptes sont dilatées et bifurquées, pleines de mucine et la dentelure se voit surtout à leur base. Les cryptes peuvent présenter une croissance parallèle à la *muscularis mucosae*. Des atypies cytologiques subtiles peuvent être observées.

Les polypes mixtes sont des polypes de morphologie dentelée (dysplasique ou non) qui contiennent des aires de composante dysplasique conventionnelle (tubuleuse, villeuse ou tubulo-villeuse). Ces polypes se différencient des adénomes festonnés par

des zones adénomateuses qui ont une architecture tubuleuse, contrastant avec les lumières dentelées observées dans les adénomes festonnés.

Des données récentes suggèrent quecertains polypes, surtout les adénomes festonnés traditionnels et les polypes/adénomes sessiles festonnés ont un risque de transformation mailgne au moins aussi important que les adénomes classiques. Ces données incluent : la reconnaissance de régions dysplasiques dans les adénomes festonnés traditionnels et les polypes/adénomes sessiles festonnés, la reconnaissance d'adénomes festonnés adjacents aux carcinomes, et le risque accru de CCR dans la polypose hyperplasique/festonnée, et l'existence d'altérations communes génétiques et épigénétiques dans les diverses étapes de la voie des tumeurs festonnées [34, 37-39].

Altérations moléculaires dans la voie des tumeurs festonnées

Les altérations génétiques précoces des lésions festonnées sont les mutations des gènes BRAF et KRAS [32]. Les mutations de BRAF ont plus souvent été trouvées dans les polypes/adénomes sessiles festonnés (75 % à 80 %) et les polypes mixtes (40 % à 90 %) que dans les polypes hyperplasiques (19 % à 36 %) ou que dans les adénomes festonnés traditionnels (20 % à 33 %) [40-42]. De plus, des mutations du gène BRAF ont été trouvées dans 43 % à 76 % des CCR sporadiques [43]. Les mutations de BRAF sont, au contraire, rares dans l'ACF-H [32]. Les mutations de KRAS ont été observées dans environ 82 % des ACF-H, dans 80 % des adénomes festonnés traditionnels et moins souvent dans les polypes/adénomes sessiles festonnés (7 %) et les polypes hyperplasiques (4 % à 37 %) [41, 44, 45]. Une inhibition de l'apoptose survient souvent dans la voie des tumeurs festonnées. Elle est probablement médiée par KRAS ou BRAF activé/muté. L'activation de la transduction du signal anti-apoptotique de BRAF dans les lésions festonnées se fait par la voie MEK/Erk [46].

L'hyperméthylation est un phénomène précoce de la voie des tumeurs festonnées [36]. La méthylation du promoteur est un mécanisme important de la perte d'expression des gènes au cours de la carcinogenèse. Le phénotype de méthylation des îlots CpG (CIMP) comporte une méthylation épigénétique des îlots CpG des régions promotrices du génome, qui abolit la transcription des gènes correspondants. En fonction du nombre de gènes méthylés, on décrit un phénotype CIMP-H élevé et CIMP-L réduit [41, 45]. Le phénotype CIMP-H a été détecté dans les polypes hyperplasiques, l'ACF et même dans la muqueuse normale du côlon proximal chez des patients ayant une polypose hyperplasique, et dans la muqueuse de patients avec CCR [47, 48]. Le phénotype CIMP est lié à divers traits moléculaires et cliniques comme le sexe féminin, l'âge avancé, la présence de mutations du point V600E du gène BRAF et la haute fréquence de l'instabilité microsatellitaire (MSI-H) [49].

L'instabilité microsatellitaire due à la méhtylation de l'ADN a été décrite pour la première fois dans le syndrome de Lynch, où les mutations germinales des gènes de réparation des erreurs de replication de l'ADN (gènes MMR pour MisMatch

Repair) ont pour résultat un phénotype MSI-H dans plus de 90 % des cas. Les CCR sporadiques MSI-H se développent en conséquence de l'inactivation du gène MMR MLH1 par due à la méthylation acquise de son promoteur. La méthylation de MLH1 a été trouvée dans 30 % des polypes hyperplasiques, 70 % des polypes/adénomes sessiles festonnés et dans 86 % des CCR MSI-H sporadiques [50, 51]. La perte de l'expression de MLH1 en immunohistochimie a été mise en évidence dans les lésions festonnées, surtout dans les polypes/adénomes sessiles festonnés, ce qui suggère que ces lésions sont de fréquents précurseurs des CCR sporadiques MSI-H [29, 43]. Des niveaux bas de MSI (MSI-L) s'associent à la méthylation de la méthyltransférase de l'ADN méthylguanine 0-6. Une méthylation de la MGMT a été trouvée dans 22 % des polypes hyperplasiques, dans 25 % des polypes/adénomes sessiles festonnés, dans 16 % à 22 % des adénomes festonnés traditionnels, et dans 50 % des adénocarcinomes festonnés {52, 53]. Il a été suggéré que la plupart des adénocarcinomes festonnés prennent leur origine à partir d'adénomes festonnés.

CONCLUSION

En se basant sur les observations morphologiques, les études moléculaires montrent qu'en plus du paradigme maintenant ancien de la séquence traditionnelle adénome-carcinome, une voie alternative intervient dans la carcinogenèse colorectale, appelée voie des tumeurs festonnées. Les adénocarcinomes festonnés sont l'aboutissement de cette voie et représentent un sous-type relativement fréquent et distinct de CCR, qui comporte un phénotype CIMP et/ou MSI-H, et/ou des mutations de BRAF. Les lésions festonnées précurseurs du CCR ne sont pas des lésions homogènes et les anatomopathologistes ne possèdent pas de critères suffisamment uniformes pour leur diagnostic. Une meilleure caractérisation moléculaire et morphologique s'impose afin d'améliorer la stratégie de prise en charge de ces lésions.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Jass J.R. — Molecular heterogeneity of colorectal cancer: Implications for cancer control. *Surg.Oncol.,* 2007, *16*, 57-59.

[2] Leslie A., Carey F.A., Pratt N.R., Steele R.J.C. — The colorectal adenoma-carcinoma sequence.*Br. J. Surg., 2002, 89, 845-860.*

[3] Agnantis N.J., Goussia A., Ioachim E., Stefanou D. — Role of immunohistochemical expression of Bcl-2 in colorectal carcinoma. In *Handbook of Immunohistochemistry and in-situ Hybridization of Human Carcinomas. Vol.2, Molecular Pathology: Colorectal and Prostate carcinomas* (Ed.Hayat M.A., Elsevier Academic Press, USA, chapter 8, pp 193-199), 2005.

[4] Piard F., Chapusot C., Ecarnot-Laubriet A. *et al* — Molecular markers of hetergeneity in colorectal cancers and adenomas. *Eur. J. Cancer Prevent.,* 2002, *11,* 85-97.

[5] O'Brien M.J., Winawer S.J., Zauber A.G. et *al.* — The National Polyp Study: patient and polyp characteristics associated with high grade dysplasia in adenomas.*Gastroenterology,* 1990, *98,* 371-379.

[6] Risio M. — The natural history of adenomas.*Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.,*2010, *24,* 271-280.

[7] Gheng L., Lai M.-D. — Aberrant crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.,* 2003, *9,* 2642-2649.

[8] Ronducci L., Stamp D., Medline A. *et al.* —Identification and qualification of aberrant crypt foci and microadenomas in the human colon.*Hum. Pathol.,* 1991,*22,* 287-294.

[9] Fearon E.R., Vogelstein B. — A generic model for colorectal tumorigenesis. *Cell,* 1990*, 61*, 759-767.

[10] Groden J., Thliveris A., Samowitz W. *et al.* — Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell,* 1991, *66,* 589-600.

[11] Rubinfeld B., Albert I., Porfiri E. *et al.* — Binding of GSK3β to the APC-β-catenin complex and regulation of complex assembly. *Science*, 1996, *272,* 1023-1026.

[12] Fearnhead N.S., Britton M.P., Bodmer W.F. — The ABC of APC.*Hum. Mol. Genet.,* 2001*, 10,* 721-733.

[13] Kitisin K., Mishra L. — Moleculare biology of colorectal cancer: new targets. *Semin. Oncol.,* 2006, *33*, S14-S23.

[14] Munemitsu S., Albert I., Souza B. *et al.*. — Regulation of intracellular β-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein. *Proc. Natl. Acad Sci. U.S.A.,*1995, *92,* 3046-3050.

[15] Bourne H.R., Sanders D.A., McCormick F. — The GTPase superfamily: a conserved switch for diverse cell functions. *Nature,* 1990, *348,* 125-132.

[16] Rashid A., Zahueak M., Goodman S.N., Hamilton S.R. — Genetic epidemiology of mutated K-ras proto-oncogene, altered suppressor genes, and microsatellite instability in colorectal adenomas. *Gut,* 1999, *44,* 826-833.

[17] Agnantis N.J., Spandidos D.A. — Ras and c-myc oncoprotein expression in human colorectal tumors. In *Hereditary colorectal cancer (* Eds.Utsonomiya J., Lynch H.T., Publ.Springer-Verlag, Tokyo, pp 483-487), 1990.

[18] Agnantis N.J., Apostolikas N., Sfikas C. *et al*. — Immunohistochemical detection of ras P21 and C-myc P62 in colonic adenomas and carcinomas. *Hepato-Gastroenterology,* 1991,*3*,153-160.

[19] Athanassiadou S.E., Stefanou D., Nonni A., Agnantis N. J. — Immunohistochemical study of the ras gene family in human benign, premalignant and cancerous large bowel lesions. *Cancer Mol. Biol.,* 1996*, 3,* 745-752.

[20] Boland C.R., Sato J., Appelman H.D. *et al* — Microallelotyping defines the sequence and tempo of allelic losses at tumour suppressor gene loci during colorectal cancer progression. *Nat. Med.,* 1995, *1,* 902-909.

[21] Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R.*et al.* — Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med.,*1988, *319*, 525-532.

[22] Duff E.K., Clarke A.R. — Smad4 (DPC4) — a potent tumour suppressor? *Br. J. Cancer,* 1998, *78*, 1615-1619.

[23] Heldin C.M., Miyazono K., ten Dijke P. — TGF-β signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature,* 1997, *390*, 465-471.

[24] Kaklamanis L., Gatter K.C., Mortensen N. et *al.* — p53 expression in colorectal adenomas. *Am. J. Pathol.,* 1993, *142*, 87-93.

[25] Yamaguchi A., Makimoto K., Goi T. *et al.* — Overexpression of p53 protein and proliferative activity in colorectal adenoma. *Oncology,* 1994, *51*, 224-227.

[26] Goussia A., Ioachim E., Agnantis N.J. *et al.* — Bcl-2 expression in colorectal tumors. Correlation with p53, mdm-2, Rb proteins and proliferation indices. *Histol. Histopathol.,* 2000, *15,* 667-672.

[27] Jass J.R. — Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway? *J. Pathol.,* 2001, *193*, 283-285.

[28] Jass J.R., Iino H., Ruszkiewicz A. *et al.* — Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum. *Gut,* 2000, *47*, 43-49.

[29] Goldstein N.S. — Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens: a study of eight cases. *Am. J. Clin. Pathol.,* 2006, *125,* 132-145.

[30] Lazarus R., Junttila O.E., Karttunen T.J. *et al.* — The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. *Am. J. Clin. Pathol.,*2005, *123,* 349-359.

[31] Oono Y., Fu K., Nakamura H.*et al.* — progression of a sessile serrated adenoma to an early invasive cancer within 8 months. *Dig. Dis. Sci.,* 2009, *54*, 906-909.

[32] Beach R., Chan A.O., Wu T.T. *et al.* — BRAF mutations in aberrant crypt foci and hyperplastic polyposis. *Am. J. Pathol.* 2005, *166,*1069-1075.

[33] Harvey N.T., Ruszkiewicz A. — Serrated neoplasia of the colorectum. *World J. Gastroenterol.,* 2007, *13,* 3792-3798.

[34] Lonngacre T.A., Fenoglio-Preiser C.M. — Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas.A distinct form of colorectal neoplasia. *Am. J. Surg. Pathol.,* 1990, *14*, 524-537.

[35] Suehiro Y., Hinoda Y. — Genetic and epigenetic changes in aberrant crypt foci and serrated polyps. *Cancer Sci.,* 2008, *99,* 1071-1076.

[36] Aust D.E., Barretton G.B., Members of the working group GI-pathology of the German Society of pathologists. — Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenoma, and mixed polyps)- proposal for diagnostic criteria. *Virchows Arch.,* 2010, *457,* 291-297.

[37] Jass J.R. — Hyperplastic-like polyps as precursors of microsatellite-unstable colorectal cancer *Am. J. Clin. Pathol.,* 2003, *119*, 773-775.

[38] Makinen M.J., George S.M., Jernvall P. *et al.* — Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma-prevalence, histological features and prognosis. *J. Pathol.,* 001, *193,* 286-294.

[39] Torlakovic E., Snover D.C. — Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology,* 1996, *110,* 748-755.

[40] Jass J.R., Baker K., Zlobek I. *et al.* — Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of " fusion " pathway to colorectal cancer. *Histopathology,* 2006, *49,* 121-131.

[41] Kambara T., Simms L.A., Whitehall V.L. *et al.* — BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancer of the colorectum. *Gut,* 2004, *53*, 1137-1144.

[42] Konichi K., Yamochi T., Makino R. et *al.* — .Molecular differences between sporadic serrated and conventional colorectal adenomas. *Clin. Cancer Res.,* 2004, *10,* 3082-3090.

[43] Makinen M.J. — Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology,* 2007, *50*, 131-150.

[44] Takayama T., Ohi M., Hayashi T. *et al.* — Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology,* 2001, *121*, 599-611.

[45] Yang S., Farraye F.A., Mack C. *et al.* — BRAF and KRAS mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum: relationship to histology and CpG island methylation status. *Am. J. Surg. Pathol., 2004*, *28,* 1452-1459.

[46] Erhardt P., Schremser E.J., Cooper G.M. — B-raf inhibits programmed cell death downstream of cytochrome c release from mitochondria by activating the MEK/Erk pathway. *Moll. Cell Biol., 19,* 5308-5315.

[47] Kawakami K., Ruszkiewicz A.., Bennett G. *et al.* — DNA hypermethylation in the normal colonic mucosa of patients with colorectal cancer. *Br. J. Cancer,* 2006, *94*, 593-598.

[48] Minoo P., Baker K., Goswami R. *et al.* — Extensive DNA methylation in normal colorectal mucosa in hyperplastic polyposis. *Gut,* 2006*, 55*, 1467-1474.

[49] Vakiani E., Yantiss R. — Pathologic features and biologic importance of colorectal serrated polyps. *Adv. Anat. Pathol.,* 2009, *16*, 79-91.

[50] Jass J.R. — Serrated adenoma of the colorectum and the DNA methylator phenotype. *Nat. Clin. Pract. Oncol.,* 2005*, 2,* 398-405.

[51] McGivern A., Wynter C.V., Whitehall V.L. *et al.* — Promoter hypermethylation frequency and BRAF mutations distinguish hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. *Fam. Cancer,* 2004*, 3,* 101-107.

[52] Dong S.M., Lee E.J., Jeon E.S. *et al.* — progressive methylation during the serrated neoplasia pathway of the colorectum. *Mod. Pathol.,* 2005, *18*, 170-178.

[53] O'Brien M.J., Yang S., Clebanoff J.L. *et al.* — Hyperplastic (serrated) polyps of the colorectum: relationship of CpG island methylator phenotype and K-ras mutation to location and histologic subtype. *Am. J. Surg. Pathol.,* 2004*, 28,* 423-434.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN et M. Jacques ROUËSSÉ

Le management que vous évoquez permet-il, par la génétique, de séparer dans les familles d'adénomatose polypeuse familiale dominante, les sujets sains des sujets mutés à risque cancérogène qu'il faudra colectomiser précocément ?

Il n'existe pas de test génétique pour ce groupe des patients. Une colectomie totale est indispensable, généralement avant l'âge de vingt ans.

M. Daniel SRAER

Existe-t-il des modifications épigénétiques qui expliquent l'effet des régimes dans le développement des cancers colo-rectaux ?

Il n'existe pas de modifications épigénétiques. Pourtant, il y a longtemps que nous connaissons la relation de la nutrition avec le développement d'un cancer, surtout gastrointestinal.

M. Daniel COUTURIER

Les deux mécanismes de cancérogénèse recto-colique : séquence adénome-cancer avec intervention d'une suite de mutation APC, K1Ras, P53 et instabilité des microsatellites

correspondent-ils à des pronostics différents et des localisations différentes sur le cadre-colique ?

Les patients qui montrent une instabilité des microsatellites ont un meilleur pronostic. Au niveau histologique nous observons une intense réaction lymphoplasmacellulaire du stroma.

M. Claude DREUX

Avez-vous observé un rapport entre le saignement de certains polypes avant leur transformation en carcinome et la mise en évidence de facteurs génétiques (K-Ras par exemple) ?

Il n'existe pas un tel rapport.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 717-737, séance du 20 mars 2012

RAPPORT 12-04

*Au nom d'un groupe de travail *** au sein de la Commission X (reproduction et développement)*

Médicaments et adaptation néonatale : l'héritage médicamenteux

MOTS-CLÉS : GROSSESSE/EFFETS DES MEDICAMENTS ET DES SUBSTANCES CHIMIQUES

Impact of drug exposure in utero on neonatal adaptation

KEY-WORDS (INDEX MEDICUS) : PREGNANCY/DRUG EFFECTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec cet article

Paul VERT * et Élisabeth ELÉFANT **

RÉSUMÉ

Les effets délétères potentiels des médicaments administrés à la mère sur l'enfant in *utero se réfèrent habituellement à une éventuelle tératogénicité. Les conséquences possibles des médicaments reçus passivement en fin de grossesse sur l'adaptation néonatale ne sont pas suffisamment connues des prescripteurs. Indépendamment des médicaments de l'analgésie obstétricale, la problématique concernerait plus de 15 % des nouveau-nés. Ce rapport a pour objet de rappeler les risques encourus du fait de « l'héritage médicamenteux » afin d'améliorer la sécurité des naissances dans des conditions de prescriptions par ailleurs légitimes. Les auteurs rappellent les modifications des paramètres pharmacologiques en cours de grossesse et la chronologie de l'exposition embryonnaire et fœtale, ainsi que les particularités du passage placentaire des médicaments. En se référant aux principaux phénomènes de l'adaptation physiologique néonatale, les altérations possibles des grandes fonctions sont énoncées, en particulier, pour le système nerveux, la respiration, la circulation..... Les effets fœtaux et néonataux des grandes classes pharmacologiques sont résumés en distinguant les médicaments formellement*

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : p.vert@maternité.chu-nancy

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, e-mail : elisabeth.elefant@trs.aphp.fr

*** Le groupe de travail était composé de MM. Claude Dreux, Patrice Queneau, Jean-Paul Tillement, Paul Vert (rapporteur), Gilles Crépin, Membres de l'ANM et Mme Élisabeth Éléfant responsable du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), Membre invitée, avec la participation des docteurs Françoise Bavoux, Delphine Mitanchez et Dan Benhamou.

Tirés à part : Professeur Paul VERT, même adresse

contre-indiqués en fin de grossesse et ceux qui, bien qu'utilisables, nécessitent des précautions et des protocoles de surveillance néonatale appropriés. Dans les recommandations de l'Académie nationale de médecine, il est insisté sur la nécessité d'une information spécifique sur les risques néonataux des médicaments reçus in utero tant auprès des professionnels de la santé que des futures mères. Cette information incombe aux enseignants des diverses disciplines, aux laboratoires fabricants et aux autorités d'enregistrement des produits de santé. Elle doit par ailleurs être accessible à tous, en particulier, grâce à la consultation du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT).

SUMMARY

The deleterious effects of maternal drug administration on the unborn child are usually considered in terms of teratogenicity. However, few prescribers are aware of the effects that some drugs passively received at the end of pregnancy can have on neonatal adaptation. In addition to analgesics administered during labor, some 15 % of pregnant women take chronic treatments. The aim of this report is to examine the possible risks of such " inherited " drug substances, in order to improve neonatal safety. Gestational modifications of drug metabolism are briefly discussed, along with the timing of embryonic and/or fetal drug exposure and the characteristics of placental drug transfer. Vital threats include effects on the central nervous system, respiration, and hemodynamics. The fetal and neonatal impacts of the main pharmacological categories are summarized, distinguishing those that are strongly contraindicated from those that can be used safely, with caution, during pregnancy. The French National Academy of Medicine stresses the need for specific warnings for healthcare professionals on neonatal hazards of intrauterine drug exposure. This information must be part of the curriculum for medical students of all specialties, and must be underlined by drug companies and regulatory authorities. It should notably be provided through websites such as the Paris Teratogenicity Reference Center (Centre de référence sur les agents tératogènes, CRAT).

Si le sujet des effets délétères potentiels de médicaments administrés à la mère sur l'enfant *in utero* est, en principe, souvent évoqué, force est de constater que toutes les dimensions de ce problème ne sont pas perçues par nombre de prescripteurs. Les contre-indications et les recommandations les plus respectées concernent les effets tératogènes des xénobiotiques présents à la phase d'embryogenèse du développement humain.

Une approche plus précise du potentiel néfaste des médicaments durant la période allant de la conception au développement post-natal amène à considérer cinq séquences : la conception, l'embryogenèse (ou organogenèse), la croissance et la maturation fœtales, l'adaptation néonatale, la croissance post-néonatale.

L'objectif que s'est fixé le groupe de travail dans ce rapport est de répertorier chez l'enfant, au moment de la naissance et dans les jours qui suivent, les principales conséquences d'une « imprégnation » médicamenteuse passive susceptible d'induire une morbidité spécifique à cette période de la vie. Il n'est

pas question de mettre en doute le bénéfice des thérapeutiques maternelles tant durant la grossesse qu'au cours de l'accouchement. Il est par ailleurs certain que les études sur les effets de l'héritage médicamenteux ne sont pas fondamentalement différentes de celles qui évaluent les effets chez le nouveau-né de l'imprégnation par des drogues illicites voire par l'alcool ou la nicotine à la différence près qu'il y a, ou non, prescription médicale.

UNE PROBLÉMATIQUE MAL CONNUE, UNE MORBIDITÉ PEU ÉVALUÉE

Les prescriptions médicamenteuses en cours de grossesse et à l'approche du terme sont de plus en plus fréquentes [5]. Dans les pays socialement et médicalement avancés, plus de 90 % des accouchements se font avec analgésie-anesthésie, ceci après des mises au point méthodologiques prospectives destinées à garantir, au mieux, la sécurité et l'innocuité des produits utilisés tant pour la mère que pour l'enfant.

Cependant les situations individuelles sont infiniment variées et hétérogènes du fait par exemple de la nature des substances utilisées, du moment et de la durée de l'administration avant la naissance, de la pathologie en cours ou associée, gravidique ou non, maladie chronique, hypertension artérielle, infection, prématurité etc.

Si l'on ne trouve pas dans la littérature d'évaluation globale de l'incidence des troubles observés chez les nouveau-nés, on peut se référer à des données spécifiques à certaines affections, ou à certaines thérapeutiques. A titre d'exemple, il y a environ 10 % de mères hypertendues, et 6 % sous médicaments psychotropes. Indépendamment des médicaments de l'anesthésie-analgésie obstétricale, on peut estimer qu'environ 12 à 15 % des enfants naissent avec un héritage médicamenteux.

Les pédiatres néonatologistes confrontés aux troubles de l'adaptation, depuis les premières minutes jusqu'aux premiers jours, ont pour principal objectif d'y faire face, d'en corriger les conséquences, souvent dans l'incapacité de différencier ce qui revient aux effets indésirables des médicaments ou à d'autres facteurs comme une asphyxie périnatale ou une immaturité. Des anomalies fonctionnelles infra-cliniques peuvent majorer certains symptômes.

S'agissant dans la plupart des cas de phénomènes transitoires même s'ils sont alarmants, les médicaments étant lentement métabolisés et excrétés, la pathologie induite est habituellement résolutive, au prix d'une hospitalisation et d'un traitement approprié parfois lourd [6].

MODIFICATIONS DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES MATERNELS EN COURS DE GROSSESSE

Les modifications physiologiques liées à l'état de grossesse peuvent avoir des conséquences sur le devenir des médicaments dans l'organisme maternel [7].

Distribution

Le volume plasmatique augmente jusque vers 30 et 34 semaines d'aménorrhée où il est de 30 % supérieur à sa valeur de base. Le volume de distribution de certains médicaments peut donc augmenter. La concentration plasmatique des protéines est diminuée. Les concentrations plasmatiques de l'albumine et de l'alpha-glycoprotéine chutent tout au long de la grossesse. A taux sanguin égal, la fraction libre de beaucoup de médicaments peut, de ce fait, augmenter, et par conséquent leur activité, leur passage placentaire, voire leur toxicité [8]. Cependant, dans la pratique ceci semble avoir très peu de répercussions. Le débit cardiaque, ainsi que les débits régionaux, augmentent progressivement jusqu'à la fin du deuxième trimestre [7]. La diffusion des médicaments dans le compartiment systémique est donc plus importante et cela peut être à considérer lors de thérapeutiques par voie locale : les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) pour la voie cutanée par exemple, ou les bêta-mimétiques pour la voie inhalée. Les valeurs retournent à la normale au moment de l'accouchement.

Métabolisme

Sous l'influence possible des variations hormonales, l'activité de certaines enzymes hépatiques est augmentée par l'état de grossesse [9]. Cela conduit le plus souvent à une chute des concentrations plasmatiques de certains traitements (antiépileptiques [10], lamotrigine [11], anti-dépresseurs [12], substitution des opiacés [13], ...), nécessitant une surveillance clinique ou biologique, voire une augmentation posologique journalière au fur et à mesure de la progression de la grossesse afin de préserver l'équilibre thérapeutique maternel.

Élimination

Le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire mesurée par la clairance de la créatinine [14] sont augmentés tout au long de la grossesse. Certaines substances éliminées par le rein peuvent ainsi voir leur excrétion augmentée chez la femme enceinte C'est le cas par exemple pour certaines bêta-lactamines (ampicilline..), le lithium [15], ...l'impact principal résidant ici aussi en une diminution des concentrations plasmatiques de ces thérapeutiques.

LA CHRONOLOGIE DES EXPOSITIONS EN COURS DE GROSSESSE

La nature des risques pour le produit de conception dépend de la période de la grossesse où l'exposition a lieu.

Risque tératogène

Pendant la période embryonnaire, qui couvre les deux premiers mois de grossesse, les organes se mettent en place selon un calendrier chronologique

précis (organogenèse). C'est au cours de cette période critique que les risques tératogènes sont les plus importants. La survenue d'une malformation dépend, outre de la nature de la molécule et du terrain génétique propre à chaque embryon, de la date d'exposition par rapport au calendrier de l'organogenèse. Un médicament qui provoque des anomalies de fermeture du tube neural par exemple (comme l'acide valproïque ou la carbamazépine) n'en produira plus s'il est administré après sa fermeture, c'est-à-dire après le 29e jour post-conception.

Dans la population générale, environ 2 à 3 % des enfants naissent avec une malformation majeure, ce qui signifie qu'il existe un risque malformatif pour toute grossesse [16]. Un médicament tératogène augmentera le taux global de malformations, ou seulement la fréquence d'un ou de plusieurs types de malformations (cardiopathies avec le lithium [17], atteintes du squelette et de la face avec les anticoagulants oraux [18]...).

Enfin, aucun agent tératogène humain ne provoque des anomalies dans 100 % des cas. Les agents tératogènes médicamenteux les plus puissants connus à ce jour dans l'espèce humaine (isotrétinoïne, thalidomide) provoquent des malformations dans 25-30 % des cas [19].

Risque fœtal

La période fœtale fait suite à l'organogenèse. Elle commence donc à la fin du 2e mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement. À l'exception du système nerveux et des organes génitaux, la morphogenèse est pratiquement achevée. Cette longue phase permet essentiellement la croissance du fœtus et le déroulement de phénomènes de maturation histologique et enzymatique des appareils mis en place pendant l'organogenèse (système nerveux central, reins...). L'effet malformatif au sens classique n'est plus à craindre pendant cette période. On pourra en revanche éventuellement observer, selon le profil de toxicité de la substance, un retard de croissance ou des altérations fonctionnelles des organes en place. Ces effets « fœtotoxiques » peuvent être diagnostiqués en cours de grossesse (diminution des mouvements actifs fœtaux, mort fœtale *in utero*, signes échographiques : hydramnios ...), ou à la naissance (anurie ...). Ainsi les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (ARA II) ne sont pas tératogènes [20]. Cependant, s'ils sont administrés après le 1er trimestre, ils peuvent provoquer des lésions des reins fœtaux (dysgénésie tubulaire) se manifestant par des troubles de la fonction rénale pendant la vie intra-utérine et post-natale [21]. D'autres manifestations dues à la présence d'une substance pendant la vie fœtale se révèlent plus tardivement, bien à distance de la naissance : troubles des acquisitions ou du comportement (acide valproïque [22]), carcinogenèse (diéthylstilboestrol DES [23]).

Risque néonatal

Pendant toute la grossesse, l'organisme maternel assure l'essentiel de l'élimination des médicaments pour le fœtus. Après la naissance, le nouveau-né va devoir éliminer les molécules présentes dans son organisme par ses propres moyens. Ses capacités métaboliques et excrétrices étant partiellement immatures, la demi-vie des médicaments est en général plus longue chez lui que chez l'adulte, *a fortiori* s'il est prématuré. Le nouveau-né peut donc être imprégné pendant plusieurs jours par une molécule prise par la mère avant l'accouchement et des symptômes néonataux, en général transitoires, peuvent en résulter, analogues aux effets pharmacologiques attendus de la molécule et/ou aux effets indésirables décrits chez l'adulte. Par exemple, un blocage des récepteurs bêta est possible chez les nouveau-nés dont la mère reçoit un bêta-bloquant en fin de grossesse [24], ce qui peut conduire à une hypoglycémie et/ou une bradycardie néonatale voire à des apnées ; un effet sédatif peut s'observer chez les nouveau-nés de mère recevant par exemple une benzodiazépine [25].

Plus rarement, des symptômes de sevrage peuvent survenir chez le nouveau-né. Ceci s'observe surtout lors d'expositions maternelles prolongées jusqu'à l'accouchement à des molécules responsables de syndromes de sevrage (ou de syndromes d'arrêt) chez l'adulte, par exemple avec certains antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS [26]). Les signes surviennent dans les jours qui suivent la naissance, leur délai de survenue est fonction de la demi-vie de chaque molécule. Un arrêt brutal du traitement juste, avant l'accouchement, pourrait être un facteur favorisant l'apparition d'un sevrage néonatal [27].

Le passage placentaire des médicaments, pharmaco-cinétique périnatale

Sauf exception, la quasi-totalité des médicaments passent de manière bidirectionnelle entre la circulation maternelle et la circulation fœtale [28]. Le terme de barrière placentaire n'est qu'une expression commode. Les caractéristiques anatomiques du placenta évoluent en cours de grossesse. L'épaisseur des couches trophoblastique et endothéliale, constituant la surface d'échange, passe de 50-100 μ à 4-5 μ entre le premier trimestre et le terme, et cette surface augmente. Ceci facilite le passage des molécules par diffusion passive, principal mode de transfert placentaire des médicaments. Un transport actif contre un gradient de concentration, qui nécessite la présence de transporteurs à la surface placentaire, a récemment été observé. Il met en jeu des transporteurs d'influx (facilitant l'entrée des médicaments vers le fœtus) et des transporteurs d'efflux (limitant le passage dans le compartiment fœtal). Parmi ces transporteurs d'efflux, les plus étudiés actuellement sont la P-glycoprotéine (P-gp, ABCB1), la Breast Cancer Resistance Protein (BCRP, ABCG2), et les Multidrug Resistant associated Proteins (MRPs, ABCC). De nombreux médi-

caments sont des ligands de ces transporteurs, ce qui limite leur passage transplacentaire et diminue ainsi l'exposition fœtale. Enfin, certains médicaments, comme la prednisolone [29] ou la méthadone sont métabolisés par le placenta [30] et certaines molécules, comme les IgG, sont transportées par pinocytose et transcytose [31].

On peut donc retenir qu'à l'exception de quelques substances de poids moléculaire très élevé (insuline, héparines, interférons [32], anatoxines...) presque tous les médicaments sont susceptibles de passer le placenta dans des proportions diverses, et que leur degré de passage peut être conditionné par la présence de transporteurs présents sur le syncytiotrophoblaste.

Les rapports entre des taux sanguins veineux maternels, artériels et veineux fœtaux calculés à partir de prélèvements à la naissance dépendent du temps écoulé depuis la dernière administration et du métabolisme du foie fœtal susceptible de modifier les caractéristiques biochimiques des métabolites, donc leur capacité à être « épurés » via le placenta. Le fœtus, puis le nouveau-né dans les premiers jours, ont une capacité d'excrétion des médicaments beaucoup plus lente que l'adulte ou l'enfant, pouvant conduire à des imprégnations de plusieurs jours après la naissance. *In utero*, le liquide amniotique contient les molécules excrétées par le rein fœtal, ce qui a un effet « réservoir ». Après la naissance les fonctions rénales, aussi bien glomérulaires que tubulaires, maturent progressivement avec une pharmacocinétique variable, dépendant de caractéristiques individuelles : âge gestationnel, croissance intra-utérine, asphyxie, infection, toxicité médicamenteuse intra-utérine (aminosides, AINS, IEC et sartans) [33].

Physiologie de l'adaptation néonatale et facteurs de vulnérabilité

La naissance est caractérisée par un accroissement soudain du métabolisme énergétique multiplié par un facteur de 2 à 3. Cette adaptation se fait sous l'influence d'une intense sécrétion hormonale : adrénaline et noradrénaline, thyroxine, cortisol... [1-3].

L'augmentation du métabolisme basal suppose un transport d'oxygène adéquat depuis le poumon en cours de remaniement fonctionnel jusqu'aux tissus. Le cerveau compte pour 60 % des besoins énergétiques.

Différentes conditions pathologiques éventuellement associées sont susceptibles de rendre l'adaptation fonctionnelle plus vulnérable en présence de médicaments :

— la prématurité : les enfants même proches du terme, sont non seulement plus sensibles aux effets dépresseurs centraux, mais ont aussi une immaturité du métabolisme et de l'excrétion des médicaments ;
— les conséquences d'une hypoxie ou asphyxie périnatale peuvent être aggravées par les neuro-sédatifs et les hypotenseurs ;

— l'infection systémique en particulier par des germes produisant une exotoxine, comme le streptocoque B, est de nature à exercer un effet vaso-constricteur artériel pulmonaire et vaso-plégiant périphérique ;
— certaines malformations graves comme les cardiopathies, ou moins évidentes comme une oligo-néphronie sont susceptibles d'altérer la distribution et l'excrétion médicamenteuse.

LES GRANDES FONCTIONS POUVANT ÊTRE ALTÉRÉES PAR L'HÉRITAGE MÉDICAMENTEUX

S'il est possible d'identifier d'éventuels effets délétères de certaines molécules ou familles de molécules, on ne dispose pas de données sur les conséquences possibles d'interactions chez des enfants de mère recevant plusieurs médicaments, ou associant la prise de médicaments avec celle de substances toxiques comme l'alcool ou des stupéfiants (opiacés, etc.), ceci bien que de telles interactions soient bien documentées chez l'adulte.

Un catalogue exhaustif des médicaments susceptibles de perturber l'adaptation néonatale est impossible à présenter. C'est pourquoi les principaux troubles sont répertoriés selon les fonctions physiologiques.

Le système nerveux

Dépression **:** hypotonie neuro-musculaire, hypoventilation, apnées ; troubles de la succion et de la déglutition, fausses routes alimentaires ; troubles de la vigilance avec retentissement sur l'établissement de la relation mère-enfant ; exceptionnellement coma.
Le score d'Apgar qui teste, entre autres, à une et cinq minutes, la respiration, le tonus, la réponse à une stimulation est un test principalement neurologique. Sont en cause à des degrés variables, analgésiques, anesthésiques, neuro-sédatifs, somnifères, antiépileptiques, psycholytiques et psycholeptiques [25, 34-36].

Le syndrome de sevrage (ou d'arrêt)

Initialement décrit chez des enfants de mère héroïnomane, il peut se manifester pour l'ensemble des substances addictives. Après un délai de quelques heures à plusieurs jours, dépendant de la vitesse d'élimination, l'enfant est agité, irritable, hypertonique et crispé, il peut même convulser. Une tendance hyperphagique contraste avec des vomissements. Une hypersudation aggrave le risque de déshydratation.

Ce tableau peut-être observé chez des enfants de mère sous méthadone ou sous buprénorphine [37]. Des troubles de même nature, mais évoluant sur un mode atténué, peuvent survenir chez des enfants dont la mère prend des barbituriques, des benzodiazépines, des antidépresseurs comme les inhibi-

teurs de recapture de la sérotonine [26]. Ils sont aussi évoqués après intoxication alcoolique ou nicotinique.

La thermorégulation

Le nouveau-né est normalement un homéotherme imparfait. A la naissance le métabolisme énergétique est augmenté deux à trois fois, ceci avec un apport extérieur réduit. Grâce aux effets conjugués des catécholamines et de la thyroxine le métabolisme basal est augmenté. Les psycholeptiques (benzodiazépines à fortes doses) exercent à des degrés divers un effet contraire exposant l'enfant au risque d'hypothermie [38].

L'adaptation circulatoire

Le nouveau-né subit en quelques heures le passage du mode de circulation fœtale avec pression artérielle pulmonaire plus élevée que la pression systémique et shunts droite gauche au niveau du canal artériel et du foramen ovale, au mode adulte. Durant cette période la pression artérielle augmente ce qui assure une meilleure perfusion viscérale. Tous les antihypertenseurs ralentissent cette adaptation de même que le sulfate de magnésium [39].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, s'opposent au mécanisme de levée de la résistance vasculaire pulmonaire (le débit est normalement multiplié par 6) et peuvent être source d'hypertension artérielle pulmonaire persistante, d'autant plus résistante au traitement qu'elle s'accompagne d'une hyperplasie de la couche musculaire lisse des artérioles pulmonaires [40].

Les médicaments anti-prostaglandines peuvent causer, *in utero*, une fermeture du canal artériel. L'enfant, s'il survit, naît en état d'anasarque [41].

En cas de stress hypoxique, les bétabloquants empêchent le rythme cardiaque, donc le débit, de s'adapter, ce qui est cause d'une aggravation de l'ischémie viscérale, en particulier cérébrale.

La respiration

À la naissance l'établissement d'une respiration régulière et efficace suppose une triple adaptation :

— établissement d'une commande respiratoire régulière avec ajustement du seuil de sensibilité des chémorécepteurs centraux et périphériques (carotidiens, aortiques...), mécanismes pouvant être altérés par les dépresseurs du système nerveux [42, 43].
— aération de l'espace broncho-pulmonaire avec constitution d'une capacité résiduelle fonctionnelle. Ceci comporte l'arrêt de la sécrétion du liquide pulmonaire et sa résorption lymphatique, mécanisme en grande partie induit par

les catécholamines et contrecarré par les bêta-bloquants, cause de dyspnée transitoire plus ou moins sévère dite « retard de résorption du liquide pulmonaire » [44]. (Ce tableau est également plus fréquent après naissance par césarienne, probablement par sécrétion moindre de catécholamines).

— levée des résistances vasculaires pulmonaires par vasodilatation artériolaire perturbée par les AINS.

Fonctions digestives

Indépendamment des fonctions de succion et de déglutition, l'adaptation néonatale est marquée par l'évacuation méconiale, la constitution de la flore intestinale, la multiplication des microvillosités et la maturation de la muqueuse.

On a relaté des retards d'évacuation du méconium avec pseudo-iléus du fait des propriétés anticholinergiques de certains neuroleptiques ou de certains antidépresseurs et, dans le passé, de l'alpha-méthyldopa (antihypertenseur) [45, 46].

La présence d'antibiotiques (voire de molécules antiseptiques urinaires) est de nature à perturber le développement de la flore bactérienne saprophyte, au profit de germes pathogènes

On ne dispose pas de données sur les risques infectieux, ainsi induits, mais de possibles « translocations bactériennes » ont été incriminées à l'origine de septicémies.

Fonctions hépatiques et métabolisme de la bilirubine

Si des effets médicamenteux sur la glucurono-conjugaison de la bilirubine sont décrits (induction enzymatique par les barbituriques [47], inhibition par la novobiocine) ils ne semblent pas être cause de morbidité. Par contre l'effet néfaste des sulfamides et des sulfonamides sur la liaison albumine-bilirubine a été amplement démontré par des risques d'ictère nucléaire après administration à l'enfant lui-même [48].

Le retard de développement de la flore saprophyte limite la dégradation de la bilirubine en urobiline et stercobiline favorisant sa réabsorption par cycle entéro-hépatique.

L'hyperbilirubinémie consécutive à la perfusion d'ocytociques *per partum* est consécutive à l'hémolyse par transfert d'eau libre de la mère à l'enfant (sérum glucosé ou Ringer-lactate dont le substrat est métabolisé).

Fonction rénale et vésicale

L'augmentation postnatale de la filtration glomérulaire est, en partie, sous la dépendance du débit sanguin systémique. Elle est retardée par les antihypertenseurs en particulier les bétabloquants [49]. Les prostaglandines interviennent également dans cette adaptation perturbée par les AINS. Il peut en résulter une oligo-anurie avec baisse de l'excrétion d'autres médicaments [50].

Ainsi les taux sanguins d'aminosides peuvent dépasser les seuils toxiques tant pour le tubule rénal que pour l'oreille interne. La fonction rénale néonatale peut également être altérée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine administrés à la mère en fin de grossesse [21].

Les anticholinergiques (neuroleptiques...) peuvent être à l'origine de retard à la miction avec « paralysie » vésicale [51, 52].

L'hémostase

Si les anticoagulants oraux de type antivitamines K sont généralement contre-indiqués durant la grossesse (sauf dans certaines circonstances assumées chez les porteuses de prothèses valvulaires cardiaques, en particulier mécaniques), des hypoprothrombinémies (et une baisse de l'ensemble des facteurs vitamino-K-sensibles) peuvent être observées lors de traitements au phénobarbital pour épilepsie [53]. Des hématomes viscéraux ont été rapportés [54]. Cela est également signalé pour d'autres inducteurs des cytochromes P450 comme la rifampicine [55, 56].

Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (AINS) et en particulier l'acide acétylsalicylique, ont un rôle inhibiteur des fonctions plaquettaires et peuvent être à l'origine d'hémorragies cérébrales périnatales (en particulier chez le prématuré) pouvant prêter à confusion avec des complications post asphyxiques [57, 58].

Troubles métaboliques

Des hypoglycémies sont observées chez des enfants exposés aux bétabloquants [59] et parfois à l'acide valproïque [60].

Une hypocalcémie asymptomatique a été décrite lors d'exposition au phénobarbital induisant une hypovitaminose D maternelle [61]. De fortes hypermagnésémies après traitement par sulfate de magnésium peuvent s'accompagner d'hypocalcémie néonatale.

EFFETS FŒTAUX ET NÉONATAUX PAR GRANDES CLASSES PHARMACO-THÉRAPEUTIQUES

Dans les tableaux ci-dessous sont présentées les classes pharmaco-thérapeutiques dont l'impact fœtal et/ou néonatal nécessite une prise en charge à la naissance, voire des restrictions d'usage en fin de grossesse.

TABLEAU 1. — Médicaments contre-indiqués en fin de grossesse en raison d'un effet fœtotoxique avéré et de l'existence d'alternatives plus sûres.

Médicaments	Risque fœtal et/ou néonatal
Inhibiteurs de synthèse des prostaglandines : **AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) : acide niflumique (Nifluril®) ibuprofène (Advil®...)..., y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX2) Célécoxib (Celebrex®...)** **Aspirine* à dose anti-inflammatoire (supérieure ou égale à 500 mg par jour).**	Toxicité commune liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines fœtales et néonatales, en particulier à partir de 24 semaines d'aménorrhée [41, 62]: 1. Insuffisance rénale fœtale (oligoamnios, anamnios) et/ou néonatale, transitoire ou définitive, pouvant entraîner une mort fœtale *in utero*. 2. Constriction *in utero* (partielle ou totale) du canal artériel pouvant entraîner une mort fœtale *in utero*, une insuffisance cardiaque droite et/ou une hypertension artérielle pulmonaire parfois mortelles chez le nouveau-né. Ces atteintes peuvent apparaître lors de prises très brèves (1 jour), à posologie usuelle, ce d'autant que la prise est proche du terme. Altération de la fonction plaquettaire (aspirine). **Contre-indication formelle à partir de 24 semaines d'aménorrhée** (début du 6ème mois). Éviter les prises prolongées avant 24 semaines d'aménorrhée : risque d'atteinte rénale fœtale [63].
Antihypertenseurs : **— Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :** **Enalapril (Renitec®)** **Ramipril (Triatec®)...** **— Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) :** **Candesartan (Atacand®)** **Valsartan (Nisis®, Tareg®)** **...**	Toxicité commune à ces 2 groupes de médicaments : 1. Insuffisance rénale fœtale (oligoamnios, anamnios) et/ou néonatale transitoire ou définitive, morts fœtales *in utero*, morts néonatales précoces par dysgénésie tubulaire rénale fœtale. 2. Quelques cas de retard d'ossification des os du crâne [21]. **Contre-indication formelle aux 2e et 3e trimestres.**

* l'aspirine à dose anti-agrégante plaquettaire (50 à 100mg par jour), inhibant irréversiblement la COX1 plaquettaire, n'est pas contre indiquée en cours de grossesse.

TABLEAU 2. — Médicaments utilisables pendant la grossesse, mais dont les risques fœtaux et/ou néonataux nécessitent une prévention et/ou un protocole de surveillance (liste non exhaustive).

Médicaments	Risques fœtaux et/ou néonatals
Antituberculeux inducteur (enzymatique : Rifampicine (Rifadine®...)	Syndrome hémorragique précoce du nouveau-né par déficit en vitamine K. Pendant les 15 derniers jours de grossesse : Vitamine K1 à la mère (10 à 20 mg/j par voie orale). À la naissance : Vitamine K1 au nouveau-né (posologie d'enfant à risque hémorragique majoré).
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : Phénobarbital (Gardénal®) Primidone (Mysoline®) Phénytoïne (Dihydan®) Carbamazépine (Tégrétol®) Oxcarbazépine (Trileptal®)	Syndrome hémorragique précoce du nouveau-né par déficit en vitamine K. Pendant les 15 derniers jours de grossesse : Vitamine K1 à la mère (10 à 20 mg/j par voie orale). À la naissance : Vitamine K1 au nouveau-né (posologies enfant à risque hémorragique majoré) [64, 65]. Pour phénobarbital et primidone : somnolence, hypotonie, difficultés de succion et parfois syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
Anti-thyroïdien de synthèse : Propylthiouracile : PTU (Proracyl®), carbimazole (Néomercazole®)	Hypothyroïdie fœtale ou néonatale transitoire, rarement goitre [66, 67]. Posologie maternelle la plus faible possible. Surveillance échographique de la thyroïde fœtale. Bilan thyroïdien néonatal.
Bêta-bloquants par voie générale: Propanolol (Avlocardyl®...) Labétalol (Trandate®) Aténolol (Ténormine®...) Métoprolol (Seloken®...)... Et aussi par voie locale oculaire : Timolol (Timoptol®...)	Persistance possible du bêta-blocage néonatal plusieurs jours après la naissance, souvent sans conséquence clinique grave pour le nouveau-né: hypoglycémie, bradycardie. Très rares insuffisances cardiaques aigues par inadaptation du cœur à l'effort lors de la naissance. (facteurs de risque mal connus : accouchement difficile, souffrance fœtale aigue associée...) [68].
Antidépresseurs : Tricycliques : clomipramine (Anafranil®...), Inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) : fluoxétine (Prozac®...), sertraline (Zoloft®...)... Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : venlafaxine (Effexor®).	Trémulations, hyperexcitabilité et troubles respiratoires possibles dès la naissance et persistants dans les jours qui suivent. [69]. En plus pour les tricycliques : distension abdominale possible si les molécules ont des propriétés atropiniques, en particulier si les posologies maternelles sont élevées.
Neuroleptiques : Phénothiazines : chlorpromazine (Largactil®) ... Butyrophénones : halopéridol (Haldol®...) ...	Syndrome extrapyramidal néonatal possible en particulier si les doses maternelles sont fortes [70]. En plus, pour les phénothiazines à fortes doses : signes d'imprégnation atropiniques (hypertonie, trémulations, distension abdominale), qui peuvent être majorés par la co-prescription de correcteurs anti-parkinsoniens [71].

Benzodiazépines : **Longue demi-vie : clorazépate (Tranxène®), diazépam (Valium®...).** **Demi-vie intermédiaire : oxazépam (Séresta®).**	Hypotonie, difficultés de succion, mauvaise courbe pondérale, rarement rétention vésicale, pseudo-iléus. À fortes doses : pauses respiratoires et hypothermie possibles. Syndrome de sevrage à distance de la naissance : possible en cas de prise répétée avant l'accouchement, mais rare [72].
Thymorégulateurs : lithium	Possibilité (rare) de diabète insipide néphrogénique fœtal (hydramnios). Troubles du rythme cardiaque fœtal et toxicité thyroïdienne possibles sont à surveiller [73].
Corticoïdes par voie générale (en dehors de la maturation du surfactant pulmonaire) : **Prednisone (Cortancyl®)** **Prednisolone (Solupred®)** **Méthylprednisolone (Solumédrol®)**	Retards de croissance intra-utérins et petits poids de naissance signalés lors de traitements au long cours pour des pathologies chroniques (lupus, asthme, greffe d'organe ...) [74]. Le rôle propre de la maladie ne peut être exclu. Insuffisance surrénale néonatale possible en théorie, peu probable avec un traitement d'entretien à dose modérée [75]. Surveillance du nouveau-né : poids, diurèse et glycémie.
Immunosuppresseurs **— Azathioprine (Imurel®), ciclosporine (Néoral®), mycophénolate (Myfortic®, Cellcept®)** **— Anti-TNF-alpha: infliximab (Remicade®), étanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®)...**	Risque accru d'infections materno-fœtales (CMV, listériose, toxoplasmose...) [76, 77, 78]. Immunosuppression néonatale possible : surveillance néonatale clinique, voire biologique [79]. Passage placentaire possible et concentrations néonatales parfois supérieures à celles de la mère (infliximab) [80]. Risque d'infections materno-fœtales important, avec masquage de la fièvre maternelle par le traitement (listériose, CMV...). Durée de l'immunosuppression post-natale: jusqu'à 6 mois pour l'infliximab. Surveillance néonatale et précautions en cas de vaccination par vaccin vivant (BCG...) jusqu'à disparition de l'effet immunosuppresseur chez les enfants [81].
Antibiotiques : **— Aminosides : gentamicine (Gentalline®)**	Surveillance de la fonction auditive néonatale par oto-émissions dès la naissance, en particulier en cas d'exposition prolongée en cours de grossesse.
Traitement substitutif de la dépendance aux opiacés : **Buprénorphine (Subutex®), Méthadone**	Syndrome de sevrage néonatal possible aux opiacés. Le maintien d'un traitement de substitution efficace est une priorité chez la femme enceinte, et il est parfois nécessaire d'augmenter les posologies pour maintenir l'efficacité.
Anesthésie pendant le travail **— locorégionale** **— générale**	Répercussions fœtales possibles en cas d'hypotension maternelle Dépression respiratoire possible avec les analgésiques morphiniques [82].

CONCLUSIONS

Le transfert de médicaments de la mère à son enfant *in utero* est une conséquence inévitable du caractère symbiotique de la gravidité. Un grand nombre de traitements s'imposent pour la santé de la mère voire pour le pronostic fœtal.

La situation particulière du nouveau-né tient à ce que l'interruption soudaine des échanges placentaires (effet émonctoire) impose que l'adaptation fonctionnelle se fasse, pour certains des médicaments, dans des conditions de handicap physiologique. Il importe d'intégrer les phénomènes en cause dans un raisonnement physiopathologique propre à anticiper et à traiter à temps les troubles survenant chez l'enfant. Il y a là une source de morbidité dont la reconnaissance est souvent incertaine ou incomplète.

RECOMMANDATIONS

Ayant rappelé que les médicaments présents dans l'organisme maternel, le sont aussi, à des concentrations variables, chez l'enfant au moment de la naissance, l'Académie Nationale de Médecine attire l'attention sur les effets néfastes possibles de cet héritage médicamenteux au moment de l'adaptation néonatale. Elle fait les recommandations suivantes :

1. qu'une évaluation précise de la morbidité néonatale d'origine médicamenteuse maternelle soit faite dans les maternités, les services de néonatologie et les centres de pharmaco-vigilance ;
2. que l'ensemble des professionnels de santé concernés par la prescription et la dispensation de médicaments aux femmes enceintes soient sensibilisés à leurs effets délétères possibles en période néonatale ;
3. que des consultations de pharmacologie clinique pré et périnatale soient développées en concertation entre les obstétriciens, les anesthésistes, les pédiatres de maternité et l'ensemble des médecins prescripteurs, en particulier pour les mères souffrant de maladie chronique. Ces consultations pourraient travailler en relation avec les centres de pharmacovigilance et le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) de l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris ;
4. que des dosages de médicaments administrés à la mère soient pratiqués devant des signes cliniques inexpliqués chez des nouveau-nés ;
5. que, dans les maternités et les services ou unités de néonatologie soient prévus des protocoles de surveillance spécifiques pour les enfants exposés *in utero* à des médicaments susceptibles de retentir sur leur adaptation ;
6. que l'anesthésie générale pour l'accouchement soit limitée autant que possible à de rares cas particuliers, au profit des autres méthodes d'analgésie ;
7. que l'enseignement de la pharmacologie au cours des études de médecine, de pharmacie, d'art dentaire, de sages-femmes et des autres professions paramédicales intègre des notions spécifiques à la période périnatale ;
8. que les femmes enceintes soient informées des risques possibles consécutifs à l'auto-médication et de leurs possibilités de consultation du site

internet du CRAT (www.lecrat.org), au même titre que les sages-femmes, les médecins généralistes, les pharmaciens et tous les professionnels de la santé concernés ;

9. que les laboratoires pharmaceutiques signalent ces risques dans les informations à l'usage des prescripteurs et des patientes, ceci indépendamment, et en plus, des effets tératogènes éventuels et que le recueil des effets indésirables soit amélioré ;
10. que le Ministère de la santé et l'ANSM soutiennent des actions afin d'être dûment informés de ces risques de morbidité aux fins d'en déduire les dispositions règlementaires nécessaires.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Yaffé S.J., Araanda J.V. — Neonatal and Pediatric Pharmacology: therapeutic and practices. 4th edit. Lippincott Williams and Wilkins pub. *Philadelphie* 2011.

[2] Vert P., Stern L. — Médecine Néonatale. *Masson Edit. Paris*, 1985, 1 vol. 1219 p.

[3] Polin R.A., Fox W.W., Abman S.H. — Fetal and neonatal physiology. Saunders Elsevier pub. *Philadelphia.* 4th edit. 2 vol. 2011.

[4] Francoual C., Bouillié J., Parat-Lesbros S. — Pédiatrie en Maternité. 3e *édit. Paris, Médecine-Sciences, Flammarion* 2008.

[5] Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L. — Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet,* 2000, *356,* 1735-1736.

[6] Vert P., André M. — Les enfants de mère malade. Médecine néonatale. Vert P. et Stern L., *Paris, Masson Edit* 1985, 207-24.

[7] Pavek P., Ceckova M., Staud F. — Variation of drug kinetics in pregnancy. *Curr. Drug. Metab.*, 2009 Jun, *10(5),* 520-9.

[8] Anderson G.D. — Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin. Pharmacokinet*. 2005, *44(10),* 989-1008.

[9] Ohman I., Luef G., Tomson T. — Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: new insights through analysis of lamotrigine metabolites. *Seizure*. 2008 Mar, *17(2),* 199-202.

[10] Franco V., Mazzucchelli I., Gatti G., Specchio L.M., La Neve A., Papantonio A., Ozkayakçi A.E., Perucca E. — Changes in lamotrigine pharmacokinetics during pregnancy and the puerperium. *Ther Drug Monit*. 2008 Aug., *30(4)*, 544-7.

[11] Pennell P.B., Peng L., Newport D.J., Ritchie J.C., Koganti A., Holley D.K., Newman M., Stowe Z.N. — Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology,* 2008 May 27, *70(22 Pt 2),* 2130-6.

[12] Sit D.K., Perel J.M., Helsel J.C., Wisner K.L. — Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J. Clin. Psychiatry*, 2008, *69(4)*, 652-8.

[13] Wolff K., Boys A., Rostami-Hodjegan A., Hay A., Raistrick D. — Changes to methadone clearance during pregnancy. *Eur. J. Pharmacol.*, 2005*, 61*, 763-8.

[14] Koren G. — Pharmacokinetics in pregnancy clinical significance. *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.*, 2011, *18(3),* e523-7.

[15] Schou M., Amdisen A., Steenstrup O.R. — Lithium and pregnancy. II. Hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. *Br. Med. J.,* 1973 Apr. 21, *2(5859)*, 137-8.

[16] De Vigan C., Khoshnood B., Lhomme A., Vodovar V., Goujard J., Goffinet F. — Prévalence et diagnostic prénatal des malformations en population parisienne. *J. Gyncol. Obstet. Biol. Reprod.*, 2005, 4 (cahier 1), 8-16.

[17] Jacobson S.J., Jones K., Johnson K. et *al.* — Prospective multicenter study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet*, 1992, *339,* 530-33.

[18] Schaefer C., Hannemann D., Meister R. et *al.* — Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-center prospective study. *Thromb. Haemost.*, 2006, *95(6),* 949-57.

[19] Lammer E.J., Chen D.T., Hoar R.M. et *al.* — Retinoic acid embryopathy. *New Engl. J. Med.*, 1985, *313(14),* 837-41.

[20] Walfisch A., Al-Maawali A., Moretti M.E., Nickel C., Koren G. — Teratogenicity and angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2011*, 31(6),* 465-72.

[21] Quan A. — Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum. Dev.,* 2006, *82(1),* 23-8.

[22] Cummings C., Stewart M., Stevenson M., Morrow J. et *al.* — Neurodeveopement of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch. Dis. Chil.*, 2011, *96 (7),* 643-7.

[23] Herbst A.L., Scully R.E. — Adenocarcinoma of the vagina in adolescence: a report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas. *Cancer*, 1970, *25,* 745-57.

[24] Cissoko H., Jonville-Béra A.P., Swortfiguer D. et *al.* — Neonatal outcome after exposure to beta adrenergic blockers late in pregnancy. *Arch. Pédiatr.*, 2005, *12,* 543-47.

[25] Bavoux F., Lanfranchi C., Olive G. et *al.* — Adverse effects on newborns from intra uterine exposure to benzodiazepines and other psychotropic agents. *Therapie,* 1981, *36(3),* 305-12.

[26] Nordeng H., Spigset O. — Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy. *Drug Safety*, 2005, *28(7),* 565-81.

[27] Bromiker R., Kaplan M. — Apparent intrauterine fetal withdrawal from clomipramine hydrochloride. *JAMA.* 1994 Dec. 14*, 272(22)*, 1722-3.

[28] Elefant E., Beghin D. — Le passage transplacentaire des médicaments. *Bull. Acad. Natle Méd.,* 2009, *193(5),* 1043-57.

[29] Beitins I.Z., Bayard F., Ances I.G., Kowarski A., Migeon C.J. — The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J. Pediatr.,* 1972, *81(5)*, 936-45.

[30] Zharikova O.L., Deshmukh S.V., Nanovskaya T.N., Hankins G.D.V., Ahmed M.S. — The effect of methadone and buprenorphine on human placental aromatase. *Biochem. Pharmacol.*, 2006, *71(8),* 1255-64.

[31] Kane S.V., Acquah L.A. — Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, *104(1),* 228-33.

[32] Pons J.C., Lebon P., Frydman R., Delfraissy J.F. — Pharmacokinetics of interferon-alpha in pregnant women and fetoplacental passage. *Fetal. Diagn. Ther.,* 1995, *10*, 7-10.

[33] Vert P., Boutroy M.J., Morselli P.L. — Placental transfer of drugs. In: Drug use in pregnancy. L. *Stern Edit ADIS Press pub*. Balgwlah Australie, 1984, 45-68.

[34] Auerbach J.G., Hans S.L., Marcus J., Maeir S. — Maternal psychotropic medication and neonatal behavior. *Neurotoxicol Teratol.* 1992 Nov-Dec, *14(6),* 399-406.

[35] Koch S., Jäger-Roman E., Lösche G., Nau H. *et al.* — Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Actac. Paediatr.*, 1996*, 84*, 739-46.

[36] Deblay M.F., Vert P., André M. — L'enfant de mère épileptique. *Nouv. Press Med.,* 1982, *11*, 173-6.

[37] Lejeune C., Simmat-Durand L., Gourarier L., Aubisson S. — Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprnophine substitution. *Drug Alcohol Depend.*, 2006, *82(3)*, 250-7.

[38] Whitelaw A.G., Cummings A.J., McFadyen I.R. — Effect of maternal lorazepam on the neonate. *Br. Med. J. (Clin .Res. Ed.),* 1981 Apr 4, *282(6270)*, 1106-8.

[39] Boutroy M.J., Gisonna C.R., Legagneur M. — Clonidine: placental transfer and neonatal adaptation. *Early Hum. Dev.*, 1988, *17*, 275-86.

[40] Levin D.L., Fixler D.E., Morriss F.C., Tyson J. — Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. *J. Pediatr.*, 1978 Mar, *92(3),* 478-83.

[41] Koren G., Florescu A., Costei A.M., Boskovic R., Moretti M.E. — Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann. Pharmacother.*, 2006, *40(5),* 824-9.

[42] Boutroy M.J. — Drug induced apnea. *Biol. Neonat.*, 1994*, 65*, 252-7.

[43] Zuppa A.A., Carducci C., Scorrano A., Antichi E. et *al.* — Infants born to mothers under phenobarbital treatment: correlation between serum levels and clinical features of neonates. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.,* 2011*, 159*, 53-6.

[44] Boutroy M.J., Vert P., Bianchetti G., Dubrucq C., Morselli P.L. — Infants born to hypertensive mothers treated by acebutolol. Pharmacological studies in the perinatal period. *Dev. Pharmacol. Ther.*, 1982, *4 Suppl.*, 109-15.

[45] Falterman C.G., Richardson C.J. — Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. *J. Pediatr.,* 1980 Aug., *97(2),* 308-10.

[46] Novikova N., Chitnis M., Linder V., Hofmeyr G.J. — Atypical antipsychotic (clozapine) self-poisoning in late pregnancy presenting with absent fetal heart rate variability without acidosis and delayed peristalsis in the newborn baby: a case report. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 2009 Aug., *49(4),* 442-4.

[47] Trevett T.N., Dorman K., Lamvu G., Moise K.J. — Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, *192*, 478-82.

[48] Dunn P.M., Chir M.A. — The possible relationship between the maternal administration of sulphamethoxypyridazine and hyperbilirubinaemia in the newborn. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw*, 1964, *71,* 128-31.

[49] Yassen H., Boutroy M.J., Monin P., Vert P. — Adaptation hémodynamique et rénale du nouveau-né de mère hypertendue traitée par acébutolol. *Arch. Fr. Pediatr.*, 1992, Apr., *49(4),* 351-5.

[50] Van Der Heijden B.J., Carlus C., Narcy F., Bavoux F., Delezoide A.L., Gubler M.C. — Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994 Sep., *171(3),* 617-23.

[51] Okuno S., Hamada H., Fujiki Y., Yasuoka M., Watanabe H., Yamada N., Sohda S., Kubo T. — Transplacental exposure to antipsychotic drugs during pregnancy and megacystis in the fetus. *Prenat. Diagn.*, 1999 Oct., *19(10),* 980-2.

[52] Shearer W.T., Schreiner R.L., Marshall R.E. — Urinary retention in a neonate secondary to maternal ingestion of nortriptyline. *J. Pediatr.*, 1972 Sep., *81(3),* 570-2.

[53] Renzulli P., Tuchschmid P., Eich G., Fanconi S., Schwöbel M.G. — Early vitamin K deficiency bleeding after maternal phenobarbital intake: management of massive intracranial haemorrhage by minimal surgical intervention. *Eur. J. Pediatr.*, 1998 Aug., *157(8),* 663-5.

[54] Vert P., Deblay M.F. — Hemorrhagic disorders in infants of epileptic mothers. In: Epilepsy, Pregnancy and the child. D. Janz, L. Bossi, A. Richens. *Raven Press New York,* 1983, 433-6.

[55] Chouraqui J.P., Bessard G., Favier M., Kolodie L., Rambaud P. — Hémorragie par avitaminose K chez la femme enceinte et le nouveau-né. Rôle éventuel de la rifampicine à propos de deux observations. *Therapie.*, 1982 Jul-Aug., *37(4)*, 447-50.

[56] Ribes Bautista C., Rossich Verdés R., Aramburo Caragol A., Danés Carreras I., Bernat Fuentes M., Castillo Salinas F. — Sangrado de riesgo vital en un recién nacido hijo de madre tratada con rifampicina. *An. Pediatr. (Barc).* 2006 Dec., *65(6),* 626-42.

[57] Rumack C.M., Guggenheim M.A., Rumack B.H., Peterson R.G., Johnson M.L., Braithwaite W.R. — Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet. Gynecol.*, 1981 Nov., *58(5 Suppl),* 52S-6S.

[58] Stuart M.J., Gross S.J., Elrad H., Graeber J.E. — Effects of acetylsalicylic-acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. *N. Engl. J. Med.*, 1982, Oct 7, *307(15),* 909-12.

[59] Boutroy M.J. — Fetal and neonatal effects of the beta-adrenoreceptor blocking agents. *Dev. Pharmacol. Ther.*, 1987, *10,* 224-31.

[60] Ebbesen F., Joergensen A., Hoseth E., Kaad P.H., Moeller M., Holsteen V., Rix M. — Neonatal hypoglycaemia and withdrawal symptoms after exposure *in utero* to valproate. *Arch.* Dis. *Child Fetal Neonatal.*, Ed. 2000 Sep., *83(2),* F124-9.

[61] Markestad T., Ulstein M., Strandjord R.E., Aksnes L., Aarskog D. — Anticonvulsant drug therapy in human pregnancy: effects on serum concentrations of vitamin D metabolites in maternal and cord blood. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984 Oct 1, *150(3),* 254-8.

[62] Bavoux F., Bodiou C., Carlus C. — Fetal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Arch. Fr. Pediatr.*, 1992, *49(5),* 453-66.

[63] http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rappel-sur-la-contre-indication-des-AINS-a-partir-du-debut-du-6eme-mois-de-la-grossesse-quelle-que-soit-la-voie-d-administration.

[64] Thorp J.A., Parroptt J., Ferrette-Smith D., Meyer B.A., Cohen G.R., Johnson J. — Antepartum vitamin K and phenobarbital for preventing intraventricular hemorrhage in the premature newborn: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Obstet. Gynecol.*, 1994 Jan., *83(1),* 70-6.

[65] Deblay M.F., Vert P., André M., Marchal F. — Transplacental vitamin K prevents haemorrhagic disease of infant of epileptic mother. *Lancet*, 1982 May 29, *1(8283)*, 1247.

[66] Col J.Y. — Goitre fœtal avec hyperthyroïdie. A propos d'un cas. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, (Paris). 1998 Mar, *27(2),* 193-6.

[67] Gallagher M.P., Schaefer H.C., Levine L.S., Fisher D.A. *et al.* — Neonatal thyroid enlaergement associated with propylthiouracil therapy of Grave's disease during pregnancy: a problem revisited. *J. Pediatr.,* 2001, *139*, 896-900.

[68] Stevens T.P., Guillet R. — Use of glucagon to treat neonatal low-output congestive heart failure after maternal labetalol therapy. *J. Pediatr.*, 1995 Jul., *127(1),* 151-3.

[69] Ter Horst P.G., Van Der Linde S., Smit J.P., Den Boon J., Van Lingen R.A., Jansman F.G., De Jong-Van Den Berg L.T., Wilffert B. — Clomipramine concentration and withdrawal symptoms in ten neonates. *Br. J. Clin. Pharmacol.,* 2011, 2, 73(2), 295-302.

[70] Hill R.M., Desmond M.M., Kay J.L. — Extrapyramidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother. *J. Pediatr.*, 1966 Oct., *69(4),* 589-95.

[71] Collins K.O., Comer J.B. — Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2003 Nov. 1, *60(21),* 2253-5.

[72] Swortfiguer D., Cissoko H., Giraudeau B., Jonville-Béra A.P., Bensouda L., Autret-Leca E. — Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse. *Arch. Pediatr.,* 2005 Sep., *12(9),* 1327-31.

[73] Pinelli J.M., Symington A.J., Cunningham K.A., Paes B.A. — Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, *187(1),* 245-9.

[74] Mogadam M., Dobbins W.O., Korelitz B.I., Ahmed S.W. — Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology*, 1981, *80(1),* 72-6.

[75] Ng P.C., Wong G.W.K., Lam C.W.K., Lee C.H., Fok T.F., Wong M.Y. *et al.* — Effect of multiple courses of antenatal corticosteroids on pituitary-adrenal function in preterm infants. Arch. Dis. *Child Fetal Neonatal.*, Ed. 1999, *80(3),* F213-6.

[76] Hayes K., Symington G., Mackay I.R. — Maternal immunosuppression and cytomegalovirus infection of the fetus. *Aust. N. Z. J. Med.*, 1979, *9(4),* 430-3.

[77] Laifer S.A., Ehrlich G.D., Huff D.S., Balsan M.J., Scantlebury V.P. — Congenital cytomegalovirus infection in offspring of liver transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, *20(1),* 52-5.

[78] Motta M., Ciardelli L., Marconi M., Tincani A., Gasparoni A., Lojacono A. *et al.* — Immune system development in infants born to mothers with autoimmune disease, exposed in utero to immunosuppressive agents. *Am. J. Perinatol.*, 2007, *24(8),* 441-7.

[79] Dewitte D.B., Buick M.K., Cyran S.E., Maisels M.J. — Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J. Pediatr.*, 1984, *105(4),* 625-8.

[80] Mahadevan U., Terdiman J.P., Church J., Vasiliauskas E., Gitis A., Dubinsky M.C. — Infliximab levels in infants born to women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2007, *132,* A-144.

[81] Cheent K., Nolan J., Shariq S., Kiho L., Pal A., Arnold J. — Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis*. 2010 Nov., *4(5),* 603-5.

[82] Pottecher J., Benhamou D. — Douleur et analgésie obstétricales. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 2004*, 33*, 179-91.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 20 mars 2012, a adopté le texte de ce rapport par 77 voix pour et 5 abstentions.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 739-741, séance du 6 mars 2012

COMMUNIQUÉ

De la pratique excessive des jeux sur écrans aux addictions

MOTS CLÉS : JEUX VIDÉO. INTERNET. ADDICTION. ENFANT. ADOLESCENT.

On-screen games: from excess to addiction

KEY-WORDS (Index medicus) : VIDEO GAMES. INTERNET. BEHAVIOR. ADDICTIVE. CHILD. ADOLESCENT.

L'auteur et les membres contributeurs déclarent l'absence de tout conflit d'intérêt

Marie-Christine MOUREN *, Michel LEJOYEUX **,
Marie-France LE HEUZEY ***

Les technologies modernes (ordinateurs, tablettes, consoles, téléphones ....) mettent à la disposition de chacun de nouveaux modes de jeux: essentiellement jeux vidéo chez l'enfant et l'adolescent, auxquels s'ajoutent chez l'adulte les jeux d'argent en ligne. L'accès à ces jeux suscite des craintes du fait du risque de pratique excessive. Certains utilisent même le terme d'addiction, définie comme la perte de contrôle et la poursuite du comportement malgré ses conséquences négatives Cette définition très large a l'avantage de regrouper les consommations pathologiques de substances psychoactives (drogues, tabac, alcool) et les addictions comportementales (« addictions sans drogue ») où le comportement à visée hédonique (jeux pathologiques, achats compulsifs etc.) remplace la consommation du produit. Ces « nouvelles addictions », fait de société, impliquant des populations de tous âges, constituent un problème de santé publique, justifiant ce communiqué qui fait suite à la séance dédiée aux nouvelles addictions tenue à l'Académie nationale de médecine le 10 janvier 2012 et résume ses conclusions.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, UFR de Médecine Paris Diderot, Hôpital Robert Debré — 75019 Paris ; e-mail : marie-christine.mouren-simeoni@rdb.aphp.fr

** Psychiatrie et d'Addictologie. UFR de Médecine Paris Diderot Chef de Service de Psychiatrie et d'Addictologie Hôpital Bichat-Claude Bernard (AP-HP) et Maison Blanche.

*** Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Robert Debré — Paris

Tirés à part : Professeur Marie-Christine Mouren, même adresse.

Il convient de traiter séparément la problématique de l'enfant et de l'adolescent de celle de l'adulte, sachant que nous ne disposons pas de données sur la continuité/discontinuité de ces comportements à travers les différents âges de la vie.

Chez l'enfant et l'adolescent

— Il n'y a pas de consensus scientifique sur l'existence de réelles addictions aux jeux vidéo. En l'absence d'études précisant leurs critères, il est préférable d'utiliser le terme **de pratiques excessives**, moins stigmatisant.

— Le terme de pratique excessive (et *a fortiori* d'addiction) fait intervenir la notion de **retentissement durable** sur la vie du sujet : perturbations du sommeil, troubles du comportement alimentaire (surpoids, grignotage), absentéisme et/ou échec scolaire, retrait social, diminution des autres activités (familiales, sportives et culturelles). Ces manifestations doivent inciter à une **évaluation systématique** de la part des médecins auprès des familles après avoir posé au moins deux questions :
  - de quel équipement l'enfant dispose-t-il dans sa chambre ?
  - combien de temps passe-t-il chaque jour devant un écran ?

— **Les familles** doivent s'informer sur le contenu et les types de jeux en fonction de l'âge de l'enfant ou de l'adolescent, et réguler le temps passé en préservant leurs autres activités. Le rôle éducatif des parents est primordial. Les parents doivent aussi être des modèles et ne pas passer eux-mêmes un temps excessif devant leurs propres écrans.

Chez l'adulte

Les jeux d'argent en ligne font l'objet d'une importante promotion et d'une publicité consumériste. Comme tous les autres jeux d'argent, ils exposent au risque d'abus et de dépendance. Les dommages sont financiers (dépenses disproportionnées) et psychologiques (temps passé excessif, abandon d'autres intérêts ou activités). En terme de dépendance, une étude conduite sur une cohorte d'étudiants en médecine de l'hôpital Bichat (Paris) en 2010, présentée pour la première fois à l'Académie nationale de médecine par son auteur, le Professeur Michel Lejoyeux, a retrouvé une prévalence des jeux d'argent en ligne de 7,24 %, dont 34 % de joueurs en ligne dépendants avec une corrélation à la consommation d'alcool et de tabac.

Considérant qu'il faut distinguer les comportements des enfants de ceux des adultes vis-à-vis des jeux sur écran dans la mesure, notamment, où les jeux d'argent sont en principe interdits aux mineurs et où les comportements à l'adolescence ne peuvent pas laisser préjuger de leur évolution à l'âge adulte ;

Considérant que nous ne disposons pas des données nécessaires à une évaluation scientifique validée ;

L'Académie nationale de médecine recommande

— une sensibilisation plus forte des parents, premiers éducateurs et exemples en la matière, portant sur le contrôle des jeux et du temps qui leur est consacré ;
— une meilleure information des médecins sur le risque addictif des jeux d'argent en ligne et leurs conséquences néfastes ;
— une modification des messages publicitaires afin que la promotion de ces jeux ne soit pas « ciblée » directement sur l'univers des adolescents (sport, musique, mode...) ;
— une vrai politique d'information, de prévention et de soins face à cette nouvelle toxicomanie sans drogue à laquelle sont exposés en priorité les adolescents et qui doit dépasser la simple mention, en bas d'une publicité, des dangers potentiels des jeux d'argent en ligne.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Bavelier D., Green CS., Dye MWG. — Children, wired-for better and for worse. *Neuron,* 2010, *67* (5), 692-701.

[2] Chan PA., Rabinowitz T. — A cross-sectional analysis of videogames and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in adolescents. *Ann. Gen. Psychiatry,* 2006, *5,* 16.

[3] Gentile DA., Choo H., Liau A., Sim T., Li D., Fung D., Khoo A. — Pathological videogame use among youths : a two year longitudinal study. *Pediatrics,* 2011, *127* (2).

Textes de la séance dédiée aux « nouvelles addictions » du 10 janvier 2012.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 6 mars 2012, a adopté le texte de ce communiqué.

Ce communiqué dans son intégralité peut être consulté sur le site www.academie-medecine.fr

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 743-745, séance du 6 mars 2012

COMMUNIQUÉ

Au nom de la Commission VI (Addictions)

Publicité pour l'alcool : pour un retour à l'esprit de la loi Evin

Mots-clés : Alcool. Publicité

Alcohol : for a return to the spirit of Evin's law

Key-words (Index medicus) : Alcohols. Advertising astopic

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Gérard DUBOIS * et Roger NORDMANN *

Depuis le vote de la loi du 10 janvier 1991, dite loi Evin, de nombreux reculs législatifs et réglementaires ont conduit à la situation défavorable constatée dans le rapport 2011 de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES) du Ministère de la santé sur l'état de santé de la population en France [1] : ralentissement de la baisse de consommation, augmentation des usages à risque et des ivresses répétées chez les jeunes.

Ce rapport estime à 12,4 litres d'alcool pur par habitant de quinze ans et plus la consommation des Français en 2009, soit plus de 40 g par jour pour les hommes et un peu moins de 20 g pour les femmes. Malgré une diminution de 14 % entre 1999 et 2009 (2 litres), l'objectif de la loi de santé publique d'une baisse de 20 % entre 1999 et 2008 n'a pas été atteint. Pire, « depuis 2005 le rythme s'est nettement ralenti ».

Le même rapport « observe chez les plus jeunes un accroissement des usages à risques, chez les hommes comme chez les femmes, en particulier chez les femmes jeunes entre 18 et 24 ans ». Il faut ajouter à ce constat le bond des ivresses répétées (au moins 3 dans l'année) à l'âge de 17 ans entre 2003 et 2005, de 26 à 33 % pour les garçons, de 12 à 18 % pour les filles. Ces niveaux

* Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : pr.g.dubois@wanadoo.fr

élevés sont encore observés en 2008 et subissent une nouvelle augmentation en 2011 [2], ainsi que les ivresses régulières (au moins dix dans l'année), et même les usages réguliers progressent de 18 %. Déjà en 2007, l'Académie avait fait part de son inquiétude sur l'évolution de l'alcoolisation des jeunes [3].

La loi du 10 janvier 1991 avait pour principes originels d'interdire la publicité sur les supports qui s'imposent à tous et d'en limiter la forme sur les supports autorisés. On peut noter que la proposition d'une exception pour les enseignes dans les zones de production a conduit à remplacer « enseignes » par « affiches », puis à décider que toute la France était zone de production, rétablissant ainsi l'affichage, une des formes les plus visibles de publicité. Les « buvettes » en milieu sportif ont été progressivement rétablies, puis totalement libéralisées. Enfin, la publicité pour l'alcool a été autorisée en 2009 sur Internet, bien que ce soit un support médiatique particulièrement affectionné des jeunes. Ces nombreux reculs législatifs et réglementaires ont dorénavant des conséquences visibles.

Considérant que :

— les objectifs de la loi de santé publique de 2004 ne sont pas atteints en ce qui concerne l'alcoolisation des Français,
— la consommation baisse plus lentement et reste à un niveau élevé,
— les ivresses répétées ont augmenté chez les jeunes depuis 2003 et que cette situation s'aggrave.

l'Académie nationale de médecine recommande

— d'interdire la publicité des boissons alcooliques sur les supports qui s'imposent à tous (l'affichage sur la voie publique et les transports en commun, la télévision, la radio, le cinéma et l'internet),
— de limiter les messages publicitaires à la seule description du produit (nature, contenu en alcool),
— de rendre plus évident par sa taille, son contraste et sa visibilité le logo ou l'avertissement recommandant de s'abstenir de toute consommation d'alcool pendant la grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

[1] L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2011**,** Paris : Ministère de la Santé, 2011/11, 340p. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat_sante-population_2011.pdf

[2] Estimations 2011 des consommations de produits psychoactifs à 17 ans. OFDT. Note confidentielle à l'attention du Président de la MILDT. 25 novembre 2011, 8p. http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxstra.pdf

[3] Nordmann R. (au nom de la Commission VI) — Évolution des conduites d'alcoolisation des jeunes : motifs d'inquiétude et inquiétude et propositions d'action. *Bull. Acad. Natle Méd..,* 2007,*191*, nº 6, 1175-1184.

*
* *

L'Académie saisie dans sa séance du mardi 6 mars 2012 a adopté le texte de ce communiqué

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 747-749, séance du 20 mars 2012

COMMUNIQUÉ

À propos de la commotion cérébrale chez les sportifs

MOTS CLÉS : BOXE. TRAUMATISMES CRANIOENCEPHALIQUES. COMMOTION DE L'ENCÉPHAME. IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

Sport-related concussion

KEY-WORDS (Index medicus) : BOXING. CRANICEREBRAL TRAUMA. BRAIN CONCUSSION. MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Roger HENRION *, Emmanuel-Alain CABANIS *

Lors d'une séance dédiée spécifiquement aux traumatismes sportifs et à leur prévention, qui s'est déroulée le 5 octobre 2010, l'Académie nationale de médecine a rappelé que des études longitudinales couplant un examen clinique à la neuro-imagerie avaient été entreprises en France, dès 1986, chez les boxeurs amateurs et professionnels ayant subi un traumatisme crânien, afin de déterminer la nature des lésions observées, aiguës ou chroniques et l'origine de ces lésions [1].

Après avoir insisté sur la mise en évidence d'un certain nombre de facteurs de gravité dans la survenue d'éventuelles séquelles et sur la prévention efficace mise en œuvre au fil du temps par la Fédération française de boxe tant sur l'organisation des combats et le rôle des arbitres que sur la surveillance médicale de plus en plus attentive des boxeurs, l'Académie nationale de médecine a émis des recommandations, qui pourraient être ou sont déjà appliquées, selon diverses modalités, à d'autres sports où les heurts sont fréquents et rudes.

Â la faveur d'un colloque tenu le 8 février 2012 par le Comité National Olympique et Sportif Français dont la Commission médicale est présidée par le docteur Alain Calmat, les risques méconnus de la commotion ou concussion

* Membres de l'Académie nationale de médecine, e-mail : roger.henrion@netcourrier.com

Tirés à part : Professeur Roger HENRION, même adresse

cérébrale en pratique sportive ont été fort opportunément rappelés et ont fait l'objet d'une affiche et d'articles dans la presse évoquant la symptomatologie clinique et la nocivité d'une reprise trop précoce de l'activité sportive.

À cette occasion, l'Académie nationale de médecine renouvelle les recommandations précédemment formulées à propos de la boxe, en insistant sur :

— le caractère obligatoire et le contenu d'un certificat médical de non contre-indication pour obtenir une licence de boxe amateur ou professionnelle qui doit être rédigé selon la réglementation en vigueur depuis 2004. Dans tous les cas, même si l'obtention d'une licence n'est pas en jeu, le certificat d'aptitude doit être correctement établi ;

— l'importance d'une surveillance attentive des séances d'entraînement parfois plus dures qu'un véritable combat, les boxeurs ne bénéficiant pas alors des mesures de précaution prises lors des combats ;

— la mise au point de tests cognitifs standardisés et allégés, permettant d'apprécier, après match, de petits troubles tels qu'amnésie transitoire, céphalée, désorientation temporo-spatiale, à la suite d'un knock-out, d'une défaite avant la limite ou d'une commotion cérébrale ;

— le respect de l'obligation d'une phase de repos parfaitement codifiée pour la boxe : cinq jours pleins excepté compétition internationale entre deux combats successifs, vingt-huit jours pleins après knock-out ou défaite avant la limite, évitant à certains boxeurs mal entourés et mal conseillés d'enchaîner des combats trop durs ou trop rapprochés mettant leur avenir en danger ;

— l'avantage d'une meilleure accessibilité à l'examen en IRM après knock-out ou suspicion de lésion cérébrale, étant entendu que pour les boxeurs professionnels une IRM est obligatoire pour l'obtention de la première licence avant trente ans et annuellement après trente ans ;

— l'intérêt d'encourager et d'amplifier la recherche en IRM et de constituer des cohortes élargies, avec l'espoir d'obtenir une meilleure connaissance des lésions de la substance blanche des centres nerveux et des faisceaux neuronaux par l'élévation de puissance des champs magnétiques.

L'Académie souligne par ailleurs que les éventuels dangers de la boxe professionnelle ne doivent pas faire méconnaître l'innocuité et l'intérêt de la boxe éducative ou de loisir sur lesquels il convient d'insister.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Cabanis EA., Iba-Zizen MT., Perez G., Senegas X., Furgoni J., Pineau J.C., Llouquet JL., Henrion R. — La boxe, sport de combat, de la traumatologie à la prévention. *Bull. Acad. Natle Med.,.* 2010, *194*, 1219-1236.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 20 mars 2012, a adopté le texte de communiqué par 67 voix pour, 1 voix contre et 7 abstentions.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 751-753, séance du 20 mars 2012

COMMUNIQUÉ

Détection et prévention des conduites suicidaires chez l'adolescent

Detection and prevention of suicidal behaviour in adolescence

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêt avec le contenu de cette information

Xavier POMMEREAU * et Jacques BATTIN **

Chaque année, on déplore une quarantaine de décès par suicide chez les moins de quinze ans, et environ six cents chez les quinze-vingt-quatre ans, avec une surmortalité masculine dans la proportion de *trois pour un* — comme dans les autres tranches d'âge [1-4]. L'Inserm-CépiDc admet une sous-estimation de ces chiffres d'environ 20 à 25 % en raison de biais statistiques.

Au moins quarante mille adolescents tentent de se donner la mort chaque année, constat qui conduit, à évaluer les éléments de dépistage pour éviter les risques de récidive.

Ces dernières années, les urgentistes hospitaliers signalent une forte augmentation des admissions concernant des adolescents de plus en plus jeunes (moins de seize ans) pour intoxication médicamenteuse volontaire, ivresse aiguë massive (alcoolémie ≥ 2gr/l) et automutilation.

L'enquête nationale ESCAPAD initiée à la demande de l'Académie à l'occasion de la Journée d'appel de préparation à la défense [5, 6] indique, dans sa septième version menée en mars 2011 auprès de plus de trente mille jeunes gens âgés de dix-sept ans, que l'usage régulier d'alcool est orienté à la hausse (10,5 %), avec une augmentation notable des ivresses répétées et régulières

* Psychiatre des hôpitaux, chef du Pôle aquitain de l'adolescent, Centre Abadie, CHU de Bordeaux, 89, rue des Sablières — 33077 Bordeaux cedex ;
e-mail : xpommereau@gmail.com

** Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Xavier Pommereau, même adresse

[7]. L'enquête européenne « European school survey project on alcohol and other drugs (ESPAD) » qui concerne les élèves de seize ans [8] va dans le même sens : usage régulier d'alcool (13 %), ivresses répétées (3, 5 %), consommation régulière de cannabis (3, 4 %). À la lumière de tels chiffres, on peut penser que l'abus de substances psychoactives (médicaments psychotropes compris) est sans doute responsable d'une partie des accidents de la vie courante et de la circulation survenant chez les moins de vingt-cinq ans, notamment par noyades et chutes, sachant que dans un cas sur cinq les circonstances restent non précisées [9].

Lorsque les conduites à risque sont répétées, elles doivent faire prendre en compte la volonté d'autodestruction. Ces conduites figurent très souvent parmi les antécédents des jeunes qui se suicident ou tentent de le faire [10, 11]. Cinq critères de gravité sont à prendre en compte : l'âge de survenue des premiers troubles de conduite (avant quinze ans), le cumul de différentes formes (ex. : ivresses répétées + scarifications + fugue), leur gravité, leur répétition, l'inversion des conduites habituellement observées dans chaque sexe (ex. : automutilations chez les garçons, ivresses et violences antisociales chez les filles).

Les circonstances alléguées rendent insuffisamment compte des causes profondes de ces comportements. Il s'agit souvent de *souffrances identitaires* : maladie mentale débutante (troubles de la personnalité ou de l'humeur), histoire de l'adolescent (violences sexuelles subies), ou de sa famille (ruptures et instabilités).

La Haute autorité de santé (HAS) a repris les recommandations professionnelles publiées par l'ANAES en 1998 [12], considérant comme indispensable la triple évaluation somatique, psychologique et sociale des jeunes admis pour *tentative de suicide* en service hospitalier d'urgence ou de réanimation. Ces recommandations sont aujourd'hui appliquées dans la plupart des hôpitaux français. Elles ne concernent pas cependant tous les jeunes ayant mis leur vie en danger à l'occasion de ces conduites non revendiquées comme suicidaires.

En conclusion, les auteurs préconisent de :

— de diffuser auprès des médecins de ville, des infirmières scolaires et des professionnels en charge d'adolescents une grille d'évaluation simple du risque, à partir d'une liste des conduites ayant valeur d'alerte.
— de veiller à la mise en œuvre d'un bilan approfondi médico-psycho-social en milieu hospitalier de quelques jours pour tout adolescent ayant fait une tentative de suicide, ou pour tout adolescent considéré à risque « suicidaire » en raison de ses troubles, bilan associant l'accueil des familles et dépassant la simple évaluation aux services d'urgences.
— de mettre en place dans les panneaux d'affichage des villes et communes et faire connaître le numéro vert d'appel : « ado en difficulté ».

BIBLIOGRAPHIE

[1] Pommereau X — *Les conduites suicidaires à l'adolescence*, Communication à l'Académie de médecine, 14 février 2012, Paris.

[2] CépiDc — Causes médicales de décès en France, année 2009, résultats provisoires, Le Vésinet, Inserm, 2011.

[3] Mouquet M.-C., Bellamy V., Carasco V. — Suicide et tentatives de suicide en France, *Études et Résultats*, DREES, nº 488, 2006.

[4] Aouba A., Pequignot F., Camelin L., Laurent F., Jougla E. — La mortalité par suicide en France en 2006, *Études et Résultats,* DREES, nº 702, 2009.

[5] Henrion R. — Sur les journées d'appel de préparation à la défense. *Bull. Acad. Natle Med.* 2000, *184*, 491-493.

[6] Henrion R., Costes JM., Beck F., Legleye S., Perreti-Watel P. — Sur les journées d'appel de préparation à la défense. Premiers résultats d'une enquête sur la santé et le comportement des jeunes. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2001, *185*, 445-450.

[7] Spilka S., Le Nezet O., Tovar M.L. — Estimations 2011 des consommations de produits psychoactifs à 17 ans, Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense (ESCAPAD), mars 2011, OFDT, 2011.

[8] Legleye S., Spilka S., Le Nezet O., Hassler C., Choquet M. — Alcool, tabac et cannabis à 16 ans. Évolutions, usages récents, accessibilité et modes de vie. Premiers résultats du volet français de l'enquête ESPAD 2007. OFDT-INSERM, *Tendances*, nº 64, 2009.

[9] Barry Y., Lasbeur L., Thelot B. — Mortalité par accidents de la vie courante en France métropolitaine, 2000-2008, Institut de veille sanitaire, *Bull. Epidémiol. Hebd.*, nº 29-*30,* 2011.

[10] Pommereau X. — L'adolescent suicidaire, 3e édition, Paris, Dunod, 2001.

[11] Choquet M., Pommereau X., Lagadic C. — Les élèves à l'infirmerie scolaire : identification et orientation des jeunes à haut risque, Paris, Éditions Inserm, 2001.

[12] Anaes (*Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé*) — Prise en charge hospitalière des adolescents après une tentative de suicide. *Recommandations professionnelles de bonnes pratiques*. Paris, 1998.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 755-757, séance du 27 mars 2012

COMMUNIQUÉ

Pour un renforcement du contrôle du tabac en France : place des hausses dissuasives et répétées des taxes sur le tabac

Mots-clés : Industrie du tabac, Réglementation gouvernementale.

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Gérard DUBOIS *

Le premier traité international élaboré sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la Convention Cadre de Lutte AntiTabac (CCLAT), comporte les mesures efficaces pour contrôler mondialement l'épidémie tabagique [1]. Parmi ces mesures que les signataires se sont engagés à appliquer (interdiction de la publicité, protection des non fumeurs, éducation et information, aide à l'arrêt du tabac...), il en est une qui a une place particulière par son importance : l'augmentation des prix des produits du tabac. La Banque Mondiale a démontré depuis longtemps qu'une augmentation de 10 % du prix des produits du tabac est suivie d'une baisse des ventes de 4 % dans la population générale, de 8 % chez les jeunes [1].

La hausse du taux normal de la TVA de 19,6 % à 21,2 % (TVA « sociale » ou « compétitivité » ou « emploi »), dont l'application est prévue au 1er octobre 2012, aurait du être appliquée aux produits du tabac. Par un mécanisme plutôt complexe, cette hausse aurait eu pour avantage une augmentation finale des prix du tabac de l'ordre de 10 %, justement celle réclamée depuis 2005 par tous les experts, les associations, l'Académie nationale de médecine en 2009 [2], le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) [3] et le rapport du député Yves Bur au ministre en charge de la santé [4] en 2012. Malgré cela, à la demande des cigarettiers et des buralistes, le tabac bénéficiera d'une exception. L'impact final de l'augmentation de TVA sera limité à 1,6 %.

* Membre de l'Académie nationale de médecine ; email : pr.g.dubois@wanadoo.fr

Tirés à part : Professeur Gérard Dubois, même adresse

Le HCSP constate pourtant qu'il n'y a plus eu d'augmentation des taxes sur le tabac depuis janvier 2004. Les augmentations de 6 % de 2007, 2009, 2010 et 2011 sont des augmentations de prix demandées par les industriels et autorisées par le gouvernement. Elles profitent donc à l'industrie du tabac mais ne sont pas dissuasives. Entre 2004 et 2010, l'augmentation du prix du tabac a été au total de 15,25 % quand l'indice annuel moyen des prix à la consommation augmentait de 9,5 % et quand celui concernant le logement, l'eau, le gaz, l'électricité et autres combustibles augmentait de 22 % ! Les ventes de tabac n'ont donc pas baissé depuis 2004, et pire, « le tabagisme regagne du terrain en France, aussi bien en population générale que chez les jeunes » [4].

Pourtant, la France a ratifié dès 2004 la CCLAT qui stipule dans son article 6 que « Les parties reconnaissent que les mesures financières et fiscales sont un moyen efficace et important de réduire la consommation de tabac pour diverses catégories de la population, en particulier les jeunes ». Elle a préféré suivre les demandes de l'industrie du tabac alors que l'article 5.3 de la CCLAT stipule que « les Parties veillent à ce que [les politiques de santé publiques] ne soient pas influencées par les intérêts commerciaux et autres de l'industrie du tabac. »

Considérant

— que des augmentations dissuasives et répétées des taxes sur le tabac sont une des modalités essentielles de lutte contre le tabagisme,
— que la France y a renoncé depuis 2004 malgré ses engagements internationaux,
— qu'il en est résulté une stagnation puis une aggravation du tabagisme notamment chez les jeunes,

L'Académie nationale de médecine recommande que, conformément aux engagements internationaux de la France, les taxes sur tous les produits du tabac soient augmentées de façon dissuasive et répétée.

RÉFÉRENCES

[1] La Convention Cadre de Lutte Antitabac. OMS.http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9242591017.pdf

[2] Maîtriser l'épidémie. L'État et les aspects économiques de la lutte contre le tabagisme. Banque Mondiale. Washington. 2000. 129 p.

[3] Rapport sur le tabac pour le ministère de la santé. Coordonné par M. Tubiana. Académie nationale de médecine 25 mai 2009.

[4] La Convention Cadre de Lutte Antitabac. OMS.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9242591017.pdf
http://www.academie-medecine.fr/sites_thematiques/tabac/TUBIANA_RAPP_25mai_2009_TABAC.htm

[5] Avis relatif à l'augmentation des taxes sur le tabac en vue de réduire la prévalence du tabagisme en France. Haut Conseil de la Santé Publique. 25 janvier 2012. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120125_taxestabac.pdf

[6] Rapport au ministre du travail, de l'Emploi et de la Santé. Yves Bur. Février 2012. 57 p. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_Y_Bur_nouvelle_politique_de_lutte_contre_le_tabac.pdf

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 27 mars 2012, a adopté le texte de ce communiqué moins une abstention.

Ce communiqué dans son intégralité peut être consulté sur le site www.academie-medecine.fr

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 759-760, séance du 13 mars 2012

INFORMATION

Au nom de la Commission VI (Addictions)

Le cannabis

Mots-clés : Cannabis. Législation sur les produits chimiques ou pharmaceutiques

Cannabis

Key-words (Index medicus) : Cannabis. drug

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Gérard DUBOIS *

Des pressions très médiatisées s'exercent avec une intensité redoublée pour dépénaliser l'usage du cannabis. Elles occultent délibérément les multiples et parfois très graves méfaits psychiques, mais aussi physiques de cette drogue, dont les démonstrations se sont accumulées au cours des trois dernières décennies.

L'Académie nationale de médecine s'est, à plusieurs reprises, exprimée contre cette dépénalisation en soulignant les effets délétères de cette drogue. Elle saisit l'occasion de deux importantes études récentes qui confirment sa nocivité cardio-vasculaire comme elle l'avait déjà mentionnée dès 2008 [1], mais aussi neuro-vasculaire, pour réitérer ses mises en garde, en les étendant à ces domaines de la médecine.

S'agissant des infarctus cérébraux du sujet jeune, aux séquelles souvent très graves, une étude du CHU de Strasbourg, portant sur 48 patients, confirme la responsabilité du cannabis dans ces accidents. L'imagerie neuro-vasculaire (angiographies rotationnelles en trois dimensions) a visualisé chez 21 % de ces jeunes qui consommaient du cannabis, des rétrécissements vasculaires en différents points ; lesquels disparaissaient en quelques mois après le sevrage ; cet accident ne récidivant pas si le sevrage était maintenu [2].

S'agissant de l'infarctus du myocarde, une méta analyse portant sur trente-six études rassemblant près de 50 000 cas dans la population générale s'est appliquée à déterminer et à classer les causes de cet accident. Parmi les causes mises en exergue, le cannabis multiplie par cinq le risque d'infarctus du myocarde [3].

* Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : pr.g.dubois@wanadoo.fr

Le mécanisme incriminé semble identique dans les deux maladies : rétrécissements des vaisseaux du cœur ou du cerveau, atteintes vasculaires qui pourraient affecter d'autres territoires.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Nordmann R. — Communiqué au nom de la commission VI. Cannabis : de nouvelles inquiétudes. *Bull. Acad. Natl. Méd.*, 2008, *192*, nº 3, 583-587.

[2] Wolff V. *et coll.* — Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction : a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke,* 2011, 42, *6*, 1778-1780.

[3] Nawrot T.S. *et coll.* — Public health importance of triggers of myocardial infarction : a comparative risk assessment. *The Lancet*, 2011, *377*, 732-740.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 761-779, séance du 27 mars 2012

CHRONIQUE HISTORIQUE

De l'introduction en France de la nutrition parentérale totale au premier succès de la transplantation intestinale chez l'enfant

MOTS-CLÉS : INTESTINS/CHIRURGIE. TRANSPLANTATION D'ORGANE. PROCÉDURES DE CHIRURGIE DIGESTIVE. TRANSPLANTATION INTESTINALE

From the advent of total parenteral nutrition to the first successful pediatric intestinal graft in France

KEY-WORDS (Index medicus) : INTESTINE/SURGERY. ORGAN TRANSPLANTATION. DIGESTIVE SYSTEM SURGICAL PROCEDURES. INTESTINAL TRANSPLANTATION

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Denys PELLERIN *

RÉSUMÉ

Dans son propos introductif à la séance dédiée par l'Académie nationale de médecine le 7 février 2012 à l'« Insuffisance intestinale chronique et transplantation » Bernard Launois a rappelé que le premier succès mondial de transplantation intestinale avait été obtenu en 1987, en France à l'Hôpital des Enfants-Malades, à Paris. Ayant eu le bonheur d'être l'animateur de cette belle aventure, après en avoir été modestement et presque par hasard l'initiateur, Denys Pellerin rapporte ici les circonstances, les difficultés et les péripéties qui en ont marqué les étapes successives. Aux espoirs et succès de la nutrition parentérale dans la prise en charge au long cours des « grêles courts » ont succédé les déconvenues et la certitude que s'imposeraient les limites de la méthode. La seule issue à cette impasse ne pouvait être que la transplantation intestinale. La poursuite ininterrompue et simultanée de la recherche clinique et d'une recherche expérimentale sur le porcelet, appuyée sur les compétences multiples des équipes rassemblées aux Enfants-Malades, devaient finalement conduire — après dix huit ans d'efforts, au fragile mais encourageant succès du 21 mars 1987, unanimement reconnu comme le premier succès mondial d'une transplantation intestinale chez un enfant.

* Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : dpeller@noos.fr

Tirés à part : Professeur Denys PELLERIN, même adresse
Article reçu et accepté le 26 mars 2012

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 761-779, séance du 27 mars 2012

SUMMARY

In his opening remarks to Academy of Medicine meeting devoted to Chronic Intestinal Failure and Transplantation on 7 February 2012, Bernard Launois recalled that the first successful intestinal transplantation worldwide was performed in 1987, in France, at Hôpital Necker-Enfants-Malades in Paris. Having had the pleasure of leading this great adventure, and being modestly (and almost by accident) its initiator, Denys Pellerin recalls the circumstances, the difficulties and the vicissitudes of the successive phases. The early hopes and successes of parenteral nutrition in the management of long-term short-bowel syndrome were followed by setbacks and a growing realization of the limits of this approach. Intestinal transplantation was the only way out of this impasse. Uninterrupted research conducted simultaneously in the clinic and on piglets, drawing on the expertise of multiple teams grouped together at Necker-Enfants-Malades, would ultimately lead, after 18 years of intense efforts, to a fragile but encouraging success on 21 March 1987, unanimously recognized as the first-ever successful pediatric intestinal transplant.

INTRODUCTION

Le 7 février 2012, l'ordre du jour de notre Compagnie comportait une séance dédiée « *à l'Insuffisance intestinale chronique et transplantation* ». Dans son propos introductif, notre confrère Bernard Launois qui avait été à l'initiative de cette séance a rappelé que le premier succès mondial de TI avait été obtenu en 1987, en France à l'Hôpital des E-M, et a bien voulu citer mon nom.

J'ai eu effectivement le bonheur d'être l'animateur de cette belle aventure pendant vingt ans, après en avoir été modestement et presque par hasard l'initiateur, il y a maintenant plus de quarante ans. En hommage à tous ceux qui en ont été les acteurs, je souhaite par cette courte note historique évoquer les dix-huit années d'efforts qui, étape après étape devaient finalement conduire à ce fragile, mais encourageant succès du 21 mars 1987.

1968 — Un concours de circonstances

Peu après la tumultueuse rentrée universitaire et les examens de médecine qui avaient mis un terme aux événements que l'on sait, je devais participer au deuxième Symposium mondial de chirurgie pédiatrique qui se tenait en novembre à Mexico parallèlement au congrès de l'Association internationale de pédiatrie. Je profitais de cette opportunité pour visiter à New-york mon ami Bob Santulli. Il avait depuis peu quitté l'Australie pour la Columbia University et le Babies Hospital de New York. Je l'accompagnais dans sa visite. Il me montra l'un de ses petits patients, opéré nouveau-né d'un très sévère gastrochisis. Il était alors âgé de six mois. Sa croissance était parfaite. À l'époque, la survie d'un enfant porteur de ce type de malformation était exceptionnelle. Il me confia qu'il était *l'un des tout premiers enfants* totalement nourri *par voie cardiaque* (sic) selon une toute nouvelle méthode initiée par Stanley Durdrik, un jeune et nouveau collaborateur de son équipe.

Le principe de sa méthode consistait à introduire un cathéter jusque dans la veine cave supérieure dont, me dit-il, le flux important tolérait la perfusion de substances nutritives que ne toléraient pas les fines veines périphériques de nos très petits opérés [1].

Quelques jours plus tard à Mexico lors la conférence magistrale qu'il donnait pour la clôture du Congrès de pédiatrie, j'entendis Robert Gross, le maître incontesté de la nouvelle chirurgie pédiatrique aux USA, évoquer cette *nouvelle méthode*, persuadé, disait-il, qu'elle serait une révolution pour la réanimation des nouveau-nés, comme l'avait été précédemment l'anesthésie, au lendemain de la seconde guerre mondiale.

Stupéfait, je mesurais alors seulement quel privilège avait été le mien et ce qui me restait à faire ... J'avais en poche une feuille dactylographiée sur laquelle figurait, sans autre précision, la liste effectivement surprenante des nutriments qu'il convenait de perfuser. Bob Santulli me l'avait confiée, souhaitant que je puisse reproduire et évaluer ce nouveau procédé. Il avait insisté sur le fait qu'il fallait impérativement interposer un filtre 3M®, nouveauté technique, dont je rapportais la référence.

De retour à Paris je m'en suis ouvert à mon ami Pierre Royer. Je lui faisais valoir qu'en dépit des succès techniques de plus en plus nombreux de nos interventions en période néonatale, notamment pour des anomalies digestives sévères, nous étions de plus en plus fréquemment confrontés à des situations dans lesquelles toute alimentation orale de nos très jeunes opérés demeurant impossible. Ils survivaient certes, mais ne pouvaient supporter une alimentation suffisante pour répondre à leurs besoins nutritionnels. Les techniques de réanimation par voie intraveineuse devenaient insuffisantes et aléatoires.

Je lui exprimais ma conviction que ce serait un progrès considérable si nous pouvions en effet disposer d'une méthode de nutrition artificielle prolongée, susceptible d'assurer les besoins nutritionnels nécessaires à la croissance normale du bébé. Ne pourrions-nous pas ensemble poursuivre cette ambition dans le cadre privilégié de *l'Hôpital des Enfants Malades* ?

Il en convint, mais me dit n'être pas en mesure d'ajouter un nouveau thème à son programme de recherche déjà très ambitieux. Néanmoins, après une courte réflexion, il voulut bien encourager mon projet. Il me proposa de confier l'aspect médical et biochimique de ce programme à l'un de ses élèves pédiatre et biochimiste, Claude Ricour, chef de clinique dans le secteur de gastro-entérologie... qu'il avait ouvert au sein de la *Clinique des maladies du rein et du métabolisme chez l'enfant* dans l'ancien service de Maurice Lamy auquel il avait récemment succédé. Il y mettait cependant une condition : pour autant que je puisse, l'an prochain l'intégrer, dans les effectifs chirurgicaux car il ne pourrait, plus longtemps, le maintenir dans son

1. J'ignorais tout du travail expérimental de S. Durdrick, qui portait sur six « *puppies* », publié moins d'un an au par auparavant. Nous ne disposions à cette époque ni de bases de données, ni d'Internet. Bernard Launois a très justement rendu l'hommage qui convient à Stanley Durdrick qui n'imaginait certainement pas, alors, le retentissement mondial que connaîtrait sa géniale initiative.

emploi de chef de clinique. Mais dès maintenant et pour l'année à venir je pourrais l'associer à mon projet, qu'il approuvait.

Je n'avais pas l'illusion d'être en mesure de composer une équipe opérationnelle avant plusieurs mois. Je devais dans quelques mois succéder à mon Maître Févre à la chefferie de service de la Clinique chirurgicale infantile. Il serait alors de ma seule responsabilité de prendre sur le contingent de vacations d'attachés de chirurgie du service que j'allais devoir remanier pour lui offrir un modeste pseudo plein temps de onze vacations. Claude Ricour qui n'ignorait pas la précarité de sa situation accepta de bonnes grâces ma proposition [2]. Pour moi cela s'inscrivait parfaitement dans mon souhait d'officialiser la collaboration entre les disciplines complémentaires de pédiatrie médicale, chirurgicale et biologique dont je bénéficiais depuis mon arrivée aux Enfants-Malades, il y avait bientôt vingt ans !

Ébauche d'un programme de recherche médicochirurgicale

Claude Ricour et moi nous mîmes rapidement d'accord sur les grandes lignes d'un programme de recherche. La première étape était nécessairement de parvenir à mettre au point la méthode et l'utiliser sur un modèle animal qui ne pouvait être que le très jeune porcelet. En l'absence de toute structure officielle de recherche chirurgicale susceptible de nous accueillir [3] nous espérions pouvoir prochainement bénéficier de l'animalerie de la toute nouvelle Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades dont l'ouverture, prochaine, était impatiemment attendue. Nous pourrions peut-être même bénéficier des conseils avisés d'un docteur vétérinaire dont le recrutement était, en principe, prévu en 1970. Sans attendre, il fallait s'employer à décoder le secret de la composition des « nutriments » à perfuser. Cela était bien dans les compétences de Claude Ricour, et de l'environnement biologique dont il pouvait bénéficier au sein de l'unité de gastro-entérologie à laquelle il appartenait encore en cette année 1969. Il fallait aussi en assurer la production. Aussitôt sollicité, A. Goris, Pharmacien chef de l'Hôpital Necker Enfants-Malades voulut bien accepter de nous aider, et proposa que trois de ses internes [4] soient chargés de la *pharmacotechnie.* Il alla jusqu'à mettre pour cela à leur disposition, le petite pièce contiguë à son bureau de pharmacien chef, qu'il s'était réservée pour satisfaire à ses recherches personnelles en botanique !

Au-delà de mon rôle de coordinateur dans la conception du programme, et l'élaboration de ses nécessaires étapes successives, mon rôle immédiat le plus difficile fut d'assurer le financement de cette recherche [5]. Je demeure aujourd'hui encore très

2. Il en fut ainsi, le moment venu, non sans la grimace de quelques-uns et quelques observations de l'administration : Il n'était pas prévu de donner des vacations de chirurgie à un « médecin » !
3. La seule unité chirurgicale de l'Inserm, implantée dans la clinique néphrologique du Pr. Hamburger, venait de fermer et devait être transférée à Créteil, dans l'Hôpital Henri Mondor dont l'ouverture était prochaine.
4. Philippe Beaune, Patrick Pellerin et bientôt Anne Regnat.
5. Rien n'existait alors pour encourager de telles initiatives. Les crédits publics étaient distribués

reconnaissant à la *Fondation pour la Recherche Médicale* qui voulut bien porter intérêt au projet d'une jeune équipe en formation et nous accorda la première dotation. Elle fut versée à la *Fondation Claude Bernard de la Ville de Paris*, qui en assurera la gestion.

1970 — L'année de toutes les improvisations.

L'année 1970 fut celle de la mise en route, en fait, de toutes les improvisations.

Il nous fallut surmonter d'innombrables difficultés, plus techniques et matérielles que scientifiques, Les locaux de l'animalerie de la nouvelle Faculté Necker étaient prévus pour les petits animaux et les chiens. Nous dûmes, à nos frais, les doter de cages adaptées à nos porcelets de 10 à15 Kg et progressivement en faire une « cage métabolique » permettant le recueil séparé des urines et des selles. Notre chef anesthésiste, Madame Louise Delègue, participa en personne à la mise au point d'un protocole d'anesthésie. Mes deux chefs de clinique Patrick Bertin et Roland Parc prirent en charge l'acquisition de la technique de mise en place du cathéter par abord chirurgical. Les pharmaciens s'efforçaient de satisfaire les demandes de Claude Ricour. Ils devaient modifier — et souvent plusieurs fois — la composition et les dosages du précieux nutriment qu'ils devaient préparer en fonction de nos observations quotidiennes. L'obstacle initial majeur fut le stress des porcelets, souvent mortel, et plus simplement leur incessante agitation. Une porcelet qui bouge sans cesse ne facilite pas l'exigence du maintien en bonne place d'un cathéter (on disait alors en *silastic*) introduit sous anesthésie générale, par la veine jugulaire interne jusqu'à flotter à bon niveau dans la veine cave supérieure. Finalement afin de prévenir infection et déplacement du cathéter, le dispositif retenu dissociait l'entrée vasculaire de la sortie cutanée située sur le dos de l'animal par un trajet sous-cutané de 20 à 30 cm. En outre une gaine en vinyle protégeait la portion extra-cutanée du cathéter, raccordé, dès qu'il nous fut possible dans disposer, à une pompe qui devait assurer la régularité du débit au cours des vingt-quatre heures. Toutes les bonnes volontés furent sollicitées et efficaces, pour assurer la surveillance des perfusions la nuit, en l'absence de tout personnel de l'animalerie et durant le week-end. Claude Ricour l'homme-orchestre de l'équipe naissante surmonta toutes les difficultés. Au fil du temps, sous la direction de Madame le Docteur vétérinaire Touboul, l'animalerie devenait plus opérationnelle.

La maîtrise de la méthode fut acquise en quelques mois, et, avec elle son efficacité confirmée par la croissance des porcelets exclusivement nourris ainsi, identique à celle des animaux témoins, nourris par alimentation animale conventionnelle.

---

dans le cadre des organismes officiels INSERM et CNRS. Les unités disposaient pour la plupart d'un personnel spécialement chargé de ne passer à côté d'aucun appel d'offre, d'où qu'il vint, de l'établissement des projets de recherche dans des formes imposées qui m'étaient étrangères et au suivi du cheminement complexe des demandes de contrats. Il fallait donc débuter par nos fonds propres et solliciter quelques générosités. Une modeste association Loi 1901, ARCHIP (Association de recherche en chirurgie pédiatrique) fut constituée entre nous, à cet effet.

Cependant les conditions techniques initiales vraiment artisanales et parfois périlleuses imposaient de différer encore leur utilisation chez l'enfant. Deux difficultés persistaient qui devaient être surmontées : la fréquence des précipitations, lors des ajouts d'oligoéléments et de vitamines aux solutés protidoglucidiques dont nous disposions alors, et plus encore la qualité bactériologique des solutés qui n'était encore assurée qu'à posteriori par un ensemencement sur boîte de pétri avant distribution. L'acquisition impatiemment attendue d'une cuve à filtration millipore contribua à l'acquisition de la stabilité des solutés hyperosmolaires. Ce ne sera qu'en 1974 que la dotation par l'Assistance Publique d'une hotte à flux laminaire, à l'occasion de la reconstruction de la Pharmacie de NEM, permettra à Dominique Porquet, qui allait alors en assurer le conditionnement, de le réaliser enfin, dans les conditions de sécurité incontournables.

Vers la nutrition parentérale totale (NPT) en clinique humaine. Une unité de réanimation digestive.

Dès février 1971, en dépit des conditions *artisanales* de préparation aujourd'hui inimaginables [1] il devint envisageable de commencer à utiliser la méthode sur quelques-uns de nos nourrissons dont nous étions impuissants à traiter la dénutrition. Mais, à l'évidence, les strictes et sévères modalités de la surveillance qu'elle nécessite et la haute technicité qu'elle requiert, imposaient que soit mis en place, au sein de l'hôpital des Enfants Malades, une infrastructure adaptée. Les remaniements qui, à l'initiative du Pierre Royer contribuaient alors à la réorganisation des services de pédiatrie, en fournirent l'occasion.

Un petit secteur du nouveau service de Jean Rey, gastro-entérologie pédiatrique, y fut identifié à cet effet, confié à Claude Ricour [6] qui ne tarda pas en faire une *unité spécialisée de réanimation digestive de l'enfant***.** Elle allait travailler en étroite coopération avec l'ensemble des spécialités pédiatriques cliniques, pharmaceutiques et biologiques, à commencer, tout naturellement avec notre équipe chirurgicale et la toute récente équipe de réanimation médico-chirugicale [7].

Disposer d'un modèle expérimental assimilable aux états de malnutritions graves dont souffraient certains de nos opérés.

Nous avons alors entrepris la deuxième étape de notre programme de recherche. L'objectif était de mettre à profit notre modèle expérimental *porcelet* qui nous était devenu familier pour parvenir à disposer d'un modèle expérimental assimilable aux états de malnutritions graves dont souffraient nos opérés dès lors que la plus grande

6. C. Ricour avait alors parmi ses jeunes collaborateurs F. Arnaud Battandier et J.F. Duhamel qui est aujourd'hui l'un de nos Confrères.
7. Que j'étais parvenu à créer de toutes pièces au sein de la Clinique chirurgicale infantile (1970, J.P. Fourrnet). Elle sera plus tard transférée au sein du Département de pédiatrie et officialisée (M. Cloup, Ph. Hubert).

partie de leur intestin était absente, malade, ou inutilisable. On commençait à parler de « *grêle court* ».

Pour cette phase, la contribution chirurgicale devenait majeure. Aux cotés de Roland Parc puis d'un de mes nouveaux chefs de clinique, Abderahim Harrouchi, auquel je la confiais, toute l'équipe chirurgicale fut mise à contribution. Le matériel chirurgical provenait du bloc opératoire du service, comme d'ailleurs l'infirmière panseuse indispensable au déroulement de nos interventions [8]. Les porcelets ont été choisis âgés de trois et douze semaines du fait que leur processus de digestion-absorbtion intestinale avait été récemment démontré similaire à ceux de l'homme. Vingt-trois laparotomies ont été réalisées sans incident. Après mensuration du grêle, 90 ou 95 % de celui-ci était réséqué, en respectant le duodénum et la valve iléo-caecale. Seuls étaient conservés 5 ou 10 % du grêle distal en amont de la valve. Le rétablissement de la continuité digestive était assuré par une anastomose termino-terminale. Le contrôle du grêle restant via une sonde duodénale à demeure, puis par gastrotomie, se révéla impossible. Nous y avons rapidement remédié par la mise au point d'une canule fixée sur la première anse intestinale, soit latéralement, soit sur une anse montée en Y. Cinquante biopsies intestinales [9] ont pu ainsi être effectuées par cette voie.

— Trois porcelets *témoins* de douze semaines ont subi la *laparotomie sans résection intestinale*. Puis reprise de leur *nutrition entérale normale.* Après un blocage pondéral d'une dizaine de jours, un rattrapage pondéral a été observé en deux à trois mois.

— Sur sept porcelets de douze semaines fût effectuée une *résection de 90 % du grêle* suivie *de nutrition entérale normale* Leur courbe de croissance pondérale fut rapidement similaire à celle des témoins, témoignant de façon surprenante de l'*excellente adaptation du grêle restant.*

— *Sur treize porcelets de trois semaines, la résection de 95 % du grêle* fut suivie d'un blocage durable de croissance pondérale *sous alimentation entérale*, le décès survenant en huit à dix semaines dans un tableau de *grande dénutrition* avec atrophie de la muqueuse intestinale. Leur état était identique à ce que nous observions chez l'enfant pour des privations cependant moins grandes. En revanche, *sous nutrition parentérale exclusive*, la *croissance pondérale des animaux était satisfaisante.* L'adaptation intestinale de la courte portion d'intestin conservée chez un porcelet recevant désormais exclusivement, soit une nutrition parentérale, soit une nutrition entérale fractionnée, se fait essentiellement au niveau du jéjunum — par augmentation du nombre des cellules absorbantes de la muqueuse.

8. À cette époque, notre administration hospitalière locale — qui n'en ignorait rien — voulut bien ne rien voir de notre initiative « sauvage ». Elle était encore dans les traditions.
9. Dès lors la contribution de Christian Nezelof, chef du service d'anatomo-pathologie de l'Hôpital Necker Enfants Malades, et de son collaborateur d'alors J.Jos, deviendra constante et essentielle.

Ce travail préliminaire effectué sur le porcelet démontrait qu'il était nécessaire de *réséquer 95 % du grêle pour réaliser un modèle expérimental assimilable aux dénutritions de l'enfant*. Il confirmait [2] que :

— La nutrition parentérale exclusive permet initialement, contrairement à l'alimentation entérale fractionnée d'obtenir une croissance normale et joue un rôle important dans le développement de l'hypertrophie compensatrice du grêle après résection subtotale.

— Il paraît vraisemblable qu'en assurant un apport protido-calorique équilibré, cette méthode évite l'atrophie intestinale résiduelle secondaire à la dénutrition observée sous nutrition entérale.

— L'adjonction entérale de tryglycérides à chaîne longue aggrave la malabsorption [10]. Ces résultats étaient similaires à ceux qui avaient été observés récemment chez le chien. La situation de notre modèle animal expérimental était le reflet presque parfait de celle que nous commencions à observer chez nos propres petits patients. Néanmoins il était à craindre, que l'on ne puisse, à plus ou moins long terme s'en satisfaire pour assurer à long terme l'ensemble des fonctions dévolues à l'intestin dans l'indispensable alimentation d'un enfant.

Les premiers résultats cliniques

Dès les premiers mois de son utilisation en réanimation chirurgicale post-natale, nous pouvions constater l'efficacité de la NPT dans la prise en charge de situations chirurgicales jusqu'alors grevées de conséquences souvent mortelles de la dénutrition. Les possibilités de la chirurgie du nouveau-né s'en trouvaient profondément accrues [3, 4]. Il en fut notamment ainsi d'omphalocèles graves, de laparoschisis, de certaines occlusions néonatales. Après quelques jours ou semaines de NP totale, l'apport parentéral pouvait être réduit par paliers tandis que les nutriments entéraux, étaient progressivement augmentés en fonction de la tolérance digestive de chaque enfant. Au fil des années les indications de la NPT se sont élargies [5], notamment en faveur de pathologies néonatales jusqu'alors mal identifiées car rapidement mortelles. Il en fut ainsi de certaines occlusions néonatales dites fonctionnelles sévères et persistantes, au sein desquelles furent prises en charge et dénombrées « l'aganglionie totale du grêle » communément appelé le « Hirschsprung total » ou les « Pseudo obstructions intestinales chronique » les POIC ! Plus accessoirement, mais avec autant d'efficacité, nous avons commencé à l'utiliser avec succès chez quelques enfants plus grands dans le but de permettre la mise au repos totale transitoire du tube digestif (pancréatites, fistules du grêle, intestin radique). L'unité de nutrition pédiatrique de C. Ricour était de plus en plus sollicitée par des confrères français ou étrangers, lui demandant d'accueillir de très jeunes patients dont la situation, pensaient-ils, ne pouvaient trouver ailleurs qu'aux Enfants-

10. Quel que soit l'age du porcelet et la longueur de la résection intestinale, leur adjonction dans l'alimentation déclanchait immédiatement selles liquides, dénutrition rapide et décès en deux semaines.

Malades, à Paris, un espoir de traitement. En février 1976, la Pharmacie des Enfants-Malades relevait qu'elle avait réalisé quotidiennement les solutions pour cent soixante-quinze enfants, pour une durée moyenne par enfant de soixante-dix jours, ce qui représentait la préparation de douze mille litres de solutions individualisés [6].

Chaque année un « *Séminaire de gastroentérologie pédiatrique médico-chirurgicale* » [11] était l'occasion de faire le point de l'avancée des recherches cliniques. Il attirait un nombre toujours croissant de participants français et étrangers. En sont nées de fructueuses collaborations durables avec de nouvelles équipes, travaillant dans le domaine nouveau de la nutrition et de la réanimation digestive tant de l'enfant que des adultes.

Bientôt cependant s'imposa l'évidence que la majorité des enfants qui bénéficiaient le plus de la NPT allaient devoir en disposer longtemps, longtemps... Nous ignorions quand ils pourraient — ou même s'ils pourraient — en être sevrés un jour fut-ce partiellement. Nous demeurions persuadés que s'imposeraient à nous les limites de la méthode. Nous étions conscients qu'il était sans doute devenu illusoire d'espérer assurer la nutrition et la croissance d'un enfant privé définitivement de tout ou partie de son intestine grêle. Les techniques d'allongement par dédoublement ou de ralentissement du transit du grêle restant ne nous avaient pas apporté la solution. Les enseignements de notre expérimentation animale qui laissaient prévoir les limites de l'adaptation du segment d'intestin préservé trouvaient leur confirmation. Il ne fallait pas baisser les bras.

1975 — Poursuivre notre ambitieuse recherche expérimentale... vers la transplantation intestinale.

L'objectif était, à partir du modèle expérimental, *le porcelet*, que nous maîtrisions parfaitement, d'entreprendre un programme méthodique de recherche, utilisant les principes mis au point par les pionniers français de la transplantation rénale, dans l'espoir encore lointain de pouvoir déboucher sur la transplantation intestinale chez l'enfant. Claude Ricour et moi-même ne doutions pas qu'il nous faudrait mobiliser toutes les compétences multidisciplinaires rassemblées au sein des « Enfants-Malades ». Elles étaient pour nous un privilège inestimable.

Nos équipes respectives s'étant renouvelées, c'est une nouvelle génération de nos collaborateurs [12] qui allait s'atteler à ce programme *« Transplantation intestinale* ».

11. Organisé par C.Ricour et C.Nihoul-Fekete.
12. Aux cotés de Claude Ricour : Olivier Goulet, Chantal Maurage ; Chirurgie, aux cotés de Yann Revillon : Annie Laufenburger, Bertrand Jehannin, Dominique Jan, Hélène Martelli ; Anesthésie : Marie-Dominique Gnassiah, Christiane Buisson ; Vétérinaire : P. Galix ; Anatomopathologie, aux cotés de Christian Nezelof : Daniele Canioni, Francis Jaubert. Bactériologie : Jean Claude Gnassiah ; Pharmacien, A. Le Mohan, O Corriol. E. Singlas.

Le conditionnement et la conservation du greffon

L'objectif premier était l'obtention d'un greffon exempt de toute contamination bactérienne — ce qui n'est pas sans difficulté, on l'imagine, quand il s'agit de l'intestin ! Mais aussi qui ait conservé ses capacités d'activité enzymatique et son potentiel de croissance cellulaire.

Cette première étape a porté sur l'étude de 46 segments intestinaux de 150 cm de l'iléon prélevé avec son pédicule arterio-veineux mésentérique. Elle a permis de souligner l'importance de la qualité et de la chronologie du double lavage vasculaire et luminal par le soluté de Collins, à 4 ° en équilibre avec le secteur intracellulaire.

Elle a permis de conclure que la conservation *in vitro* du grêle dans la solution de Collins peut être considérée satisfaisante(92 % des cas) pendant vingt heures avant sa transplantation.

Étudié sur des périodes de conservation de quatre heures (16 cas), huit heures (2 cas) et vingt heures (18 cas), le contrôle bactériologique est effectué sur l'effluent vasculaire et luminal et sur le liquide de conservation. Dans aucun cas n'est survenu de contamination vasculaire ou du bain de conservation d'origine endoluminale intestinale. Sur le plan histologique, après lavage et avant toute conservation la muqueuse ne présentait aucune altération. Il en était de même sur le contrôle effectué après quatre et huit heures de conservation. La capacité de croissance cellulaire est confirmée par la qualité des cultures organo-typiques. Par contre après vingt heures de conservation, on note une désorientation des structures villositaires et un décollement de l'épithélium. La culture organo-typique donne de moins bons résultats [7].

L'autotransplantation

Pour apprécier la caractère fonctionnel de ces greffons conservés et pour étudier le caractère réversible ou non des lésions constatées sur les greffons conservés plus de vingt heures, treize greffons ont été l'objet d'une autotransplantation.

La réimplantation a été iliaque dans les premiers cas puis orthoptique pour les autres. Durant la réalisation des anastomoses vasculaires, l'hypothermie de l'anse et du mésentère est assurée en permanence jusqu'au déclampage. Les extrémités du transplant sont implantées en enterostomies à la peau pour permettre l'étude chronologique des modifications de la muqueuse.

L'évolution histologique est apparue stéréotypée. Au quatrième jour, la muqueuse initialement plate avec des cryptes hypertrophiées et de nombreuses mitoses a souvent retrouvé un aspect normal avec réapparition des structures villositaires qui sont encore courtes. Au quarantième jour, la récupération se confirme, comme en témoigne, l'étude des activités enzymatiques et des tests d'absorption de ces greffons autotransplantés poursuivie jusqu'au soixantième jour. L'aspect histologique de la muqueuse a été apprécié en microscopie conventionnelle et électronique, et associé à une étude anatomique ultérieure du transplant histologique [7].

L'allotransplantation

Alors vint le temps de la transplantation d'un porcelet à un autre porcelet. Hélas ! jusqu'en 1980 toutes les tentatives d'allotransplantation ses sont soldées par des rejets [13].

La situation devint tout autre dès que nous pûmes disposer de la Cyclosporine A ! Cette ultime étape expérimentale incontournable, l'allotransplantation**,** allait être décisive**.** Entre 1980 et 1983, Yan Révillon et son équipe renouvelée et appuyé sur un puissant support, immunologique [14], ont réalisé quarante-quatre allotransplantations, utilisant le protocole précédemment mis au point pour le prélèvement et la conservation du greffon, et *la cyclosporine A***,** souvent encore associée à la Prédnisone et l'Azathioprine, ainsi qu'au Sérum Antilymphocytaire. *La survie de plus de dix-huit mois, sans rejet, le porcelet vivant uniquement grâce à l'intestin transplanté, a été obtenue, chez trente-sept des quarante-quatre porcelets allotransplantés* [15]. L'absence de rejet démontrait la tolérance du greffon. Les contrôles histologiques, l'aspect normal de la muqueuse avec des villosités particulièrement longues, la courbe pondérale satisfaisante attestait de la qualité fonctionnelle de l'intestin transplanté.

Les exigences de la NPT au long cours — La NPT à domicile

Pendant ce temps, comme nous l'avions pressenti, la majorité des enfants que nous avions dû faire entrer dans un programme prolongé de NPT, authentiques *insuffisants intestinaux chroniques*, ne pouvaient en être sevrés. Mais il devenait impossible à Claude Ricour de les maintenir tous hospitalisés dans *l'unité,* sollicitée de toutes parts. Plus encore, il devenait impensable de devoir les priver si longtemps du lien familial qui leur est indispensable à cet âge.Claude Ricour eut alors l'idée de confier aux parents le soin de *la nutrition parentérale de leur enfant, à leur domicile***.** Les premiers enfants furent pris en charge à domicile en 1981. Les parents qui y consentaient devaient accepter d'y être préparés par une formation de deux à trois semaines, dans l'unité, auprès de leur enfant en milieu hospitalier**.** (Aujourd'hui, trente ans plus tard, cette formation est reconnue comme « Éducation Thérapeutique »)**.** Lointain précurseur des « Transferts de compétences » Claude Ricour y consacra toute son énergie. Elle supposait pédagogie mais surtout détermination, obstination, pour assurer la logistique, de cette aventure « sauvage », en collaboration avec les équipes de pharmaciens de NEM, étroitement associées, devant assurer au jour le jour la fabrication des nutriments adaptés aux besoins de chacun des

13. Bien que nous ayons été soucieux d'incorporer dans nos protocoles, les moindres progrès fruits de la constante recherche pour toutes les autres transplantations d'organes dans le domaine de l'immunosuppression. Nos tentatives d'irradiation préalable du porcelet receveur furent sans succès.
14. Service d'immunologie pédiatrique : C. Griscelli, A. Fischer et Coll — Service de Néphrologie pédiatrique : P.Niaudet et Coll.
15. Les 7 décès sont survenus essentiellement en postopératoire immédiat.

enfants [6]. Trois ans plus tard, en décembre 1984, un Décret officiel portait création des *Centres agréés de Nutrition Parentérale à Domicile*, et officialisait le premier Centre Agréé de Nutrition Parentérale à Domicile [16], implanté à Necker-Enfants Malades [8].

Les limites de la nutrition parentérale

Dès 1980 Christian Nezelof avait signalé qu'il observait sur les biopsies hépatiques de quelques-uns de ces enfants depuis longtemps déjà sous nutrition parentérale totale ou cyclique, un certain degré de fibrose portale et des hyperplasies et hypertrophies kupfériennes liée à une surcharge... qui lui semblaient pouvoir être en rapport avec un composant, peut-être lipidique, du liquide nutritionnel. Durant l'hiver 1982-1983 Claude Ricour et Olivier Goulet furent confrontés à l'augmentation de fréquence des manifestations d'ordre hématologique, et/ou hépatique et/ou néphrologique. Au total une trentaine de cas observés sur la période 1980-1985. Un de leurs petits patients devait le premier en mourir en février 1983. La similitude de ces manifestations les conduit à les regrouper sous le nom de *« Fat Overload Syndrom* » [9]. Cela avait déjà incité Claude Ricour à poursuivre la recherche clinique en nutrition notamment la recherche clinique sur le métabolisme des émulsions lipidiques en nutrition, parentérale. Au fil des mois, le nombre d'enfants déjà parvenus (décès) ou sur la menace de parvenir au terme de la NP, nous faisait l'obligation d'envisager une transplantation « de survie ».

1984 - Un « programme de nutrition parentérale-transplantation » chez les enfants

Je garde un souvenir précis de la gravité de notre réflexion le jour où Claude Ricour, Olivier Goulet, Yves Révillon et moi-même avons pris cette décision. Face à l'impasse totale dans laquelle se trouvaient certains de nos petits patients, après tant de mois, voire d'années, d'espoir pour eux-mêmes et leurs parents, il nous fallait — dans un avenir poche- envisager un « *programme de nutrition parentérale-transplantation* » chez les enfants ayant une amputation totale intestinale. Pour y parvenir, nous pouvions, plus que jamais compter, sur les compétences cliniques et scientifiques très motivées réunies aux Enfants-Malades, notamment dans le domaine plus nouveau de l'immunologie [14]. Nous nous y croyions autorisés par les résultats de la dernière étape de notre longue et patiente approche expérimentale sur le porcelet. Elle attestait la maîtrise technique désormais acquise par l'ensemble de notre équipe. Deux études comparables, l'une sur le chien, à Toronto, l'autre sur le rat, à Kiel, venaient de démontrer, elles aussi, que la cyclosporine permet de prévenir le rejet d'une allogreffe de grêle histocompatible ou une GVH. Nous avions montré que plus de 18 mois après la greffe, les fonctions de l'intestin étaient

16. En 1990, plus de cent enfants avaient bénéficié de cette technique et de cette organisation. Entre 1990-2000 : Implantation d'autres centres agréés de NP domicile successivement à Paris (Hôpital Robert Debré), Lyon (Hôpital Edouard Herriot), Toulouse (Hôpital de Purpan), Lille (Hôpital Jeanne de Flandre), Marseille (Hôpital de la Timone).

normales ; la muqueuse intestinale et les ganglions mésentériques du transplant étaient colonisés par les lymphocytes du receveur ; la fonction de ces lymphocytes était attestée par la réponse proliférative en présence de mitogènes et la production d'interleukine qui ne différaient pas de celle des témoins. Enfin la barrière immune muqueuse intestinale des animaux transplantés sous cyclosporine avaient les mêmes capacités de défense vis-à-vis des infections à virus entéropathogènes que les témoins.

Un protocole de transplantation du grêle chez l'enfant répondant aux exigences réglementaires du moment fut présenté par C.Ricour, devant le *Comité d'Ethique pour la médecine des enfants* dans sa séance du 16 février 1984. Sur rapport du Pierre Royer, ce comité d'Ethique a donné son approbation le 15 mars 1984.

Les démarches administratives complexes et multiples furent alors entreprises. L'accord de l'administration de l'Assistance-Publique fut obtenu pour cette phase humaine de ce qui demeurait du domaine expérimental et nécessitait un financement spécifique. Les liens furent noués avec l'organisme régulateur d'alors, France-Transplant, concernant le nécessaire donneur et les conditions du prélèvement de l'intestin. Nous ne pourrons prélever qu'après que tous les autres organes susceptibles d'être greffés, en routine, auront été satisfaits [17]. L'un des chirurgiens de notre équipe fut chargé de s'initier aux modalités et aux exigences auxquelles il nous faudra un jour —nous l'espérions prochain- nous conformer. De cette collaboration devait naître ultérieurement un consensus sur une technique [18] de prélèvement d'organes chez l'enfant [10].

9 Janvier 1987 — Une première tentative malheureuse

La décision en fut prise, non sans hésitation et réflexion le 9 janvier 1987 lorsque se présenta l'opportunité d'un donneur compatible : un bébé de vingt-quatre jours, en coma dépassé, et d'un petit receveur, *David*, âgé de huit mois. Cet enfant avait dû subir en période néonatale une résection de l'ensemble du grêle en raison d'une nécrose totale du fait d'un volvulus sur mésentère commun. Il lui restait 12 cm. de duodénum entre le pylore et l'anastomose duodéno-colique. Il était depuis lors sous NPT. Nous avions la certitude qu'à plus ou moins long terme, sa vie dépendrait d'une transplantation intestinale. Une transplantation précoce pouvait-elle lui éviter les années de contraintes, de souffrances, d'une assistance nutritionnelle paren-

17. Nous ne fûmes pas étonnés que l'agrément initial nous fasse obligation de ne prélever l'intestin qu'après que tous les autres prélèvements d organes susceptibles d'être greffés, en routine, auront été satisfaits.
18. Aux techniques initiales qui nécessitaient une dissection minutieuse successive de chacun des viscères abdominaux à prélever fût substituée une technique de prélèvement monobloc avec dissection à minima, préservant chacun des organes. Un dispositif d'irrigation et réfrigération monobloc abdominal est mis en place avant tout prélèvement, thoracique ou/et abdominal. La préparation des organes est faite secondairement, ex-vivo. Après libération du foie et éventuellement du bloc duodéno-pancréatique, les deux reins sont prélevés en monobloc. L'intestin lui-même est prélevé en dernière position.

térale exclusive, dont nous savions désormais les aléas et les limites ? Ses parents dûment informés nous avaient donné leur consentement éclairé, les parents du nouveau-né, leur consentement au prélèvement d'organe. Il n'y eut aucun incident d'ordre technique lors du prélèvement ni dans la phase chirurgicale initiale de la transplantation. Mais, très rapidement après le déclampage, est apparue une hémorragie intra-luminale qui a imposé l'extirpation du greffon [19].

21 Mars 1987 — La première transplantation intestinale chez l'enfant

Cette première tentative malheureuse manifestement en relation avec le trop jeune âge du donneur, qu'imposait cependant le très jeune âge du receveur, ne devait pas nous décourager. Si l'idée même de l'indication précoce, première, d'une transplantation intestinale devait être différée voire abandonnée, la nécessité de recourir à une transplantation « de survie » s'imposait à nous dès lors que les limites de la NPT semblaient devoir être atteintes chez quelques-uns des plus anciens de nos patients.

Il en était ainsi, déjà, pour *Mireille* (née le 15 juillet 1977) âgée de bientôt dix ans. Opérée ailleurs d'une invagination intestinale à l'âge de 4 mois, elle avait fait à trois ans et demi une occlusion sur bride nécessitant une résection subtotale du grêle, lui laissant 20 cm. de jéjunum, et heureusement une valvule de Bauhin et un colon indemnes. Depuis six ans, nous la maintenions en NPT à domicile, dans l'ouest, loin de Paris. Une fistule artério-veineuse avait été mise en place pour suppléer aux cathéters (intra-cave) devenus inutilisables. Les altérations hépatiques et rénales, conséquence de la NPT au long cours, étaient majeures. L'opportunité de disposer pour elle d'un greffon intestinal survint le 21 mars 1987. Le donneur était un jeune garçon de dix-sept ans, en coma dépassé, après un accident de la voie publique, à 150 km. de Paris. Le protocole chirurgical observé fut exactement le même que dans le cas précédent. Le traitement immunosuppresseur aussitôt entrepris allait devoir requérir la contribution très vigilante de nos immunologistes En post-opératoire immédiat les suites furent excellentes. Mais, comme nous nous y attendions, survint de J8 à J20 une première phase de rejet aigu, récupérée vers J 30.. En dépit de plusieurs épisodes ultérieurs de rejet, qui furent tous contrôlés, le greffon intestinal est resté toléré et fonctionnel. Cinq mois après la transplantation, la situation est satisfaisante. L'alimentation orale est débutée. L'enfant rentre « à la maison ». L'alimentation en partie orale est complétée par la NP cyclique à domicile ; la cyclosporine est donnée en partie par voie orale ; les multiples petites difficultés surmontables. La situation y demeure stable. Le rétablissement de la continuité intestinale sera bientôt programmé.

Au cours d'une conférence sur invitation à un Congrès de pédiatrie à Montréal en juillet 1987, où je soulignais les profondes évolutions de la chirurgie pédiatrique dans les dernières décennies, j'avais eu le privilège de faire état de cette observation,

19. L'ischémie de 6 h.30 pour brève qu'elle ait été avait probablement été trop longue, vu la fragilité particulière du grêle du nouveau-né. Nus avions vu apparaître, sous nos yeux, le processus bien connu de l'entéropathie vasculaire du nouveau-né.

soulignant bien que le recul en était encore tout à fait insuffisant (cent-vingts jours) pour conclure au succès de cette transplantation intestinale [20].

La veille de l'intervention prévue (23 juillet 1987) survient un épisode subaigu de rejet tardif. Il est interprété comme pouvant être en rapport avec les modifications dans l'administration de la cyclosporine qu'avaient imposée la détérioration de la fonction rénale. Ce nouvel épisode conduira à reprendre l'administration de sérum anti-lymphocytaire et sera finalement contrôlé. Mais trois semaines plus tard l'enfant fait un sévère épisode d'insuffisance hépatorénale avec désordre hématologique dans un contexte d'infections. L'aggravation de l'état général conduit à arrêter l'immunosuppression et enlever le greffon intestinal. Celui-ci a un aspect tout à fait satisfaisant, une bonne motricité. Les anastomoses vasculaires sont intactes. Il existe une néo-vascularisation lymphatique. Malgré l'extirpation du greffon, l'enfant décède quelques jours plus tard.

Succès ou échec : un nouveau questionnement éthique

Ces deux essais furent donc en réalité deux échecs. Le second cependant faisait état de la plus longue survie jamais obtenue, et fut unanimement reconnu comme le premier succès mondial d'une transplantation intestinale chez un enfant [21] [11-16].

Ce second échec conduisait notre « Groupe Transplantation des Enfants-Malades » à poursuivre sa réflexion. Certes se trouvait confirmée la maîtrise technique des équipes. Mais aussi l'extrême fragilité de ces enfants à l'infection et la complexité encore imparfaitement maîtrisée des problèmes immunologiques, d'autant plus que l'intestin est l'un des sites les plus importants des mécanismes cellulaires en charge de la défense immunitaire. De plus notre choix du second enfant avait été dicté par le fait que nous arrivions au terme des possibilités de la nutrition artificielle. Or, cette situation avait été probablement à l'origine de cet échec secondaire. Dès lors l'indication de la transplantation devrait-elle se porter sur des enfants en NP exclusive depuis seulement quelques mois avant la survenue de toute altération hépatique ou rénale ?. Mais la maîtrise des mécanismes de l'immunosuppression n'est elle pas encore insuffisante pour autoriser de prendre le risque d'une transplantation chez un enfant dont le développement est normal, vivant dans sa famille sous les contraintes réelles mais surmontables d'une NPT cyclique à domicile ?

Une nouvelle tentative en mars 1989 fut encore entreprise chez une enfant de cinq mois [22] à la faveur de circonstances exceptionnelles. *Virginie* reçut un greffon

20. Telle était la situation, à sept mois de la transplantation, lorsque j'ai sollicité de l'Académie nationale de médecine, où j'étais candidat, l'honneur d'y faire une communication. Au jour de sa présentation, j'avais dû modifier mon texte initial et y faire état du décès de l'enfant survenu entre temps.
21. Il fut même le premier succès d'une transplantation humaine. .Une récente transplantation intestinale chez un adulte à Toronto s'étant soldé par un échec au 26e jour post transplantation. (Cohen Z. *et coll., Transplant,* 1986, *42*, 613-21).
22 V. souffrait d'une amputation totale du grêle après un volvulus post-natal.

provenant d'un nouveau-né anencéphale [23]. Les suites opératoires furent simples ; L'alimentation orale fut réintroduite à J20 ; Elle a été sevrée de la NP quelques semaines après la greffe et ne la plus reprise par la suite. Néanmoins quelques épisodes de rejet rapidement surmontés firent différer le rétablissement de la continuité intestinale jusqu'à huit mois après la transplantation [24].

L'évolution favorable à un an de la transplantation avait permis de faire état de cette observation qui semblait devoir être effectivement le premier succès durable d'une transplantation intestinale chez un enfant [16-20]. Elle demeure aujourd'hui le premier succès mondial prolongé — bien que non définitif — d'une transplantation intestinale sur un enfant.

Mais dans le même temps, nous allions déplorer un nouvel échec.

David, le premier enfant chez lequel nous avions tenté notre première transplantation humaine en janvier 1987 était depuis lors demeuré sous NP à domicile ; six jours sur sept, avec émulsions lipidiques et une alimentation orale fractionnée sans lactose, pauvre en fibres et en graisses. Sa croissance staturo-pondérale était bonne en dépit d'une hépatopathie manifeste très préoccupante. L'occasion d'un donneur compatible, un jeune garçon de douze ans et demi, victime d'un accident de la voie publique, lui offrait l'opportunité d'une nouvelle transplantation. Pratiquée le 27 mars 1989, sans incident technique. Suites immédiates simples avec débit et contrôles biopsiques du greffon satisfaisants ; modalités habituelles de l'immunosuppression par corticoïdes, Cyclosporine, Sérum antilymphocytaire et un bref ajout d'Imurel à J6, vite interrompu à J16 devant l'apparition d'une neutropénie et d'une thrombopénie importante. Bientôt survinrent une infection à CMV (cytomégalovirus) et EBV (Virus Epstein-Baar) faisant soupçonner un processus lymphoprolifératif. Puis une pneumopathie fébrile à Pneumocystis. À J58 apparurent des signes francs de rejet tant sur le plan clinique qu'histologique qui imposèrent une détransplantation. Après des suites difficiles l'enfant pu enfin retourner à la maison le 14 juillet ! À nouveau dépendant d'une programme nutrition parentérale à domicile. Il est décédé quelques semaines plus tard.

Un nécessaire moratoire

Venant après l'échec de la transplantation d'un greffon provenant d'un nouveau-né prématuré, en dépit des conditions immunologiques exceptionnelles qu'il offrait, ce nouvel échec fut profondément ressenti par toute notre équipe. Nous ne fûmes pas loin de penser qu'il nous fallait renoncer.

23. L'anencéphalie avait été reconnue lors du diagnostic prénatal. Les parents avaient refusé l'interruption de la grossesse et généreusement proposé un don d'organe dès après la naissance à 33 SA.
24. Dès 1995, Le Tacrolimus. fut substitué à la CyA pour assurer son immunosuppresion.
Lors de sa communication, ici même, le 8 février 2012, Olivier Goulet nous a confirmé qu'aujourd'hui, vingt-trois ans après sa transplantation intestinale en 1989 à l'Hôpital des Enfants Malades, Virginie, est une jeune femme, totalement autonome sur le plan digestif et mène une vie normale.

Cependant de nombreux travaux expérimentaux étaient en cours consacrés au développement de stratégies d'immunosuppression ainsi qu'à l'analyse des mécanismes du rejet, les connaissances progressaient sur la fonction de l'intestin transplanté ... et au fil des jours la petite *Virginie* allait bien !

ÉPILOGUE

Le temps était venu pour moi du terme de mes fonctions hospitalo-universitaires.

La flamme ne s'est pas éteinte. On sait ce qu'il en est advenu [20]. Aujourd'hui, plus de vingt ans après sa transplantation intestinale en 1989 à l'Hôpital des Enfants Malades, Virginie est une jeune femme totalement autonome sur le plan digestif et mène une vie normale.

Comment pourrais-je mieux conclure ce rappel de ces vingt années de recherche qu'en reprenant, pour m'en réjouir, quelques mots des conclusions de la communication d'Olivier Goulet et Sabine Sarnacki, lors de la séance de notre Compagnie le 7 février 2012 ?

« *À l'Hôpital Necker-Enfants Malades, près d'une centaine de transplantations intestinales, isolées ou associées à celle du foie, ont été réalisées... Les progrès réalisés depuis 1990 et plus particulièrement durant la dernière décennie, sont liés non seulement à la meilleure maîtrise des techniques chirurgicales mais également à l'apparition de nouveaux immunosuppresseurs .... Ces progrès considérables ont permis à la transplantation intestinale de devenir la thérapeutique de l'insuffisance intestinale irréversible... Les résultats ont très nettement progressé dépassant 80 % de survie des greffons à deux ans après transplantation isolée de l'intestin.... L'opération chirurgicale est plus difficile chez un enfant fragilisé par sa maladie hépatique et souvent plusieurs fois opéré antérieurement... C'est pour toutes ces raisons qu'à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, nous avons développé une stratégie médico-chirurgicale de prise en charge précoce et globale de l'insuffisance intestinale ...* (*Elle*) *repose sur la combinaison* ***« Nutrition Parentérale Prolongée à Domicile »*** et ***« Transplantation Intestinale »*** qui permet d'assurer une prise en charge adaptée en fonction de chaque stade de l'insuffisance intestinale... *Nous avons le seul centre en Europe. »*

Quarante ans d'un effort continu multidisciplinaire !

BIBLIOGRAPHIE

Ne sont ici mentionnées que les références des communications et publications émanant du groupe de recherche Nutrition et Transplantation de l'Hôpital Necker-Enfants Malades. Paris. Les références des travaux concomitants des autres équipes françaises ou étrangères évoqués dans ce texte figurent dans les bibliographies de travaux référencés ci-dessous.

[1] Pellerin P., Regnat A., Goris A. — Communication au *Symposium Vitrum s/La nutrition parentérale* Paris, juin 1973 et Pellerin P. — *Communication personnelle.*

[2] Ricour C., Harouchi A., Parc R., Gnassiah D., Orvoen E., Pellerin D. — Résection subtotale du grêle chez le porcelet et nutrition parentérale — Résultats préliminaires. Communication au colloque « Hyperalimentation artificielle en réanimation » Créteil, déc. 1973 in *Ann. Anesthésiolog. Fr.,* 1974, *15,*19-25.

[3] Ricour C., Nihoul Fekete C., Bertin P., Roer P., Pellerin D. — Alimentation parentérale continue par cathéter intracave chez l'enfant —*Ann. Chir. infant*., 1972, *13*, nº 1-2. pp 7 à 16.

[4] Ricour C., Nihoul Fekete C. — Nutrition parentérale prolongée chez l'enfant. *Arch. Franç. Ped.,* ; 1973, *30*, 78.

[5] Jehanin B. — 11 155 journées de nutrition parentérale par cathéter intra-cave chez l'enfant, Bilan technique de sept années d'utilisation de la méthode ; *Thèse de Doctorat en médecine*. Paris *1978.*

[6] Porquet D., Beaume P., Pellerin P., Regnat A., Goris A., Ricour *C.* — Nutrition parentérale prolongée par cathéter cave chez l'enfant — réalisation pratique des solutés —, Communication préliminaire — *Congrès international de nutrition, Montpellier septembre 1974.* in *Annales — pharmaceutiques françaises,* 1978, *36,* nº 7-8, pp. 329-33.

[7] Ricour C., Revillon Y, Pletyncx M., Jos J., Jehannin B., Duval C., Ghnassiah J.C., Pressac N., Navarro J., Fontaine J.L Ghisolphi J.C., Vaysse P., Rueu D. — Hypothermic small intestine conservation : preliminary results. —European Society of pediatric gastroenterology and nutrition, preliminary results. in *Acta Paediatrica Belg*., 1979, *32*, nº 3-228.

[8] Gorski A.M., Goulet O., Lamor M., Postaire M., Lalondrelle F., Corriol O., Cauchefer V., Nihoul Fekete C., Revillon Y., Jan D., Lortat Jacob S., Ricour C — Nutrition parentérale à domicile chez l'enfant. Bilan de 8 ans d'activité chez 88 malades. *Arch.. Fr. Pediatr.,* 1989, *46,* 323-9.

[9] Goulet O., Girot R., Maier-Redelsperger M., Bougle D., Virelizier JL., Ricour C.. — ''http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3086587 »Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children. *JPEN J.Parenter. Enteral. Nutr., 1986, 10,* 284-8.

[10] Revillon Y., Jan D., Pellerin D. — Prélèvements d'organe chez l'enfant, Aspect chirruugical. Arch. Fr. Pediat., 1988, *45,* 7011-19.

[11] Révillon Y., Goulet o., Ricour C. Pellerin D. — Un nouveau protocole de Transplantation Intestinale chez l'enfant.Étude de deux premiers essais, — *Communication à I'Académie de Chirurgie le 24 févr.1988 —Chirurgie,* 1988, *114,* 192-198.

[12] Goulet o., Révillon Y., Cerf-Bensussan N., Nezelof C., Fischer A., Buisson C.. Hubert P., Lokiec F., Martelli H. Niaudet P., Jan D., Pellerin D., Ricour C. — Small Intestinal Transplantation in a Child Using Cyclosporine, avec Transplantation — *Proceedings,* vol. *XX*, suppl. 3 (June), 1988, 288-296.

[13] Pellerin D. — Le Chirurgien Pédiatre : Un audacieux conservateur. Conférence (Abstract) — Congrès conjoint de la Société Canadienne de pédiatrie et de l'Association des Pédiatres de Langue Française — Montréal, juillet 1987.

[14] Pellerin D. — Le Chirurgien Pédiatre : Un audacieux conservateur — Académie nationale de médecine. — Séance du 19 janvier 1988. — *Bull. Acad. Nat. Med*., 1988**.** *172,* 1, 77-85.

[15] Goulet O., Revillon Y., Nezelof C., Cerf-Benssussan N., Gallix P., Pellerin D., Ricour C. — La transplantation intestinale chez l'enfant. *Arch.. Fr. Pediatr*., 1988, *45*, 735-9.

[16] Nezelof C., Goulet o., Revillon Y., Barbey S., Le Pelletier o., Leborgne M., Ricour C. — Étude de la muqueuse intestinale dans la surveillance des greffes de l'intestin chez l'enfant Apport des techniques cytoenzymatiques et immunocytochimiques. *24e Forum de recherche en Hépato-Gastroentérologie.* Genève 15-19 avril 1989.

[17] Revillon Y., Goulet o., Ricour C. — A one year followup after a small bowel transplantation *British Association of Pédiatrie Surgeons.* Annual Meeting — Nottingham, juillet 1989.

[18] Goulet O., Revillon Y. Jan D. D., Nezelof C., Brousse N. Cerf-Bensussan N., Ricour C. — Small intestinal transplantation in children — *International Symposium on small bowel* transplantation .Londres, octobre 1989.

[19] Goulet.O., Revilon Y., Brousse N.,De Potter S., Jan D., Fischer A., Cerf-Bensussan N., Pellerin D., Ricour C. — Hôpital Necker-Enfants Maldes. Paris. France. Transplantation intestinale chez l'enfant : À propos de six observations.*Société Française de Gastro-entérologie (Congrès), Mars 1990. in Gastroenterologie Clinique et Biologique,* 1990, 14**,** nº 2bis, A32.

[20] Revillon Y, Chardot C. — Indications and strategies for intestinal transplantation. Journal of Pediatric Surgery Lecture *;* BAPS Meeting-Aberdeen 24/07/2010 in *Journal of Pediatric Surgery, 2011, 46,* 280-283.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 781-782

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

Séance du mardi 13 mars 2012

Bouvenot G. et Caulin C. — *Guide du bon usage du médicament*, Éditions Lavoisier, 2e édition, novembre 2011, Paris, 1 300 pages

À la faveur de cette deuxième édition, le guide du Bon Usage du Médicament de Gilles Bouvenot et Charles Caulin amplifie les objectifs que s'étaient déjà fixés ses deux directeurs dans la première édition de 2003 : **l'utilisation raisonnée et optimale des médicaments par les prescripteurs pour le bénéfice des patients.**

Il s'agit de **maîtriser le bon usage du médicament**, en se gardant de deux dérives : la méfiance excessive affichée par bon nombre de patients vis-à-vis des médicaments et la tendance bien connue des français à consommer des médicaments pour pallier toutes les situations touchant au bien-être ou même pour améliorer les performances quotidiennes, de maîtriser le bon usage du médicament.

Et maîtriser le bon usage du médicament c'est, pour le prescripteur, — choisir d'abord la bonne indication pour un objectif thérapeutique précis et réaliste, - choisir le bon médicament, celui qui apporte le meilleur rapport efficacité/sécurité et la plus grande taille d'effet thérapeutique, — maîtriser les conditions optimales d'une prescription toujours personnalisée et intégrer une possible automédication, que le médecin doit avoir su identifier, — savoir surveiller le traitement, notamment lorsqu'il est prolongé et prescrit chez les malades à risques, en limitant les polymédications et en sachant arrêter les médicaments qui ne sont pas ou ne sont plus indispensables, autrement dit savoir *déprescrire*, — intégrer le contexte d'efficience et de ressources contraintes, mais sans sacrifier la qualité des soins aux seules dépenses de santé.

Dans cet ouvrage collectif de 1 300 pages comportant 115 chapitres et ayant bénéficié de la collaboration de plus de 150 auteurs, Gilles Bouvenot et Charles Caulin proposent à tous les praticiens, quel que soit leur mode d'exercice, une information claire et rigoureuse sur plus de 3 500 médicaments.

Ordonné selon les principales disciplines médicales, l'ouvrage expose, pour chaque maladie envisagée, les éléments du diagnostic, les moyens thérapeutiques disponibles et les stratégies de prescription à privilégier. Les nombreux tableaux et arbres de décision participent au caractère accessible et pratique de l'ouvrage ; de même, dans

l'index, les maladies et les syndromes sont très distinguables des dénominations communes des médicaments et des techniques thérapeutiques.

Cette deuxième édition prend en compte **les toutes dernières actualisations et innovations**, très nombreuses dans le domaine du médicament, en particulier celles de l'année 2011. Cet ouvrage, qui s'adresse à un large public est une somme impressionnante de connaissance présentées de manière très ordonnée et très claire ; et, si ses directeurs insistent sur le fait que ce guide ne constitue pas un référentiel officiel mais une œuvre d'auteurs, on voit bien que ce qui y est avancé y est toujours justifié par les données actuelles de la science.

Une autre qualité essentielle de ce guide est le souci premier du patient, qui rappelle que Gilles Bouvenot et Charles Caulin ne sont pas ou n'ont pas été seulement des hauts responsables de l'évaluation thérapeutique dans notre pays et qu'ils ont été et demeurent des cliniciens, des praticiens, à la recherche de la prescription optimale pour chaque patient à chaque moment de sa maladie.

En se présentant dans l'ouvrage comme membre correspondant de notre compagnie, Gilles Bouvenot, dont l'attachement à notre maison est bien connu, lui fait honneur.

Patrice Queneau

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 783-790

VIE DE L'ACADÉMIE

Libre Opinion

L'École du Baron Guillaume Dupuytren Chirurgien chef de l'Hôtel-Dieu de Paris au XIXe siècle.

« Homo homini lupus » (Plaute)

Pierre VAYRE *

RÉSUMÉ

Cette chronique historique évoque la brillante carrière de Guillaume Dupuytren, venu du Limousin à Paris au XVIIIe siècle. Il réalise, au cours du premier tiers du XIXe siècle, une œuvre demeurée célèbre. Il domine le monde chirurgical, de 1815 à 1835, par ses travaux personnels et grâce à la cohorte de ses nombreux élèves formant une prestigieuse école de réputation mondiale. Parmi ses disciples, trois émergent nettement : Jean Cruveilhier, Louis-Joseph Sanson et Louis-Jacques Bégin. Particulière est l'ambiance laborieuse, mais délétère, d'une équipe ambitieuse, dont les rivalités de prestige justifient le froid et majestueux dédain du chirurgien en chef de l'Hôtel-Dieu de Paris. Baron en 1821 par la volonté de Louis XVIII, Président de l'Académie Royale de Médecine en 1824, membre de l'Institut de France en 1825, Officier de l'Ordre de la Légion d'honneur. A l'instigation de Guillaume Dupuytren, il faut retenir de cette période, les qualités éthiques, le développement technique et l' évolution tactique de la nouvelle pratique chirurgicale.

Pionnier de la chirurgie raisonnée au XIXe siècle, émule de la diaspora limousine, Guillaume Dupuytren affirmait : « *Rien n'est plus à redouter pour l'homme que la médiocrité* »... Il a grandement relevé le défi ! La brutalité de cet homme ardent, lui permet de vaincre une jalouse adversité, grâce à une tactique méthodique soutenue par la volonté de réussir. Selon l'éthique exprimée par son élève Jean Cruveilhier « généreux soldat de la science et de l'humanité, il se trouvait toujours au poste du devoir. » Voilà qui doit annuler la méchante remarque de Malgaigne *« il ne faut pas prétendre à la gloire, quand on n'a visé que la célébrité ! »*

* Membre de l'Académie nationale de médecine

L'épopée de Guillaume Dupuytren (1777-1835)

Né à Pierre-Buffière, sous les auspices de Saint Côme et Saint Damien, dans une fratrie de sept enfants, au sein d'une famille de petite bourgeoisie limousine, faite de chirurgiens et gens de robe, aux mœurs rudes, Dupuytren a subi une éducation sans tendresse et une adolescence miséreuse. D'abord élevé chez des métayers, il fut, à l'âge de six ans, pensionnaire chez les Jésuites de Magnac-Laval, à soixante kilomètres.

Enfant rebelle, il s'évade et retourne, à pied, chez ses parents qui « le reçoivent rudement » et le renvoient chez les « donneurs d'étrivière ». Il écrit dans son cahier d'écolier « *qu'il est cuisant et sot d'être le plus faible* ».

En 1789, âgé de douze ans, il est envoyé à Paris, au Collège des colonies, sur la montagne Sainte Geneviève ! Envoûté par l'ambiance révolutionnaire, soucieux de se libérer de sa famille et d'une société écrasante, il rêve de s'engager comme soldat de l'An II ! Mais il recoit de son père l'injonction d'être chirurgien, comme quatre générations de ses ancêtres. Après quelques mois de stage à l'hôpital Saint Alexis de Limoges, il revient à Paris le 4 décembre 1794, à l'âge de dix-sept ans, bien décidé à réussir.

Dès cette époque, il est soutenu par Alexis Boyer originaire d'Uzerche, chirurgien chef de l'hôpital de la Charité et par M.A. Thouret, directeur de l'Ecole de santé, natif de Limoges [1-4] et ami de son cousin, le conventionnel Pierre Vecturinius.

Malgré ses maigres ressources, Dupuytren franchit les étapes avec célérité. Reçu au nouveau concours de prosecteur d'anatomie en 1795, il est élu membre de « la Société d'émulation » en 1796. Il ouvre un cours d'anatomie en 1799, qui est officialisé en 1800. Après le décès de Xavier Bichat, son rival, il se dit soulagé et fonde en 1803 la « Société d'anatomie ». En application de la loi du 19 ventose An XI, il soutient avec succès en faculté, la thèse de doctorat, tandis que s'ouvre la carrière chirurgicale à l'Hôtel-Dieu, chez Desault, puis Pelletan où il est chirurgien en second, après le concours de 1801.

Il devient chirurgien adjoint en 1806 puis, au décès de Sabatier, il est nommé titulaire de la chaire de médecine opératoire, au concours du 10 février 1812. Enfin, il est nommé le 9 septembre 1815, chirurgien-chef de l'Hôtel-Dieu de Paris.

« *Félicitez-moi ! Cette place pour laquelle je travaille depuis vingt ans, il n'est au pouvoir de personne de me l'ôter ! Je suis chirurgien en chef de l'Hôtel-Dieu* » (Fig. 1).

Dans son éloge à l'Académie Royale de Médecine le 8 août 1835, Pariset déclare : « *quand on le vit paraître seul sur les ruines de Pelletan, sur les cendres de Bichat et de Desault, une surprise mêlée d'inquiétude et de défiance s'empara des esprits* ». Il est le prototype de la réussite de l'homme du tiers-état, par « méritocratie », transcendant le paupérisme initial en réussite dans l'honneur, sinon en vengeance par la puissance. A sa réussite professionnelle, s'ajoute au temps de la Restauration, la reconnaissance pour sa valeur novatrice, son honnêteté et les services rendus justifiant qu'il

Fig. 1

soit élevé par Louis XVIII au rang de Baron le 17 novembre 1821, puis nommé Officier de l'Ordre de la Légion d'honneur, Président de l'Académie Royale de Médecine en 1824 et membre de l'Institut de France en 1825 [4-8].

À trente-huit ans, Dupuytren crée une école à sa mesure

Il a pour réussir l'intelligence et la volonté. S'y ajoute un caractère inébranlable.. N'ayant jamais connu la tendresse familiale, il a été élevé comme un loup devant dominer la meute, quitte à détruire tout rival dans sa course au pouvoir. Il a éliminé beaucoup de collègues et de jeunes chirurgiens, mais il a su s'entourer d'élèves remarquables, qui ont servi d'antidote aux critiques de détracteurs jaloux, tels que Malgaigne et Richerand. Ce dernier se réconciliera cependant avec Dupuytren peu avant sa mort [7, 8].

Malgré la richesse des documents accumulés à l'Hôtel-Dieu, Dupuytren fait peu de publications, mais il faut mentionner en 1844 le « Traité théorique et pratique des blessures par armes de guerre », qui relate l'expérience des émeutes de 1830. Il décrit l'embolie gazeuse, la section de l'éperon de colostomie par entérotomie (1813), l'identification clinique d'un abcès intra-cérébral profond. Il faut aussi rappeler ses travaux sur la cataracte, la classification et le traitement des brûlures, sans oublier, en 1820, après l'assassinat du Duc de Berry, sa proposition sur l'abord direct des plaies du cœur. Il s'intéresse au traitement de la grenouillette, des polypes des fosses nasales

et du sinus maxillaire. Il pratique l'excision des polypes utérins et l'amputation du col utérin pour cancer, ainsi que l'amputation de la lèvre inférieure carcinomateuse. Il propose des appareils de contention pour fracture du péroné et du radius, la mise en demi-flexion du membre inférieur pour fracture du col du fémur. Dans les fractures non consolidées, il effectue avec succès une résection partielle d'un fragment osseux.

Mais surtout, il réalise quatre études originales :

— l'anatomie topographique du périnée (1812) en relation avec l'opération de la lithiase vésicale
— l'aponévrosite palmaire rétractile, dite depuis maladie de Dupuytren
— la luxation congénitale de la hanche (1827)
— les fractures bimalléolaires de cheville, qui portent son nom.

Obstiné malgré ses échecs, il reste fidèle à la cautérisation des fistules recto et vésico-vaginales, niant l'avantage de la plastie par glissement proposée par Jobert de Lamballe.

Habile chef d'école, il oriente la chirurgie de l'art vers la science. Il a compris que la science du vivant passait par « la comparaison de la physiologie à l'étude rationnelle du mort », c'est-à-dire l'anatomie normale et l'anatomie pathologique.

Il concevait le risque d'infection nosocomiale, bien que n'ayant aucune idée des micro-organismes bactériens. Il imposait dans son service une propreté impeccable et de strictes règles d'hygiène. Le linge était blanc et il ne tolérait aucune souillure. Il attachait la plus grande importance à deux registres, qu'il vérifiait fréquemment : celui des observations et celui des autopsies.

Lors de la création de l'Académie Royale de Médecine en 1820, Louis XVIII le chargea d'établir le règlement de l'Institution dont il devint président en 1824. Chirurgien de Louis XVIII, puis de Charles X, membre de l'Institut de France après le décès de Pierre-François Percy, il sut manifester une éthique admirable lors des émeutes de juillet 1830 et 1832, refusant à la police l'accès de son service. « *Depuis que je suis attaché aux Hôpitaux de Paris, sous la République, sous l'Empire ou sous la Restauration, je ne connais pas d'insurgés dans mes salles, je n'y vois que des blessés, dont je suis seul responsable* »

Au terme de sa vie, Guillaume.Dupuytren, disait à son élève Cruveilhier : « *Oh, le chien de métier !* » évoquant les incompréhensions et les luttes [4]. Il aimait relever ses erreurs, disant [3] : « je me suis trompé, mais moins que les autres ».

En 1815, c'était la guerre des chefs à l'Hôtel-Dieu ! Pelletan voulait installer son fils Gabriel, et Dupuytren était soutenu par le père Elisée. Il existait une opposition farouche entre Dubois l'accoucheur, Geoffroy Saint Hilaire et Laennec !

Certains des élèves de Dupuytren manifestaient aussi leur agressivité : Thévénot de Saint Blaise, Philibert-Joseph J. Roux, Achille Flaubert, René Marjolin.

Les attaques de Lisfranc de Saint Martin (1790-1847) sont restées célèbres : interne en 1809, nommé au bureau central en 1818, il traite son maître de « brigand de l'Hôtel-Dieu, infâme chirurgien ». Il sera nommé chirurgien-chef de la Pitié en 1835. Sur la tombe de son ancien maître, il dira : « ce Dupuytren qui m'a fait tant de mal, il aimait le grand, le beau, le bon ».

Au tumulte des mauvaises querelles, Dupuytren oppose le silence. « Sa dignité hautaine n'acceptait pas ces honteuses disputes et son regard ne s'abaissait pas sur ses ennemis » [5]. Selon Henri Mondor [6] « *il supportait tout sans répondre mais non sans souffrir*. »

Les élèves de l'Hôtel-Dieu

Dupuytren a eu d'innombrables étudiants dont quelques uns implantés dans son service, tiraient grand profit de son enseignement. Cet enseignement, par l'exemple quotidien du maître, plaisait particulièrement aux visiteurs américains, les célèbres Argonautes cités par Gabriel Richet.

Dupuytren a été vénéré par ses élèves. Hippolyte Royer-Collard (1802-1850) agrégé en médecine, professeur d'hygiène au départ de Desgenettes, paraplégique à la suite d'un ramollissement médullaire, s'intéressa à beaucoup de domaines, cultivant un esprit philosophique. Il fut beaucoup admiré. Ashley Cooper à Londres le taxait de « *Prince de la chirurgie européenne* ». Sur sa tombe au Père Lachaise, il déclara: « *sa carrière a été bien rude. Puisse t-il du moins obtenir, après sa mort, cette justice bienveillante qu'on lui a trop souvent refusé de son vivant ?* ».

Pour conforter sa suprématie à l'Hôtel-Dieu, Guillaume Dupuytren fit créer un poste « d'aide de clinique », précurseur du clinicat. Le premier titulaire fut Mardochée (1797-1845) (qui devint Adolphe Marx), auquel il confia, en 1834, le fonctionnement de l'Hôtel-Dieu, lorsqu'il sent venir sa fin. Le deuxième chef de clinique fut Félix Legros. Dupuytren appréciait aussi le travail de Paillard et celui de Gabriel Breschet de Clermont-Ferrand, qui sera plus tard président de l'Académie Royale de Médecine.

En réalité, Dupuytren a eu trois disciples principaux : Jean Cruveilhier, Louis-Joseph Sanson, et Louis-Jacques Bégin.

Jean Cruveilhier (1791-1874), né à Limoges fut le fils spirituel [3-8]. Élevé par une mère mystique, qui envisageait pour lui une carrière ecclésiastique, il suivit l'exemple de son père et de ses ancêtres, chirurgiens depuis trois générations. D'emblée présenté à Dupuytren, il est reçu major du concours de l'internat, à l'âge de vingt ans. Il effectue toute sa formation à l'Hôtel-Dieu, obtenant en 1812 le prix des hospices civils, en 1813, le prix de l'Ecole pratique et le prix de médecine opératoire ! Une affinité complète s'établit entre l'élève et le maître, dont il rédige la biographie et développe les concepts anatomo-cliniques. En 1816, Cruveilhier revient en Limousin. Il enseigne l'anatomie et fait un rapport sur une épidémie « entéromésentérique », c'est-à-dire la fièvre typhoïde, dont il décrit les lésions de l'iléon.

Sur le conseil de Dupuytren, il revient à Paris en 1823 pour affronter le nouveau concours d'agrégation de médecine, dont il est reçu major. L'année suivante, il part à Montpellier, pour occuper la chaire de médecine opératoire. Il revient à Paris, au décès de Béclard, et est élu major du concours pour la chaire d'anatomie. Il réalise le « Traité d'anatomie descriptif », restaure la « Société d'Anatomie » dissoute depuis 1809 et en fait le siège d' actives réunions hebdomadaires. Mais l'essentiel de son travail est réalisé à la chaire d'anatomo-pathologie créée pour lui par testament de Guillaume Dupuytren en 1836. De 1828 à 1840, il compose un « Atlas d'anatomie pathologique ». Il est médecin de la maison royale de santé (1828), chef de la maternité (1830) puis du service de chirurgie de la Salpêtrière et de la Charité. Il étudie successivement la fièvre puerpérale, prônant « les petites unités avec chambres particulières », les phlébites, les péritonites, les infections nosocomiales. Il décrit « l'ulcère rond de l'estomac », la sclérose latérale amyotrophique. Médecin honoraire des hôpitaux en 1856, commandeur de la Légion d'honneur en 1863, puis professeur honoraire en 1866, membre de la plupart des sociétés savantes, dont l'Académie royale de médecine, dont il devient président. Sa clientèle comprent les plus hautes personnalités, mais il conserve un comportement simple et respectueux de son maître.

Louis-Joseph Sanson (1790-1841), est né à Nogent-sur-Seine (Aube). Sa mère, Marie-Madeleine Peters, était sage-femme. Il a un frère cadet, Alphonse (1795-1873), qui sera, lui aussi, agrégé en médecine. Louis-Joseph. Sanson, interne des hôpitaux de Paris en 1807, devient rapidement chirurgien sous-aide à l'hôpital militaire du Gros Cailloux, puis dans les ambulances volantes de la Garde Impériale, où il se lie d'amitié avec Dominique Larrey. La veille de la bataille de Lützen, le 1er mai 1813, il fait la connaissance d'un jeune compatriote de Nogent-sur-Seine, Louis Jacques Bégin, qui est présenté à Dupuytren par Richerand, chirurgien de la garde de Paris. Après la chute de l'Empire, Sanson revient à l'Hôtel-Dieu de Paris et forme avec Dupuytren, ce que Bégin appellera un « rare assemblage du génie chirurgical ». Dupuytren facilitera sa promotion et sa carrière sera rapide : nommé au bureau central en 1823, il est chirurgien en second en 1825, élu à l'Académie Royale de Médecine en 1833. En1834, Dupuytren, victime d'un accident vasculaire cérébral, veut organiser sa succession à l'Hôtel-Dieu en faveur de Sanson, mais ne réussit pas. Deux ans plus tard, il succèdera à Velpeau à la chaire de chirurgie de la Pitié. Chirurgien de Charles X, doté d'une importante activité professionnelle, mais 'un tempérament généreux et insouciant, Sanson, qui est atteint d'une incurable maladie décède le 10 août 1841 dans le « dénuement et le besoin » au point que ses collègues doivent se cotiser pour assurer ses obsèques.

Louis-Jacques Bégin (1793-1859) est le troisième élève favori de Dupuytren, en raison de ses qualités opératoires, de son sens didactique et de ses qualités d'organisation [2]. Après les dernières campagnes de l'Empire, Bégin est licencié de l'armée, en demi solde, en septembre 1815. Sur intervention de Larrey, il est rappelé au service, participe au cycle de formation à l'hôpital de Strasbourg (1816), puis au Val-de-Grâce (1817) et est, enfin, nommé aide-major à l'Hôpital de Metz, le 3 mai

1819. Après son mariage, avec Eugénie Fournier de Pescay, le 26 mai 1820, il poursuit ses études, et est reçu docteur en médecine de la faculté de Strasbourg le 12 février 1823. Grâce à l'influence de Broussais et de Dupuytren, il revient à Paris. Dans une lettre au ministre de la guerre, Dupuytren a demandé son retour à Paris, car il a confié à Sanson et à Bégin, le soin d'assurer la refonte du traité de « médecine opératoire » de Sabatier. « *Je lègue à Sanson et Bégin le soin de publier et terminer cet ouvrage, déjà en partie terminé, sur la taille de Celse et d'y ajouter la description d'un nouveau mode d'arrêter les hémorragies* ». Le livre sera publié en 1836, Bégin étant en poste à Strasbourg, et intitulé : « Mémoire sur une manière nouvelle de pratiquer l'opération de la pierre ». Bégin sera élu à l'Académie en 1835, et à sa présidence en 1847.

CONCLUSION

Au XIXe siècle, l'École chirurgicale de l'Hôtel-Dieu de Paris a eu un rôle considérable sous la férule du baron G. Dupuytren, qui a dû souvent méditer la pensée de Plaute « *homo homini lupus* ». Comment aurait-il apprécié sa succession par Philibert-Joseph Roux, son ancien rival auprès d'Adélaïde Boyer, puis quatorze ans plus tard, l'arrivée de Jobert de Lamballe qui était l'élève de son ennemi Richerand. Sentant sa fin prochaine, en 1835, Dupuytren avait rédigé un testament demandant que son autopsie soit faite par Cruveihier et Broussais : *« Que l'on examine mon cœur et l'on y trouvera le siège de ma maladie, la lésion produite par mes chagrins et mes tourments ».* Ce que confirme la notice nécrologie du Journal des débats : « *cet homme marchant le premier partout, souffrait plus de ses chagrins qu'il ne triomphait de sa gloire* ».

Après une vie de travail intense, imaginant sans cesse l'approche de la vérité scientifique par la preuve anatomo-clinique, déçu de n'avoir pas de fils, probablement rassuré de laisser des élèves capables de faire vivre son œuvre, Guillaume. Dupuytren accepte dignement la mort dans le silence, tenant la main de sa fille Adeline, ce qui, peut-être, inspirera quelques années plus tard Alfred de Vigny écrivant « La mort du loup » :

Gémir, pleurer, prier est également lâche,
Fais énergiquement ta longue et lourde tâche
Dans la voie où le sort a voulu t'appeler
Puis après, comme moi, souffre et meurs sans parler

Il convient de dédier à Guillaume Dupuytren l'aphorisme de Stéphane Mallarmé : *« tel qu'en lui-même enfin l'éternité le change...* ». Car il a été chirurgien des princes et prince des chirurgiens.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Chamaud R. et A. — Histoire de Pierre-Buffière, Société historique et archéologique, Briance-Breuilh — Ligoure, 1995.

[2] Cren M. — Louis Jacques Bégin, carabin de l'Empire, édition Glyphe, 2009.

[3] Cruveilhier J. — Vie de Dupuytren « Les Plutarques français », Bechet Jeune et Laté, éditeurs, 1841.

[4] Delhoume L. — Dupuytren, Baillère et fils, éditeurs, 1935. Jean Cruveilhier, Baillère et fils, éditeurs, Paris, 1937.

[5] Dufour A. — Guillaume Dupuytren, chirurgien chef de l'Hôtel-Dieu, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine,* 1994, 168, *nº 9*, 1039-1050.

[6] Mondor H. — Dupuytren, Gallimard, édieur, 1945.

[7] Rochard J. — Histoire de la chirurgie française au XIXe siècle, Baillère, éditeur, 1875.

[8] Vayre P. — De l'Art à la science en chirurgie : trois limousins à Paris au XIXe siècle, Glyphe, Éditeur, Paris, 2004.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 791-793, séance du 20 mars 2012

Hématologie translationnelle

MOTS-CLÉS : HÉMATOLOGIE TRANSLATIONNELLE. AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES. ATHÉROTHROMBOSE

Translational Hematology

KEY-WORDS (Index medicus) : VENOUS THROMBOSIS. ATHEROSCLEROSIS

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Changgeng RUAN *

RÉSUMÉ

L'athérothrombose est un processus concernant l'adhésion et l'activation plaquettaire conduisant à la thrombose liée à la rupture soudaine, imprévisible de la plaque d'athérosclérose. Les plaquettes jouent un rôle majeur dans l'athérothrombose. Durant ce processus, le facteur Willebrand se lie au collagène exposé à la surface de la lésion vasculaire grâce à son domaine A 3 qui subit un changement de conformation permettant qu'il se lie au complexe glycoprotéine IX-Ib permettant une activation des plaquettes, une adhésion très solide. Au même moment une agrégation des plaquettes entre elles survient par un mouvement transmembranaire de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule et vice et versa permettant l'attachement des plaquettes aux surfaces sous endothéliales. En résulte une thrombose artérielle et la génération de facteurs inflammatoires tels le FP4 (facteur plaquettaire 4) et le PDGF (Platelet Derived Growth Factor) En d'autres mots les plaquettes sont les constituants essentiels de l'athérothrombose mais aussi sont la source essentielle des facteurs inflammatoires de l'atherosclérose. Les agents anti plaquettaires ont bénéficié de nombreux progrès dans les années récentes : pour résumer, les antithromboxane A2 (aspirine) les antagonistes de récepteurs de l'adénosine diphosphate (ADP) clopidogrel et ticlopidine, les inhibiteurs de l'intégrine GPIIb-IIIa (Abciximab, eptifibatide, tirofiban). L'agent antiplaquettaire pulaimab développé par l'Université de Soochow a des effets thérapeutiques comme l'Abciximab.

* Membre correspondant étranger, Hématologie thrombose, Hôpital nº 1, Jiangsu, Institute of hematology — République populaire de Chine ; e-mail : changgengruan@hotmal.com

Tirés à part : Professeur Changgeng RUAN, même adresse

SUMMARY

Atherothrombosis is a process involving platelet adhesion and activation. Thrombosis occurs following sudden, unpredictable rupture of atherosclerotic plaque. Platelets thus play a major role in atherothrombosis. VWF binds to collagen exposed on the surface of damaged vessels through its A3 domain, which undergoes a conformational change allowing it to bind to glycoprotein Ib-IX and thereby activate platelets. At the same time, platelets adhere to one another by a transmembrane movement from outside to inside the cell, and vice versa, allowing them to adhere to endothelial surfaces. This results in arterial thrombosis and in the generation of pro-inflammatory factors such as PF4 (platelet factor 4) and PDGF (platelet-derived growth factor). Thus, platelets are not only essential constituents of atherothrombosis but also the primary source of inflammatory factors associated with atherosclerosis. Major advances in antiplatelet therapy have been made in recent years, including antithromboxane A2 (aspirin), the adenosine diphosphate receptor antagonists clopidogrel and ticlopidine, and integrin GPIIb-IIIa inhibitors (abciximad, eptifibade and tirofiban). The antiplatelet agent pulaimab, developed by Soochow University, has therapeutic effects like abciximab. New preventive strategies for arterial thrombosis include methods to prevent platelet adhesion, based on inhibitors of the VWF-GPIb interaction (AjvW2, SZ-2 and 6B4) or the VWF-collagen interaction (82D6A3, SZ-123 and SZ-125). Inhibitors of platelet adhesion have many advantages: they have no adverse effects on other tissues, do not prolong the bleeding time, and reduce vascular inflammation and cell proliferation, thus avoiding re-infarction.

Des stratégies nouvelles pour prévenir la thrombose artérielle ont pour but de développer des méthodes de prévention de l'adhésion plaquettaire (inhibiteurs de l'interaction VWF et GPIb) (AjvW2, SZ-2, 6B4) et VWFcollagène (82D6A3,SZ-123,SZ-125) Les agents inhibiteurs de l'adhésion plaquettaire ont beaucoup d'avantages, pas d'effets indésirables sur d'autres tissus, pas de prolongation du temps de saignement, réduisant l'inflammation vasculaire et la prolifération cellulaire, réduisant le reinfarcissement.

CONCLUSION

En un mot, la plaquette n'est pas seulement la source impliquée dans l'athérothrombose mais aussi impliquée dans l'inflammation athérosclérotique. Les thérapeutiques antiplaquettaires peuvent ainsi réduire lé thrombose et traiter la maladie atherosclérotique associée.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ruan C. — [Monoclonal antibodies against platelets and its clinical application]. Bull. Acad. Natle Med., 2009 ; *193,* nº 3, 723-6.

[2] Chen Z., A. Healthier. — Future for all through enhanced the cooperation on translational medicine, page 3, from the 2011 Sino-American Symposium.

[3] Coller BS.6 Developing Rational Antiplatelet Agents: from bedside to bench and back, pages 10-11, from the 2011 Sino-American Symposium.

Tableau 1. — Antithrombotic agents

	Drug	**Mechanism**	**Status**
1st generation	Aspirin	cycloxygenase enzyme inhibitor	Clinical use
	Ticlopidine	P2Y12 antagonists	Clinical use
2nd generation	abciximab,		
	eptifibatide,	GPIIb/IIIa antagonists	Clinical use
3rd generation	JAQ1	collagen receptor inhibitor	Animal test
	6B4, SZ-2	" WF-GPIb " inhibitor	Animal test
	SZ-123,SZ-125	" WF-collagen " inhibitor	Animal test

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 795-804, séance du 6 mars 2012

ACTES
DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 6 mars 2012

Présidence de M. André-Laurent Parodi, *président*

ORDRE DU JOUR

Présentation et vote des communiqués

De la pratique excessive des jeux sur écrans aux addictions, par Marie-Christine Mouren (membre correspondant de l'Académie nationale de médecine), Michel Lejoyeux et Marie-France Le Heuzey.

Publicité pour l'alcool : pour un retour à l'esprit de la loi Evin, par Gérard Dubois et Roger Nordmann (membre de l'Académie nationale de médecine).

Séance thématique « Vaccins humains, vaccins animaux, même combat »

Introduction par André-Laurent Parodi (en l'absence de Marc Girard)

Communications

Nouveautés vaccinales en médecine humaine par Emmanuel Grimpel (Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, Pédiatrie générale, Hôpital d'enfants Armand-Trousseau — Paris).

La place de la vaccination en santé animale par Paul-Pierre Pastoret (Membre associé étranger de l'Académie nationale de médecine, Médecine vétérinaire, Fontin (Esneux) — Belgique).

Prévention vaccinale de deux maladies émergentes à vecteur : la fièvre catarrhale du mouton et l'infection à virus West Nile par Stéphan Zientara (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, du travail et de l'environnement, UMR 1161, ANSES/INRA/ENVA — Maisons-Alfort), Damien Vitour, Sylvie Lecollinet.

Le refus des vaccinations : aspects actuels en 2012 et solutions en santé publique par Pierre Bégué (Membre de l'Académie nationale de médecine)

Conclusion par Pierre Bégué

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La Secrétaire d'État chargée de la santé remercie, par lettre du 21 février 2012 sous la signature de sa chef de cabinet, pour l'envoi du rapport *« Place des génériques dans la prescription »*, adopté par l'Académie.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Dr Patrick Toubon sollicite le parrainage de l'Académie pour les 14e Assises nationales Qualibio qui se tiendront entre la mi-octobre et la mi-décembre 2012 au Palais du Luxembourg, sur le thème *« Nouvelle Gouvernance Hospitalière — Trajectoire de soins Performance Complémentarité sanitaire et médico sociale »*.
Le parrainage est accordé.

Le Dr David Zajtman, Psychiatre au CHS de Sens, interroge l'Académie sur divers problèmes et particulièrement sur la question de la dangerosité des malades atteints de troubles psychiatriques.

Le sujet abordé fait l'objet d'un groupe de travail rattaché à la Commission VIII dont les conclusions seront transmises au Dr Zajtman dès qu'elles seront connues.

Le Dr Olivier Jardé (Amiens) remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 4ème division, section de médecine sociale.

Mme Jacqueline Capeau (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 3e division, section des sciences biologiques.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 785-804, séance du 13 mars 2012

Séance du mardi 13 mars 2012

Présidence de M. André-Laurent Parodi, *président*

ORDRE du JOUR

Éloge

Éloge de M. Louis Hollender (1922-2011) par Christian Meyer (Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine).

Présentation du rapport

Médicaments et adaptation néonatale : l'héritage médicamenteux par Paul Vert (Membre de l'Académie nationale de médecine) et Élisabeth Éléfant (Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine), au nom d'un groupe de travail.

Information

Le cannabis par Gérard Dubois (Membre de l'Académie nationale de médecine).

Séance dédiée « au développement des thérapeutiques moléculaires en dermatologie »

Présentation par Martine Bagot.

Communications

Actualités sur la physiopathologie de la dermatite atopique par Alain Taieb (Dermatologie, CHU — Bordeaux, Inserm U1035 — Université de Bordeaux).

Développement de traitements ciblés pour les lymphomes T cutanés par Martine Bagot **(**Dermatologie, APHP, Hôpital Saint Louis, Université Paris Cité Sorbonne, Unité Inserm U976, Centre de Recherche sur la Peau, 1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris).

Place des traitements immuno-suppressseurs au cours de la prise en charge de la dermatite atopique par Yves de Prost (Dermatologie, Hôpital Necker-Enfants malades — Paris).

Conclusion par Jacques Bazex (Membre de l'Académie nationale de médecine).

Présentation d'ouvrage

Guide du bon usage du médicament, 2e édition par Gilles Bouvenot et Charles Caulin. Éditions Lavoisier, 2011. Présentation faite par Patrice Queneau (Membre de l'Académie nationale de médecine).

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

M. François Bonaccorsi, Directeur du CNOUS, informe du transfert des activités internationales du CNOUS à l'EPIC Campus France au 31 août 2012 et plus particulièrement de la mise en œuvre des conventions conclues pour la gestion des programmes de mobilité internationale.

Parution au *Journal Officiel* du 3 mars 2012 de l'arrêté du 13 février 2012 portant approbation de modifications au règlement intérieur de l'Académie.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Alfred Spira, membre correspondant dans la 4e division, section hygiène et épidémiologie, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

M. Laurent Degos (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 4ème division, section médecine sociale.

M. Ibrahima Diagne (Saint-Louis — Sénégal) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 4ème division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 785-804, séance du 20 mars 2012

Séance du mardi 20 mars 2012

Présidence de M. André-Laurent Parodi, *président*

ORDRE du JOUR

Vote du rapport

Médicaments et adaptation néonatale : l'héritage médicamenteux par Paul Vert (Membre de l'Académie nationale de médecine) et Élisabeth Eléfant (Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine), au nom d'un groupe de travail.

Conférence invitée

Recherche sur l'autisme : la piste microbienne par Luc Montagnier (Membre de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie des sciences).

Communiqués

À propos de la commotion cérébrale chez les sportifs par Roger Henrion et Emmanuel-Alain Cabanis (Membres de l'Académie nationale de médecine).

Détection et prévention des conduites suicidaires chez l'adolescent par Xavier Pommereau (Psychiatrie, Pôle aquitain de l'adolescent du CHU de Bordeaux, Centre Abadie) et Jacques Battin (Membre de l'Académie nationale de médecine).

Communications

L'ulcère de Buruli : hypothèses relatives au mode de transmission de *Mycobacterium ulcerans* par François Rodhain (Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine).

Les protéines DING : propriétés biochimiques, structurales, et capacité à inhiber la réplication du virus VIH-1 par Éric Chabrière (Unité de Recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes, IRD/CNRS, Université de la Méditerranée-Aix-Marseille II), Mikaël Elias, Julien Hiblot, Ahmed Djeghader, Christian Schwartz, Olivier Rohr, Patrick Masson.

Mise au point : la carcinogenèse colorectale par Niki Agnantis (Chaire d'Anatomie pathologique, Faculté de médecine, Université de Ionnina — Grèce), Anna C. Goussia.

Information

Hématologie translationnelle par Changgeng Ruan (Membre correspondant étranger, Hématologie thrombose, Hôpital nº 1, Jiangsu Institute of hematology — République populaire de Chine).

À l'issue de la séance, Madame Hélène Carrère d'Encausse remettra les insignes d'officier de la Légion d'Honneur au Professeur Jacques-Louis Binet qui, à cette occasion, invite les membres titulaires et correspondants de l'Académie à la réception qui suivra.

ACTES

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Paris le 10 mars 2012 de Monsieur Michel Lagrave, membre correspondant libre dans la 4e division, section médecine sociale.

Notre confrère Michel Lagrave est décédé le 10 mars, à l'âge de 78 ans.
Il était membre correspondant libre dans la 30e section (médecine sociale et membres libres) de la 4e Division depuis mars 2003.

Diplômé de l'École nationale d'Administration en 1966, Michel Lagrave a consacré sa carrière professionnelle à la sécurité sociale, particulièrement à l'Assurance maladie.
Membre de cabinets ministériels à quatre reprises, il avait acquis une grande expérience dans la gestion de dossiers complexes et sensibles comme celui de l'Assurance maladie.
Nommé Conseiller référendaire de la Cour des Comptes en 1977, il devient secrétaire général de la Commission des Comptes de la sécurité sociale, puis Directeur de la Sécurité sociale, de janvier 1987 à janvier 1994.

En 1989, il est promu Conseiller Maître à la Cour des Comptes. Il en est nommé Conseiller Maître honoraire en 2004.
Au sein de notre Compagnie Michel Lagrave a placé ses hautes compétences au service du Groupe de travail sur l'avenir de l'Assurance maladie, créé en mai 2003, et dont les propositions ont été adoptées en avril 2004.
Michel Lagrave a ensuite participé très activement aux travaux de la Commission Assurance-maladie qui a succédé au Groupe de travail.
Les obsèques de notre Confrère ont eu lieu ce samedi 17 mars. Notre Confrère, Gérard Milhaud y représentait l'Académie.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le Secrétariat d'État à la Santé, Bureau de l'exercice, de la déontologie et du développement professionnel continu, sollicite l'avis de l'Académie sur le projet de décret modifiant l'article R.4351-29 du code de la santé publique. Ce projet à pour objet d'autoriser les personnes recrutées par les radiologues libéraux entre le 25 juillet 1984 et le 1er janvier 1991, qui ont satisfait à un contrôle d'aptitude, à étendre leur activité en participant à l'exécution, par un radiologue libéral, de mammographies autres que les mammographies de dépistage de masse.

Après consultation du Président de la Commission XVII, le Secrétaire Perpétuel a donné un avis favorable à la modification du décret.

Dans le cadre de ses travaux, la mission commune d'information du Sénat sur les pesticides et leur impact sur la santé et l'environnement souhaite recueillir l'avis d'un ou plusieurs membres de l'Académie compétents dans ce domaine.

P. Jouannet sera auditionné.

Le Dr Patrick Romestaing, président de la section santé publique et démographie médical du Conseil national de l'Ordre des médecins, remercie pour l'envoi du rapport sur les génériques adopté par l'Académie et adresse le rapport du Conseil de l'Ordre sur le même sujet.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Courriel de la FEAM concernant un document sur le contrôle de la protection des bases de données en matière de recherche médicale.

B. Charpentier accepte de représenter l'Académie au groupe de travail de la FEAM chargé d'étudier la question.

Le Pr Jacques Frottier, président de la 1ère section de la 4e division, adresse un courrier concernant la candidature du Pr François Bricaire à une place de membre titulaire.

M. Jacques Thèze (Paris) renouvelle sa candidature à une place de membre correspondant dans la 3e division, section des sciences biologiques.

CRÉATION D'UN GROUPE DE TRAVAIL

M. Jacques Rouëssé propose la création d'un groupe de travail sur « Anatomie pathologie en cancérologie ». Ce groupe serait rattaché à la commission III.

La création de ce groupe est votée à l'unanimité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 3, 785-804, séance du 27 mars 2012

Séance du mardi 27 mars 2012

Présidence de M. André-Laurent Parodi, *président*

ORDRE du JOUR

Présentation et vote du communiqué

Pour un renforcement du contrôle de la consommation de tabac en France : place des hausses dissuasives et répétées des taxes sur le tabac par Gérard Dubois (Membre de l'Académie nationale de médecine).

Séance dédiée aux évolutions technologiques dans le traitement de pathologies cardio-vasculaires
organisée par Jean Natali et Yves Logeais

Présentation par Jean Natali et Yves Logeais (Membres de l'Académie nationale de médecine).

Communications

Implantation par cathétérisme cardiaque de la valve aortique dans le rétrécissement aortique dégénératif par Alain Cribier (Cardiologie CHU Rouen).

Traitement des anévrismes de la crosse aortique : pour un nouveau modèle de collaboration entre médecine et technologie par Fabien Koskas, Yannick Georg, Julien Gaudric, Chika CHO, Laurent Chiche (Chirurgie vasculaire, laboratoire de technologie vasculaire, CHU Pitié-Salpêtrière — Paris).

Conclusion par Jean Natali.

Chronique historique

De l'introduction en France de la nutrition parentérale totale au premier succès de la transplantation intestinale chez l'enfant par Denys Pellerin (Membre de l'Académie nationale de médecine).

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La Direction Générale de la Santé adresse le programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017.

M. Alain Grimfeld, Président du Comité consultatif National d'Éthique, adresse l'avis nº 116 de ce comité intitulé « Enjeux éthiques de la neuroimagerie fonctionnelle ».

Le Secrétaire perpétuel a adressé une lettre de remerciement.
Le rapport sera confié à B. Lechevalier pour analyse.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Envoi à Mme Laurence Legros (Fédération Européenne des Académies de Médecine) de la traduction en français des textes, rédigés en anglais, de présentation des différentes académies appartenant à la FEAM.

M. Jean Doucet (Rouen) renouvelle sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Gérard Benoît (Paris) renouvelle sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Jean-Louis Prugnaud (Paris) renouvelle sa candidature à une place de membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences pharmaceutiques.

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le Secrétaire perpétuel et le Secrétaire-adjoint, assistés d'un Comité de Lecture, sont responsables de la publication du *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Pour chacun des textes qui ont été acceptés et présentés, la longueur ne doit pas dépasser 10 pages du Bulletin. Chaque page comprend 3 320 caractères (45 lignes de 76 caractères où sont compris les espaces et la ponctuation) soit 3 320 × 10 pages =33 200 caractères maximum. Dans ces 10 pages sont inclus : tableau, iconographie et bibliographie.

Le texte sera structuré en paragraphes homogènes, en évitant le style télégraphique, l'abus des alinéas, les successions de mots ou de phrases précédées d'un tiret, une numérotation superflue des propositions. Les titres et sous-titres seront détachés. Les signes et abréviations seront explicités lors de leur première apparition dans le texte. Les molécules (médicaments ou non) apparaîtront sous leur dénomination commune internationale.

Les communications seront rédigées suivant la norme scientifique en chapitres distincts : introduction, malades et méthodes, résultats, discussion. Pour les lectures, l'agencement des paragraphes doit faire apparaître la structure de l'exposé et les étapes du raisonnement.

Le titre en français et en anglais.

Les résumés français et anglais seront accompagnés des mots-clés et des key-words répertoriés à l'Index Medicus.

L'iconographie sera limitée à quatre tableaux ou documents photographiques. Chacun de ces documents sera présenté indépendamment du texte, avec au dos un numéro et une indication de positionnement. Les légendes seront rédigées sur une feuille séparée, numérotées suivant leur ordre dans le texte.

La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

Les articles seront transmis par e-mail. La correction des épreuves sera exclusivement d'ordre typographique.

Les tirés-à-part seront fournis gratuitement sous forme de PDF. Des exemplaires sur papier peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

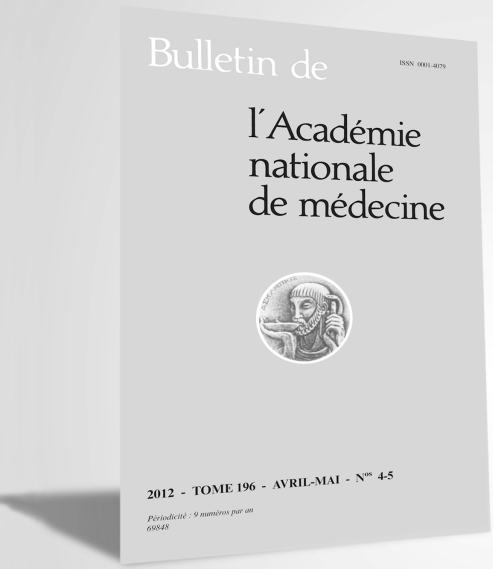
Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités à se procurer les « Consignes détaillées », à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine
16, rue Bonaparte
75272 Paris Cedex 06
Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55
Email : s.duchaffaut@academie-medecine.fr

4 BONNES RAISONS DE VOUS ABONNER

au Bulletin de l'académie nationale de médecine

ELSEVIER MASSON



Profitez d'avantages exclusifs !

1. **Recevez 9 numéros par an de votre revue** dans sa version papier + des suppléments.
2. **Consultez votre revue sur le site EM-consulte*** (www.em-consulte.com) dans ses versions française et anglaise.
3. **Bénéficiez d'un accès illimité à votre revue 24h/24 où que vous soyez.**

- Accédez aux archives et aux dossiers thématiques de votre revue depuis 2010.
- Recevez directement sur votre messagerie le sommaire du dernier N° paru.
- Découvrez, en avant première, les articles qui seront publiés dans les prochains numéros de votre revue.
- Faites des recherches grâce à un moteur de recherche pertinent.

4. **Restez en contact avec Elsevier Masson.** Une équipe dédiée se tient à votre disposition par téléphone (01 71 16 55 99) ou par e-mail (infos@elsevier-masson.fr).

Suivez au mieux les évolutions et avancées scientifiques sur l'éthique médicale, et améliorez sans cesse la qualité des soins apportés à vos patients.

Rédacteur en chef : *J. Cambier*
Indexations : *Bioresearch Index, Current Contents, Medline (Index Medicus), EMBASE (Excerpta Medica), Pascal (INIST-CNRS).*

Publication officielle de l'Académie Nationale de Médecine.

Abonnez-vous en ligne sur : www.elsevier-masson.fr/revue/BANM

* L'accès à la version numérique de votre revue sur www.em-consulte.com est réservé aux particuliers et aux étudiants pendant toute la durée de l'abonnement. Pour les institutions, un abonnement spécifique est prévu. Pour plus de renseignements, contacter le service commercial. Email : abo-institutions@elsevier-masson.fr

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 SA.

Printed in France *Le Directeur de la publication* M. Raymond ARDAILLOU.

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).

© 2012, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 1er trimestre 2013 — N° 0190.
commission paritaire n° 787 AD