Tome 196 — Avril-Mai — N°s 4 et 5 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 O6
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

815 de Hubert Bouissou (1920-2011)
Jean-Paul Bounhoure

823 de Pierre Juillet (1922-2009)
Claude-Pierre Giudicelli

Actes de l'Académie nationale de médecine

829 Attribution du titre de *Membre honoris causa de l'Académie nationale de médecine,* au Professeur Jules Hoffmann (Prix Nobel de Médecine, 2011)
Bernard Charpentier (Rapporteur)

Séance thématique : les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : l'évolution des concepts

Gastrointestinal stromal tumors

833 Introduction
Daniel Jaeck

Communications

835 Histologie et biologie moléculaire des GIST
Histology and molecular biology of GIST
Jean-François Emile

845 Tumeurs stromales gastro-intestinales : caractéristiques cliniques et diagnostic
Gastrointestinal stromal tumors : clinical features and diagnosis
Bruno Landi

855 Actualisation des indications chirurgicales des tumeurs stromales gastro-intestinales
New surgical approaches to localized and advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST)
Sylvie Bonvalot et Charles Honoré

861 Le traitement médical des GIST : du palliatif au curatif
Medical therapy of GIST : from palliative to curative treatment
Axel Le Cesne, Jean-Yves Blay

Séance dédiée aux urgences primaires

Primary emergencies

885 Présentation
François Dubois, Francis Wattel

Rapport

887 12-05 Prise en charge pré-hospitalière des urgences vitales de l'adulte en pratique civile
Pre-hospital management of adults with life-threatening emergencies
Francis Wattel, François Dubois (au nom d'un groupe de travail, au sein de la Commission IX — chirurgie, anesthésiologie, réanimation, urgences —)

Communications

893 Mise en condition de survie des blessés en opération extérieure : procédure et expérience à partir du terrain afghan
Conditions for the survival of combat casualties in overseas operations : procedure and experience from the Afghan out-of-hospital theater
Bruno Palmier

909 Urgences primaires : prise en charge des urgences vasculaires cérébrales ischémiques
Primary emergencies : management of acute ischemic stroke
Didier Leys, Patrick Goldstein

927 Au-delà du cœur, une sensibilisation nécessaire du public aux urgences vitales
Beyond the heart : towards greater public awareness of life-threatening emergencies
Pierre Carli

Conférence invitée

939 Inégalités de santé, inégalités de soins dans les territoires français
Territorial and social healthcare inequalities in France
Emmanuel Vigneron

Communications

953 Diabète et précarité : enquête en Languedoc
Diabetes and social deprivation
Claude Jaffiol, Annick Fontbonne, Denyse Vannereau, Jean-Paul Olive, Serge Passeron

977 Néphropathies chroniques et dialyse en Chine
Chronic renal disease and dialysis in China
Nan Chen

983 Réflexions sur 2 000 transplantations cardiaques, expérience de La Pitié
Analysis of 2 000 heart transplant, procedures at La Pitié hospital
Alain Pavie, Eleodoro Barreda, Shaida Varnous, Akhtar Rama, Philippe Léger, Jean-Pierre Levasseur, Elisabeth Vaissier, Maojgan Laali, Salima Ouldammar, Christian Cabrol, Pascal Leprince, Iradj Gandjbakhch

997 Cardiomyopathie hypertrophique : aspects actuels et nouveautés
Hypertrophic cardiomyopathy : current aspects and new developments
Michel Desnos

Rapport

1011 12-06 Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D
Vitamin D : status, daily requirements and role in extra-osseous processes
Bernard Salle

Information

1017 Le centre franco-chinois de formation à la médecine d'urgence et de catastrophe (CFCFMUC). Un exemple de coopération entre la France et la Chine
The sino-french emergency and disaster medicine training center
Jean-Louis Pourriat, Benjamin Dahan, Claude Lapandry

Communiqué

1031 La prescription des médicaments chez la personne âgée
Drug prescription to elderly patients
Gilles Bouvenot

Présentation d'ouvrages

1037 Picard J.D. — *Un rebelle aux arrêts de rigueur*. Paris, Éditions Kalimage, 2010
Présentation par Pierre Joly

1038 Gouazé A. — *Vivre avec les leçons du passé. Un plan d'action au service d'une grande cause.* Joué les Tours, éditions La Simarre, 2012, 151 p.
Présentation par Paul Malvy

Vie de l'Académie

1041 Hommage à Pierre Tiollais
Raymond Ardaillou

1043 Actes

Recommandations aux auteurs

1057 Instructions

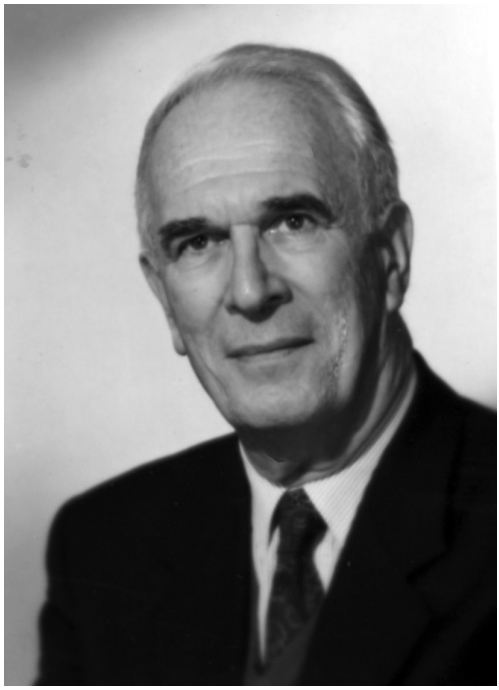
Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

1059 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 815-821, séance du 24 avril 2012

Éloge de Hubert Bouissou (1920-2011)

Jean-Paul BOUNHOURE *



J'ai fait la connaissance de Jean-Paul Bouissou dans les années 70 lorsqu'il venait dans le service de cardiologie où j'étais maître de conférence agrégé pour faire des biopsies cutanées, des « punch biopsies » chez les patients atteints d'infarctus et d'insuffisance coronaire. À cette époque, il étudiait initialement le degré du vieillissement du derme qu'il comparait aux lésions coronaires et aortiques. Puis il donna un nouvel axe à sa recherche effectuant des dosages de cholestérol et d'apo B dans ces prélèvements cutanés chez ces patients coronariens. Il pensait que l'élévation de leurs concentrations dans le derme pouvait être un marqueur fiable de l'athérosclérose coronaire.
J'ai été immédiatement séduit par l'originalité de ses travaux, sa passion pour la recherche dans un domaine inexploré. Son enthousiasme, sa culture scientifique, mais aussi sa disponibilité, sa courtoisie et son humour rendirent cette coopération efficace et nous avons entretenu dès lors des relations très amicales.

Hubert Bouissou naquit à Saint Gaudens, dans le Comminges, au pied des Pyrénées. Sa famille n'avait pas d'attache médicale proche et ses études secondaires furent effectuées dans plusieurs villes au gré des déplacements de la vie professionnelle de son père. Celui-ci, Docteur en Droit avait pris une orientation totalement différente

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : jean-paul.bounhoure@wanadoo.fr

Tirés à part : Professeur Jean-Paul BOUNHOURE, même adresse

par la suite occupant un poste administratif important dans la Compagnie des Chemins de fer du Midi. Après son baccalauréat, Hubert Bouissou s'orientant vers la médecine, fit son certificat de Physique Chimie et Biologie à Paris. La guerre survenant il vint à Toulouse passa la première année de médecine et devint externe des Hôpitaux en 1941, puis lauréat de la Faculté de Médecine en 1942.

La préparation de l'internat et la poursuite des études médicales furent interrompues par son départ aux Chantiers de Jeunesse dans un camp situé dans les Pyrénées. Il y fit beaucoup d'exercice physique, de longues marches épuisantes malgré les restrictions alimentaires. Chef d'équipe, il institua des cours de sexualité humaine pour ses compagnons, devant leur ignorance sur le sujet. En 1943, refusant la défaite et la collaboration, avec un groupe d'étudiants il se lance dans la distribution dangereuse de tracts et de journaux de la Résistance. Il rentre alors en contact avec le Colonel Baudot, figure de la Résistance dans la région Toulousaine, sa mission fut d'établir et d'entretenir, depuis Tarbes, des caches de médicaments et de matériel médical pour les groupes de résistants de l'Ariège et des Hautes Pyrénées. Cela lui valut de nombreux déplacements risqués dans ces régions.

En 1944, il est envoyé dans le maquis de Saint Lys en Haute Garonne, mais le jour de son incorporation une attaque allemande décime le maquis qui est démantelé. Il est alors renvoyé sur Tarbes où il intègre le maquis de Bigorre et participe à la libération de la ville puis à l'attaque des colonnes allemandes se retirant sur Bordeaux et ira jusqu'à Cognac. Il devint Médecin Lieutenant dans les Forces Françaises de l'intérieur, et après une formation sur la transfusion sanguine à l'Hôpital du Val de Grâce, il est intégré au Bataillon 36 allant à Coni en Italie, puis exerce des fonctions de médecin militaire à l'Hôpital de Menton où sont soignés de nombreux blessés ayant sauté sur des mines.

Libéré en 1945 il reprend ses études médicales devient Interne des Hôpitaux de Toulouse en 1946, médaille d'or des Hôpitaux en 1949. Parallèlement il complète sa formation scientifique se présente avec succès à deux certificats de Science, Physiologie Générale et Zoologie.

Hubert Bouissou s'oriente au début de son internat vers la Pédiatrie. Il devient chef de Clinique Infantile dans le service du Professeur Bardier et parfait sa formation de spécialiste en passant six mois dans les service de Robert Debré à Paris. Il poursuivra sa spécialisation en allant régulièrement aux Enfants malades, dans des conditions inconfortables, voyageant de nuit pour assister aux réunions dans le service de Robert Debré, revenant rapidement à Toulouse, dans son cabinet où il exerce en clientèle privée. Il accomplira cette tâche de pédiatrie avec un grand succès, vu son dévouement, son attachement aux enfants malades, sa compétence, sa disponibilité pendant plus de dix ans. Ses activités de pédiatre donnèrent lieu à de nombreuses publications dans tous les domaines de la médecine infantile, mais particulièrement dans les soins du prématuré et dans la néphrologie, activité scientifique sur laquelle nous reviendrons.

Parallèlement, dès 1946, pour assurer la stabilité financière de sa famille il devient assistant en anatomie pathologique. Cette spécialité va le passionner gravissant

ensuite tous les échelons de la carrière hospitalo-universitaire. Il fut un élève d'Alexandre Delarue à Paris, un des chefs de file de l'anatomie pathologique française, fréquentant assidûment son laboratoire à l'Hôpital Brousse et mettant en route des travaux en commun. Assistant à la Faculté, puis chef de travaux il devint Maître de Conférences agrégé, Chargé de l'enseignement de l'anatomie pathologique pour les deux Facultés de Purpan et de Rangueil, ayant été nommé Directeur du CES d'anatomie pathologique. Intégré comme Biologiste des Hôpitaux, il eut la responsabilité des deux laboratoires hospitaliers d'anatomie pathologique, s'entourant d'une équipe efficace et avec une grande activité les deux sites avec plus de trois cents autopsies par an et l'interprétation de plus de vingt-cinq mille examens microscopiques. Lui-même et son équipe accomplirent un immense travail qui lui valut la considération de tous ses collègues.

L'engagement dans la vie professionnelle lui a toujours paru important et dès son installation il s'est rapidement orienté vers l'Ordre des Médecins dont il resta le Vice Président pendant dix ans. Dans la vie universitaire il devint membre du Conseil scientifique de la Faculté de Rangueil, exerça les fonctions de Vice Doyen de 1970 à 1976, fut élu à la Commission médicale Consultative des Hôpitaux. Élu au CNU, il participa à de nombreux concours d'agrégation en France et à l'étranger.

Au plan scientifique ses travaux ont plusieurs orientations vu sa carrière de pédiatre et d'anatomopathologiste.

Comme Pédiatre il dirigea plus de vingt thèses inaugurales et effectua de nombreuses publications dans la presse et les principaux congrès de pédiatrie. Ses travaux concernent les syndromes néphrotiques, les atteintes glomérulaires du Syndrome de Schonlein Henoch, les nécroses corticales rénales chez le nourrisson et l'enfant, la pathologie infectieuse du nourrisson et du prématuré. La lecture des ponctions biopsies du rein en utilisant le microscope électronique permit des publications originales. Il apporte des faits nouveaux sur l'embryologie du glomérule à partir d'études sur des reins d'embryons animaux et humains, et de prématurés : le néphron proximal dérive d'amas mésenchymateux indifférenciés. Il étudie à l'ultramicroscope les lésions rénales créées par des surdosages cortisoniques chez l'animal.

Dans le domaine de l'anatomie pathologique il a la responsabilité du laboratoire de microcopie et d'ultra microscopie au Centre de Recherche sur les Toxicités, créé et soutenu par le CNRS. Il dispose d'une animalerie, de plusieurs collaborateurs, a des moyens renforcés et met en œuvre des travaux expérimentaux chez l'animal, sur la toxicité des métaux, sur le lathyrisme chez le rat. Il dirigera vingt-cinq thèses d'anatomie pathologique effectuant quatre vingt-cinq publications

Son laboratoire est reconnu par l'INSERM et il dirige une équipe de recherche sur les mécanismes du vieillissement. Il publie en particulier des travaux originaux dans la presse nationale et internationale sur le rôle et l'activation des fibroblastes dans les processus du vieillissement cutané et vasculaire.

Pour la DGRST, il est élu membre d'un Comité scientifique affecté à l'étude de la biologie et la pathologie des parois artérielles et artériolo capillaires.

Ses travaux principaux pendant dix ans concerneront le parallélisme entre le vieillissement cutané et artériel, les processus de cicatrisation, l'intérêt des dosages du cholestérol et de l'apoB cutanés chez les coronariens.

L'étude des vaisseaux au cours de nombreuses autopsies chez des sujets d'âge divers lui ont permis l'étude du vieillissement. Celui-ci débute par un épaississement intimal, une lyse des lames élastiques de la média aortique et au niveau des artères coronaires par une lyse de la limitante élastique interne. Ces altérations sont les premières étapes du processus irréversible aussi bien dans l'aorte que dans les troncs coronaires. Survient par la suite une fibrose progressivement croissante, avec prolifération des cellules musculaires lisses et quelquefois chez les sujets les plus âgés des calcifications artérielles. Ces lésions d'artériosclérose sont inéluctables au cours de tout vieillissement mais peuvent survenir très précocement chez certains individus génétiquement prédisposés.

L'athérosclérose est bien distincte avec un épaississement de l'intima, la présence de cellules spumeuses surchargées en lipides, et l'apparition de plaques intimales fibreuses contenant des dépôts de cholestérol et de lipides, évoluant vers l'ulcération et la nécrose.

Au niveau du derme on peut faire une classification en fonction de l'évolution des lésions des fibres élastiques, atteintes d'une lyse modérée (stade 2) ou complète (stade 3). Entre quarante, quarante-cinq ans les lésions sont habituellement de type 2, de type 3 après cinquante ans. Avant ces âges, ces lésions permettent de reconnaître un vieillissement précoce. Le vieillissement chronologique touche le collagène de type I, est différent du vieillissement induit par l'exposition prolongée solaire, Hubert Bouissou a démontré un parallélisme entre les atteintes cutanées et artérielles particulièrement au niveau des coronaires. Chez les patients coronariens précoces, chez les sujets atteints d'infarctus avant cinquante ans, on note des signes de vieillissement cutané précoce avec des lésions dermiques accentuées et lyse importante des fibres élastiques.

Travaillant en collaboration avec le service de Louis Douste Blazy, Hubert Bouissou s'intéressa à la quantification du cholestérol cutané total par des méthodes colorimétriques et enzymatiques. Son taux croît de manière significative avec les lésions dermiques, le stade athéromateux aortique et la sévérité des atteintes coronaires.

Dans un travail princeps, original, en 1985, aucune publication n'ayant été effectuée auparavant, il montre que le dosage de l'apo B est possible par des techniques d'immuno fluorescence, qu'il y a une bonne corrélation entre les dosages sériques et dermiques et les lésions d'athérosclérose coronaire. Passionné, il poursuivit ses travaux bien au-delà de sa mise à la retraite. Précurseur dans ce domaine, certaines de ses idées furent confirmées ultérieurement par les travaux d'autres équipes, russes en particulier.

L'autre domaine de recherche concerne l'étude du rôle des fibroblastes dans le processus de cicatrisation et l'athérosclérose expérimentale chez le rat et le singe cynomalgus.

Chez le porc après brèche cutanée, on constate au cours du processus de cicatrisation la migration vers les berges de la plaie et des fibroblaste et leur activation, au cours d'une étude comportant un suivi de quatre heures en quatre heures, en ultramicroscopie : on observe les stades successifs de la différenciation des fibroblastes et leur activation construisant le collagène du tissu cicatriciel.

Chez le rat et le singe Hubert Bouissou a étudié la fonction des cellules musculaires lisses chez ces animaux soumis à des régimes hyper lipidiques.

L'athérosclérose n'est pas constante malgré des régimes hyperlipidiques prolongés et un déterminisme génétique paraît intervenir pour expliquer la rapidité et l'intensité hétérogènes des lésions vasculaires athéromateuses.

Ces travaux sur la pathologie artérielle, donnèrent lieu à quatre vingt-six publications dans de revues nationales et internationales à comité de lecture.

Au cours de missions diligentés par l'INSERM et les services de recherche algériens, Hubert Bouissou a établi une étroite collaboration entre Toulouse et Ghardaia dans le M'Zab avec A. Merad et D. Issad cardiologues algériens. Il mit sur pied un projet de recherche franco-algérien pour caractériser la maladie diabétique au M'Zab préciser les types de diabète, comparer les résultats à ceux constatés dans la région Toulousaine. Il a créé dans cette région un centre de consultation, de dépistage du diabète et des complications vasculaires extrêmement actif.

Rédigeant des plaquettes d'information sur le diabète, sa prévention et le dépistage des principales complications, il a contribué à l'amélioration de la prise en charge des diabétiques dans cette région et à l'amélioration des mesures hygiéno diététiques jusque-là négligées. Au plan épidémiologique il a confirmé la transmission héréditaire du diabète dans des familles à risque, l'agrégation familiale des diabètes de type I sur plusieurs générations, la tendance héréditaire des complications vasculaires précoces. La réalisation de biopsies cutanées constate le vieillissement dermique très précoce chez des diabétiques jeunes. De 1991 à 1993, il crée un réseau Nord-Sud INSERM pour l'étude épidémiologique et génétique des familles à risque diabétique, étude interrompue en 1993 car l'INSERM ne couvre plus, vu les évènements politiques, l'envoi de missions.

Chef d'école admiré et aimé, homme chaleureux, remarquable enseignant, d'une simplicité touchante, Hubert Bouissou dans ces différents laboratoires, avait su attirer et diriger de nombreux assistants et chercheurs français et étrangers, venant de nombreux pays. De nombreux médecins algériens, africains, iraniens, syriens et libanais sont venus se former à ses côtés. Il accomplit huit missions à l'étranger entre 1987 et 1993.

Il était membre de nombreuses sociétés savantes : la Société Anatomique de Paris, la Société Française de Microscopie électronique, la Société de Néphrologie, la Société d'Athérosclérose il fut élu Président de la Société d'Anatomie Pathologique, également membre du Comité de Lecture des principales revues d'anatomie pathologique et d'angéiologie.

Sa compétence et sa renommée en firent un conférencier recherché et brillant invité fréquemment à l'étranger, au Québec, à Montréal, aux principaux congrès sur la paroi vasculaire et l'athérosclérose à Milan, en Suisse, en Allemagne, aux États-Unis, en Amérique du sud. Il fit de nombreuses conférences en France et réalisa deux films sur la paroi artérielle et le vieillissement et participa à la rédaction de nombreux traités d'anatomie pathologique.

Il fut élu Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine en 1987 et en 1994, Membre titulaire dans la VIIIe section. Il prit part aux travaux des commissions des maladies cardiovasculaires, de la commission biologie immunologie, génétique, de la commission maternité, enfance, adolescence, la Commission XV, éthique et responsabilité professionnelle.

Il a participé à quatorze rapports, particulièrement sur celui de la douleur chez l'enfant et l'accompagnement de la fin de vie et des soins palliatifs.

Ce portrait du Professeur Hubert Bouissou ne serait pas complet si je n'évoquais pas ces choix philosophiques et religieux. Fidèle à ses engagements depuis son enfance, Hubert Bouissou était un catholique fervent et pratiquant : en fusionnant les deux associations d'étudiantes et d'étudiants catholiques, il créa l'Association Catholique des Etudiants de Toulouse, association particulièrement dynamique, qu'il anima pendant de nombreuses années.

Dès son retour à la vie civile en 1947, il participa à des réunions de préparation au mariage, il effectua très tôt les premiers cours d'éducation sexuelle à Toulouse dans les lycées, puis dans les collèges en présence des parents. Il créa l'association du Noël des Hôpitaux de Toulouse pour aider les patients isolés, particulièrement ceux de l'Hospice de la Grave et les patients du Sanatorium de Purpan, organisant des quêtes sur la voie publique pour améliorer leur confort et leurs conditions de vie au cours de leurs longs séjours hospitaliers. Participant à la vie et à l'enseignement de l'Institut Catholique il assura un cours public et gratuit sur la Psycho sociologie de la famille, ouvert à tous, quelle que soit l'origine et la religion des participants.

Médecin attentionné et dévoué, enseignant exceptionnel, il puisait dans ses relations à ses élèves, ses malades, sa joie de vivre, donnant avec sagesse et une grande bienveillance à ses nombreux élèves français ou étrangers des conseils judicieux. Il ne cessait pas de stimuler son équipe vers de nouveaux axes de recherche.

Décoré pour ses activités de résistant, de la médaille de la Résistance, Chevalier de la Légion d'honneur, Hubert Bouissou était Commandeur dans l'ordre des Palmes académiques.

La réussite de sa carrière hospitalo-universitaire n'aurait pas été possible sans l'amour et les efforts de Madame Bouissou qui a très rapidement et généreusement abandonné ses études médicales pour se consacrer à sa famille et permettre à son époux l'accomplissement de sa brillante carrière. Elle lui apporta une aide efficace et soutenue dès leur première rencontre, pendant la période difficile de la guerre et tout au long de sa vie professionnelle. Chef de famille exceptionnel, père de six enfants et

de cinquante-quatre petits et arrière petits-enfants, Hubert Bouissou en dépit d'une vie professionnelle très remplie n'a cessé d'apporter à sa famille une attention soutenue : « Soyez bien » leur répétait-il.

Profond humaniste, homme chaleureux et généreux, ferme dans ses convictions, homme discret et d'une grande simplicité, Hubert Bouissou fut accompagné au cours de sa longue maladie par une famille admirable qui l'entoura de son affection et lui assura des soins attentifs.

Sa maladie dont il a perçu les premiers signes, a été pour lui une grande souffrance mais ne l'a jamais coupé de son empathie pour son entourage. Lors des rencontres familiales, dans le brouillard de la dernière année il avait eu cette répartie bouleversante : « Je ne sais plus forcément qui vous êtes tous autour de moi mais je sais une chose, c'est que je vous ai aimés très fort ». Cette anecdote fut rapportée avec beaucoup d'émotion par son fils, le jour de ses obsèques.

Ce jour-là, à la chapelle Sainte Anne, lieu de son mariage soixante-six ans auparavant, les fidèles ont entendu avec émotion les paroles empreintes d'amour, d'admiration et de reconnaissance de ses enfants et petits enfants.

Hubert Bouissou nous a donné l'exemple d'une vie pleine et réussie, sur le plan familial et professionnel. Il fut un chef d'École remarquable, compétent, un travailleur acharné, admiré par ses collègues et ses élèves, toujours bienveillant a l'égard de son équipe, profondément humain.

Madame Hubert Bouissou, Madame Élizabeth Fournier, Madame Béatrice Amouroux, mes chers confrères, les Docteurs Francois, Emmanuel, Patrice et Xavier Bouissou, permettez- moi de vous présenter au nom de notre Président, du Secrétaire perpétuel, de tous les membres de l'Académie, l'expression de toute notre compassion attristée, de nos sincères condoléances et de notre admiration pour notre confrère.

Nous garderons un très fidèle souvenir du Professeur Hubert Bouissou

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 823-827, séance du 29 mai 2012

Éloge de Pierre Juillet (1922-2009)

Claude-Pierre GIUDICELLI *

Je suis très honoré de prononcer l'éloge du médecin général inspecteur Pierre Juillet qui assuma les plus hautes responsabilités du Corps dans lequel j'ai eu le bonheur de servir.

Cette circonstance m'a permis de découvrir chez cet homme, qui m'inspirait un profond respect et qui m'impressionnait par son air sévère, des qualités fondamentales de rigueur intellectuelle, de souci permanent de l'éthique médicale et de fidélité absolue dans ses sentiments.

Le médecin général inspecteur Juillet est né à Grenoble le 16 octobre 1922. Très brillant, il obtient le baccalauréat à 16 ans, il est major du concours de l'externat, nommé interne dès la troisième année de médecine. Il échappe au service du travail obligatoire en Allemagne grâce à une allégation de pleurésie tuberculeuse. Bien qu'il ne soit pas issu d'une famille de militaires, il décide alors de se présenter au concours d'entrée à l'École du Service de santé militaire de Lyon. Nous sommes en 1943 et cette option l'honore car, a-t-il dit, « *elle est le fruit d'une pulsion patriotique* ». La direction de l'École l'autorise à poursuivre ses études à Grenoble et cela lui permet de participer très activement à la Résistance en effectuant de nombreux transports de matériels et de médicaments à travers les barrages allemands. Il participe ensuite à la campagne des Alpes en qualité de médecin-sous-lieutenant des Forces françaises de l'intérieur.

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : claude.giudicelli@orange.fr

Tirés-à-part : Professeur Claude-Pierre Giudicelli, même adresse

À la fin de la guerre, il épouse la fille d'un confrère, Huguette Fouilloud-Buyat, dont il appréciait, a-t-il écrit, « *la profonde intelligence pratique, l'amour des arts notamment de la peinture et le sens du devoir* ».

Il lui faut retourner à Lyon pour terminer ses études et soutenir sa thèse, le 17 décembre 1946, sur la sympathectomie cervico-thoracique dans l'angor coronarien. Le doctorat lui confère le grade de médecin-lieutenant. Il choisit alors de servir à Coëtquidan, au sein de la prestigieuse École de Saint-Cyr. Il est également médecin des familles et ses talents de praticien lui valent d'avoir une abondante clientèle pédiatrique. En 1950, il est appelé à participer à la campagne d'Extrême-Orient. Placé en première ligne au Tonkin, il connaît alors une période opérationnelle particulièrement dure, en qualité de médecin-chef du 26e Bataillon de marche de tirailleurs sénégalais. Il est ensuite, un an plus tard, chef du service de phtisiologie de l'hôpital de Choquan, dans le secteur de Saïgon-Cholon, où il est soumis à un travail intensif pour le traitement de tuberculoses historiques.

De retour en France en 1953, il entreprend une carrière hospitalière qui sera rapidement ascendante. Sa riche expérience clinique facilitant certaines approches de la maladie mentale, la conviction que le rôle du médecin dépasse la seule technologie, le conduisent à reconnaître l'unité psychobiologique de l'individu et à choisir l'orientation neuro-psychiatrique. C'est à l'hôpital Desgenettes à Lyon, pendant la phase de médecine interne de son assistanat dans le service de celui qui restera son maître et ami, le Professeur Camelin, que se situe notre première rencontre. Le stagiaire de première année de médecine, que j'étais alors, conserve un souvenir lumineux d'un exposé au lit du malade, sur l'insuffisance aortique. Notre seconde rencontre se situe au Val de Grâce, plusieurs années plus tard. Le brillant assistant est devenu un grand patron et nos relations, toujours courtoises, ont été alors marquées par l'empreinte hiérarchique militaire. Aussi ai-je dû avoir recours à ses élèves et à ses amis pour espérer lui rendre l'hommage qu'il mérite.

Reçu premier au concours de spécialiste de neuro-psychiatrie et médecine légale des hôpitaux des armées en 1956, Pierre Juillet est nommé chef de service à l'hôpital Sédillot de Nancy. Il s'impose alors de nombreux déplacements à Paris pour préparer d'emblée l'agrégation à laquelle il est reçu en 1959.

Au Val-de-Grâce, pendant quatorze ans, il est successivement chef de service de neuropsychiatrie puis de psychiatrie lors de la scission de la spécialité. Ce choix fut dicté par les circonstances car il aimait la neurologie. Il était profondément clinicien et loin des constructions théoriques de salon, il ne concevait la psychiatrie que dans une optique médicale avec pour base de raisonnement une clinique rigoureuse faisant le meilleur usage de l'héritage des maîtres de la spécialité et conduisant à une thérapeutique sans laquelle la médecine serait vaine. Élu en 1966, professeur titulaire de la chaire de psychopathologie et d'hygiène mentale, de création récente, il va structurer la psychiatrie du Val-de-Grâce pour en faire une grande école. J'ai pu interroger le médecin général Maurice Bazot, qui fut son élève, sur l'activité pédagogique de celui qui m'apparaissait d'emblée comme un maître incontesté.

Pierre Juillet consacrait à ses élèves de nombreuses heures de préparation aux différents concours de neurologie et de psychiatrie, exigeant pour la forme comme pour le fond, inculquant la rigueur dans le recueil clinique et la discussion étiopathogénique. Tous ses actes dans la relation médecin-malade étaient empreints de respect associé au souci du double rôle, souvent délicat, de médecin traitant et d'expert qu'exerce le praticien des armées. Particulièrement conscient de la place originale de la psychiatrie militaire, en raison du milieu institutionnel dans lequel elle s'exerce et des multiples situations auxquelles elle se trouve confrontée, Pierre Juillet a toujours manifesté un sens aigu de l'éthique traduit par ses nombreux écrits comme par sa conduite. C'est ainsi qu'il s'est courageusement opposé au Commandement à propos des mesures souhaitées à l'égard des militaires du Contingent aux conduites suicidaires.

Son œuvre scientifique est considérable. Ses nombreux travaux sont le reflet de recherches, le fruit d'une grande expérience d'où sont issues des prises de position sur l'organisation de la spécialité. Ils ont concerné la psychiatrie générale, la psychiatrie et l'hygiène mentale dans les armées, les troubles des conduites et les problèmes criminologiques en milieu militaire, l'aptitude à servir des anciens délinquants, les conduites d'appétence pour les toxiques, les effets neurobiologiques et thérapeutiques des psychotropes. Il s'est, par ailleurs, à partir des données recueillies dans les Centres de sélection, attaché à effectuer des études épidémiologiques sur la santé des jeunes français, sur leurs consommations habituelles de médicaments, retirant de riches enseignements pour la communauté militaire ainsi que pour la collectivité nationale. Surtout en 1969, il rédige, en collaboration avec Pierre Moutin, un traité de psychiatrie militaire. La culture et la curiosité scientifique des auteurs les ont conduits à dépouiller 3 000 travaux internationaux pour retenir 1 700 références. Préfacé par Jean Delay, cet ouvrage de 525 pages traite magistralement de tous les aspects de la psychiatrie militaire en temps de paix et de guerre. Il constitue toujours une référence pour les jeunes générations en raison de son caractère éclectique et de sa rigueur.

La notoriété du professeur Juillet n'a pas été limitée au Val-de-Grâce. Il a eu le souci de créer des liens avec ses collègues de l'Assistance publique, les professeurs Garcin et Lhermitte pour la neurologie, les professeurs Delay et Deniker pour la psychiatrie. Il a assuré la présidence de la Société médico-psychologique et participé aux travaux de la Société française de neurologie. Membre fondateur de l'association de psychiatrie biologique, il a aussi présidé le congrès de neurologie et de psychiatrie de langue française en 1984.

Enfant d'une famille de juristes, Pierre Juillet n'a jamais négligé la médecine légale qui était alors rattachée à la psychiatrie en milieu militaire. C'est ainsi qu'il a été vice-président de la Société de médecine légale et de criminologie de France et membre de la Société de droit pénal international et de droit de la guerre. Nous avons évoqué ses travaux sur la criminologie. Il a été expert judiciaire près la Cour d'appel de Paris, membre du Comité de recherches et d'études pénitentiaires auprès

du Premier ministre, membre du Comité médical de la Fédération française des trépanés et blessés de la tête.

Quand le temps des responsabilités administratives est venu, après avoir été auditeur à l'Institut des hautes études de la défense nationale, le médecin général Juillet est nommé, en 1973, consultant national pour la psychiatrie et l'hygiène mentale appliquées aux armées, directeur-adjoint de l'École du Val-de-Grâce. Dans ce dernier rôle il s'applique particulièrement au contact avec les élèves et par souci de leur culture, les fait bénéficier de conférences d'ordre général. La charge de rédacteur en chef de la revue Médecine et Armées est attribuée au directeur-adjoint. Sous son impulsion ce périodique acquiert un lustre nouveau et voit s'accroître son niveau scientifique. Méticuleusement, il contrôlait tous les textes après leur agrément par le comité de lecture. Il fut pour moi un exemple quand, quelques années plus tard, cette mission me fut confiée.

Des fonctions de niveau supérieur lui sont ensuite dévolues : la direction successive de deux Régions militaires puis pendant deux ans l'inspection générale du Service de santé. Placé alors à un des deux plus hauts postes de la hiérarchie, il est en contact direct avec le ministre de la Défense. À l'évidence, ce sont ses qualités qui ont dû conduire le ministre à prendre en 1982, la décision exceptionnelle de lui confier, après l'inspection générale, la direction du service.

Dans ces fonctions de haut niveau, le médecin général inspecteur Juillet a été guidé par la rigueur qu'il avait manifestée en clinique avec là encore une préoccupation permanente de la déontologie et de l'éthique. Il fut en particulier toujours soucieux de l'application de la convention de Genève qui exclut la participation du praticien militaire de la conception des matériels de guerre. Il a rédigé des règles de déontologie applicables aux médecins et aux pharmaciens militaires insistant sur le respect de la dignité humaine, l'indépendance technique et le secret professionnel. En avance sur son époque, soucieux de l'organisation du Service dont il a la responsabilité, il s'attache aux études et décisions concernant les options financières et le perfectionnement des méthodes de gestion en vue d'une économie de la santé.

Ses brillants états de service lui valent d'être promu Commandeur de la Légion d'honneur et Commandeur des Palmes académiques.

Le 17 octobre 1984 marque la fin d'une carrière militaire prestigieuse mais n'interrompt pas le travail et la réflexion. Le 24 novembre 1987, Pierre Juillet est élu à l'Académie nationale de médecine, au sein de la section de médecine sociale et membres libres. D'une assiduité exemplaire aux séances hebdomadaires, il a participé très activement aux travaux de notre Compagnie s'intéressant en particulier aux addictions et surtout à la rédaction de deux dictionnaires : la psychiatrie et la neurologie. Bien qu'il ait su s'entourer de collaborateurs compétents et dévoués, il s'est comporté à nouveau comme un rédacteur en chef vérifiant toutes les lignes de ces volumineux ouvrages. Il m'a été rapporté qu'il avait lui-même effectué les travaux de dactylographie.

Travailleur infatigable, rigoureux, n'accordant que très peu de place aux mondanités, Pierre Juillet a caché, derrière une façade altière, une profonde sensibilité humaniste qui n'est connue que de quelques intimes, tant était grande sa réserve. Son comportement en société a été déterminé par la conscience du respect qui doit s'attacher aux fonctions qu'il a assumées.

Aussi nous paraît-il opportun d'insister sur un trait de sa personnalité qui est la fidélité de ses sentiments. Elle s'attache en premier lieu à la mémoire de son épouse prématurément ravie à son affection et à propos de laquelle il a écrit « *elle fit tout pour s'adapter à l'existence médico-militaire et à ses aléas, jusqu'à se montrer, in fine, une très grande dame lorsque j'ai assumé des emplois nationaux* ». Sa fidèlité dans l'amitié est illustrée par ses relations avec notre regretté confrère Pierre Denicker, co-titulaire avec Laborit du prix Lasker pour la découverte de la chlorpromazine. Notre confrère Jean-Pierre Olié m'a confié qu'une profonde communauté de vues avait rapproché Pierre Juillet et Pierre Deniker. Ce sont en particulier une réserve commune à l'égard des dérives sectaires, une même conception de la relation médecin-malade, l'obligation de faire un usage humaniste de l'autorité médicale et un sens marqué des convenances. Quand l'handicap physique frappa son ami, Pierre Juillet lui rendit visite chaque samedi, sans un manque, restant attentif après son décès à ce que rien d'essentiel ne manque à Madame Deniker et à sa famille. Fidèlité aussi, comme son ami qui avait participé à la Résistance, au souvenir patriotique et je me souviens de l'avoir rencontré à l'École de médecine, chaque année, le 11 novembre, devant la plaque honorant la mémoire des médecins morts au Champ d'Honneur.

Nous avons le plaisir de compter Yves Juillet parmi les membres de notre Compagnie. Il est par ailleurs Vice-président de l'Académie nationale de pharmacie. Sa présence honore la mémoire de son père. Aussi pouvons-nous assurer la famille du Professeur Pierre Juillet, sa fille Marie-Laure, ses cinq petits-enfants, ses deux arrières petits-enfants que l'affirmation de notre fidèle souvenir n'est pas une simple formule de courtoisie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 829-831, séance du 24 avril 2012

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Attribution du titre de *Membre honoris causa* au Professeur Jules Hoffmann (Prix Nobel de Médecine 2011)

Bernard CHARPENTIER *
Rapporteur

Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel
Chères Consœurs, Chers Confrères, surtout Chers Amis

C'est pour moi, en tant que modeste immunologiste, un très grand honneur que de présenter à l'Assemblée la proposition du Conseil d'Administration d'attribution du titre de *Membre honoris causa de l'Académie nationale de médecine*, titre récompensant toute personne de mérite exceptionnel que veut honorer l'Académie. La personne proposée, pour la première fois après le vote du nouveau règlement dans son article 51 en 2012, est le Professeur Jules Hoffmann.

Jules Hoffmann est né le 2 Août 1941 à Echternach au Luxembourg, membre puis Président de l'Académie des sciences en 2007, Prix Nobel de Médecine 2011, et de façon récente membre de l'Académie française en 2012, en ayant accumulé un nombre impressionnant de travaux, de titres, de prix et de récompenses.

Jules Hoffmann a fait une suite de découvertes fondamentales en biologie cellulaire qui font de lui un pionnier de l'immunologie moderne. En effet, c'est le premier à avoir découvert les mécanismes de la défense « innée » des invertébrés, chez la mouche drosophile, vulgaire mouche du vinaigre, et que ces mécanismes étaient conservés chez les vertébrés, donc chez l'homme. Et, qu'il existait une forme de passage entre l'inné et l'acquis, ces vertébrés supérieurs ayant développé une immunité acquise extrêmement plastique et adaptative, mais débutant par l'inné. Ces deux mécanismes de défense immunitaire sont absolument indispensables pour que les invertébrés et les vertébrés puissent survivre dans un environnement pathologique hostile, fait de bactéries, de virus, de champignons et que les Anglo-Saxons appellent « environmental pressure ». D'ailleurs, tout mutant spontané ou induit des récepteurs de l'immunité innée, comme l'a fait Jules Hoffmann sur des centaines de milliers de mouches, meurt irrémédiablement infecté. Avant Jules Hoffmann, on parlait en matière d'immunité innée de complément, de properdine, et après lui de mots magiques comme les Toll-like récepteurs, de cellules dendritiques, qui sont le

*Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : bernard.charpentier@bct.aphp.fr

passage entre l'inné et l'acquis, et de la compréhension, enfin, des vaccinations et même mieux, de la vaccination comme geste opportun de la modification de la réponse immunitaire des vertébrés et d'un futur capital pour la prévention et le traitement des maladies, y compris peut être le cancer...

Pour ces travaux, Jules Hoffmann est connu et récompensé dans le monde entier, même si lors de son élection en 2006 à l'Académie des sciences, un de ses confrères physicien lui a demandé quel type de travail on pouvait faire avec les insectes, à part développer les insecticides... !

Jules Hoffmann est le plus pur produit de l'excellence de l'école strasbourgeoise de biologie cellulaire et moléculaire animale et humaine, d'un établissement public remarquable comme le CNRS qui lui a donné les moyens de travailler et de le recruter, avec une homogénéité de carrière exceptionnelle : recruté au CNRS en 1964, passant sa thèse d'état à Strasbourg en 1969, Professeur à l'Université de Strasbourg, scientifique non médecin, ayant apporté à la médecine un pan entier de nouvelles connaissances, la médecine bénéficiant toujours de l'apport, parfois apparemment lointain, d'autres disciplines non médicales.

Ses articles séminaux ont été publiés dans les meilleurs journaux mondiaux comme *Science, Nature,* ils sont multiples, mais pour les amateurs, dans cette salle, de facteur d'impact pour les revues, je ne résiste pas à vous citer le premier en 1958 qui portait sur les criquets luxembourgeois dans la revue *Archives grand-ducales des sciences*. D'abord formé par Pierre Joly, dont il a repris ensuite son laboratoire, puis il a créé l'UPR du CNRS « réponse immunitaire du développement chez les insectes » de 1978 à 2005. Puis directeur de l'IBMC du CNRS de 1993 à 2205, il a fondé une école fameuse de chercheurs en immunologie fondamentale, dont Jean-Marc Reichart et Jean-Luc Imler, qui parleront devant vous le 12 Juin prochain, sont les représentants actuels.

Il a eu de multiples fonctions d'évaluation et d'encadrement et a reçu des prix prestigieux, comme la médaille d'or 2011 du CNRS, le prix Shaw en 2011, le grand prix de la FRM en 2004, le prix Robert Koch en 2006, le prix B. Coley en 2003, le prix Alexander Von Humbold en 1984, le prix Joannidés de l'Académie des sciences 1991. Après son élection à l'Académie des sciences et son prix Nobel, Jules Hoffmann a été élu à l'Académie française en ce printemps 2012 au premier tour de scrutin.

L'Académie nationale de médecine toute entière, sous l'impulsion de notre ancien Président Pierre Joly, de notre Président André Parodi, du Vice-président François-Bernard Michel et du Secrétaire perpétuel ainsi que tout le Conseil d'administration souhaitait accueillir en son sein des personnalités de mérite exceptionnel en tant que *Membre honoris causa.*

Voici le premier, si vous le voulez...

Son œuvre restera gravée dans les livres pour la nuit des temps, car il a inventé un concept et une réalité biologique capitale pour la survie de l'humanité et en même

temps, Jules Hoffmann est une personne qui ne manque ni d'humour ni d'humilité dans ce monde où la mégalomanie règne. Son œuvre est transversale à notre Compagnie, traversant la médecine, la pharmacie, les sciences vétérinaires, l'ontogénie, la phylogénie et les sciences animales et humaines.

Si vous l'acceptez, son intégration dans notre Compagnie serait une juste reconnaissance de ses travaux prestigieux et en retour, notre Compagnie s'honorerait d'avoir un de ses membres, Prix Nobel et triple Académicien, situation qui ne doit pas se rencontrer si fréquemment, « Sed raritas pretiosa est » mais ce qui est rare est précieux, comme dit Virgile.

Je vous remercie de votre attention.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 833-834, séance du 15 mai 2012

SÉANCE THÉMATIQUE

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : l'évolution des concepts

MOTS-CLÉS : TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES

Gastrointestinal stromal tumors

KEY-WORDS (Index medicus) : GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS.

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

Daniel JAECK *

INTRODUCTION

Quoique rares, les GIST représentent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif avec environ 600 à 900 nouveaux cas estimés par an en France.

D'autre part, la recherche de « micro-GIST » (<1 cm), réalisée de façon systématique sur l'ensemble des pièces de gastrectomie, révèle la présence de ces petites tumeurs chez 22 % à 35 % de la population. Ces « micro-GIST » restent le plus souvent quiescentes et asymptomatiques.

La découverte de l'efficacité remarquable de l'*Imatinib* dans le traitement des formes évoluées et métastatiques des GIST a permis une véritable « révolution thérapeutique ». C'est ainsi que le traitement médical des GIST constitue *le* modèle de thérapie ciblée en oncologie et peut être considéré comme le plus remarquable progrès thérapeutique dans le traitement des tumeurs solides avancées inopérables depuis plus de vingt ans ! La découverte quasi-simultanée d'une anomalie moléculaire spécifique (mutation oncogénique au niveau de deux récepteurs de tyrosine-kinase (KIT, PDGF-α), causale d'une tumeur maligne (GIST)) et du médicament spécifique de cette anomalie (*Imatinib)* a permis la mise au point de la première molécule « intelligente » du troisième millénaire.

Le succès thérapeutique a été spectaculaire comme en témoignent les 3 633 publications sur le sujet, indexées sur *Pubmed* à la date du 7 mai 2012, dont 60 % au cours des cinq dernières années !

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : daniel.jaeck@noos.fr

Ce traitement a considérablement transformé le pronostic des GIST évoluées ou métastatiques permettant de faire évoluer leur survie médiane de dix-huit mois à plus de cinq ans ! Il faut ajouter que plus de 90 % des patients répondent à ce traitement.

Pour les GIST localisées l'exérèse chirurgicale reste l'étape essentielle du traitement curatif mais elle obéit à des règles strictes. Après résection complète, sans effraction tumorale et avec des marges saines, il n'y a jamais de récidive.

En revanche pour les GIST métastatiques ou avancées, les stratégies sont décidées cas par cas.

Nous avons pu bénéficier du concours d'éminents spécialistes de cette pathologie et nous entendrons successivement :

Jean-François Émile présenter l'histologie et la biologie moléculaire des GIST,

Bruno Landi décrire les caractéristiques cliniques et le diagnostic des GIST,

Sylvie Bonvalot évoquer l'actualisation des indications chirurgicales des GIST,

Axel Lecesne nous tracer les lignes du traitement médical des GIST, du traitement palliatif au traitement curatif.

Grâce à ces mises au point il nous sera possible de savoir comment porter le diagnostic de GIST, et comment éviter les erreurs parfois lourdes de conséquences à ne pas commettre aussi bien dans la démarche diagnostique que thérapeutique. Nous serons ainsi en mesure de répondre aux questions pratiques qui se posent et notamment : faut-il biopsier ces tumeurs et comment ? Quand et comment opérer ? Par chirurgie ouverte ou bien par laparoscopie ? La résection endoscopique est-elle une bonne option ? Comment choisir la stratégie thérapeutique et quel pronostic porter, en 2012, grâce aux avancées thérapeutiques récentes ?

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 835-844, séance du 15 mai 2012

COMMUNICATION

Histologie et biologie moléculaire des GIST

Mots-clés : Tumeurs stromales gastro-intestinales

Histology and molecular biology of GIST

Key-words (Index medicus) : Gastrointestinal stromal tumors

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

Jean-François ÉMILE *

RÉSUMÉ

Les tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) sont les sarcomes les plus fréquents, mais étaient très largement méconnus avant le début de ce millénaire. Elles dérivent de cellules interstitielles de Cajal, et se développent tout le long du tractus digestif. Elles sont caractérisées par une expression très fréquente de KIT (CD117), et de DOG-1 découvert plus récemment par analyse du transcriptome. Des mutations activatrices des récepteurs de type tyrosine kinase KIT ou PDGFRA sont observées dans 85 % des GIST. Plus de cent-cinquante types de mutations différentes ont été décrites, et la majorité sont localisées sur l'exon 11 de KIT. La détection de ces mutations peut être utile pour confirmer le diagnostic et évaluer le pronostic. Les mutations sont également prédictives de la réponse au traitement. En effet la présence d'une duplication de l'exon 9 de KIT est une indication à un doublement de la posologie de l'imatinib dans les GIST métastatiques. De plus les GIST ayant une mutation de type p.D842V de PDGFRA sont résistantes à ce traitement. Cet article décrit les principales caractéristiques anatomo-cliniques des GIST, en insistant sur les importants apports de l'étude de ces tumeurs dans le domaine de la cancérologie.

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most frequent sarcomas but were underdiagnosed until the beginning of this century. GIST derive from interstitial cells of Cajal and

* Pathologie, EA4340, Hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles de Gaulle — 92104 Boulogne ; e-mail : jfemile@gmail.com

Tirés à part : Professeur Jean-François Émile, même adresse
Article reçu le 13 mai 2012, accepté le 14 mai 2012

may develop all along the digestive tract. GIST are characterized by the expression of KIT (CD117), and also DOG-1, which was recently discovered by transcriptome analysis. Gain-of-function mutations of the tyrosine kinase receptors KIT and PDGFRA are present in 85 % of cases. More than 150 different mutations have been reported, mostly located in exon 11 of the KIT gene. Detection of these mutations may be useful to confirm the diagnosis and to evaluate the prognosis. Mutations also have predictive value. For example, patients with metastatic GIST and a duplication of KIT exon 9 should receive twice the usual dose of imatinib, while GIST with the PDGFRA p.D842V mutation are resistant to imatinib. This article presents the main pathologic characteristics of GIST, and the important insights that GIST research has provided for oncology in general.

INTRODUCTION

Bien qu'elles aient été décrites il y a presque trente ans [1], les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) était encore pratiquement inconnues de la communauté médicale jusqu'à il y a une quinzaine d'années. Le travail de l'équipe de Hirota et collaborateurs publié en 1998 [2] démontrant le rôle oncogénique du récepteur KIT (CD 117) dans les GIST a non seulement mis en évidence une cible thérapeutique majeure, mais également permis la mise au point de tests nécessaires au diagnostic. Le succès thérapeutique du traitement ciblé par l'imatinib [3] publié seulement trois ans après la découverte du rôle oncogénique de KIT dans les GIST a été la première démonstration de l'efficacité d'une thérapie ciblée dans les tumeurs solides chez l'homme. Le nombre de publications sur les GIST (2 967 publications indexées sur Pubmed le 22 avril 2012, dont deux tiers au cours des cinq dernières années) atteste de l'intérêt extraordinaire de ce cancer rare pour les oncologues. Nous exposerons dans le texte qui suit les caractéristiques histologiques et moléculaires des GIST, en insistant plus particulièrement sur les aspects ayant contribué à l'émergence de nouveaux concepts en oncologie.

Épidémiologie

Les GIST sont les sarcomes les plus fréquents, et constituent environ 30 % des sarcomes extra-osseux [4]. L'incidence annuelle est évaluée à dix à quinze par millions d'habitants [5], si l'on exclut les GIST de taille inférieure à un cm qui peuvent être découvert incidemment chez de nombreux individus [6]. L'âge médian de survenue est de 60 à 65 ans et la fréquence est à peu près identique dans les deux sexes [7]. Les formes pédiatriques sont rares. Les GIST sont également décrites chez d'autres mammifères tels le chien [8], le chat ou le furet.

Origine cellulaire

Les GIST dérivent de cellules précurseurs des cellules interstitielles de Cajal. Ces cellules sont présentes tout le long du tractus digestif, au sein de la musculeuse. Elles

ont une activité électrique spontanée et rythmée, et jouent de ce fait un rôle important dans le péristaltisme du tube digestif. Ces cellules expriment les marqueurs KIT et DOG-1 [9].

Macroscopie

Les GIST sont plus fréquemment observées au niveau de l'estomac (56 %) et de l'intestin grêle (25 %), avec une taille moyenne de 5 à 10 cm au moment du diagnostic [7]. Elles se développent le plus souvent à la partie externe de la paroi (figure 1). Ces tumeurs sont généralement bien limitées en périphérie, richement vascularisée, et peuvent être le siège de remaniements kystiques ou hémorragiques [10]. Elles ne métastasent pratiquement jamais dans les ganglions lymphatiques de drainage, et leur dissémination initiale est dans la quasi-totalité des cas hépatique et/ou péritonéale. Elles sont métastatiques au moment du diagnostic dans environ 10 % des cas [7].

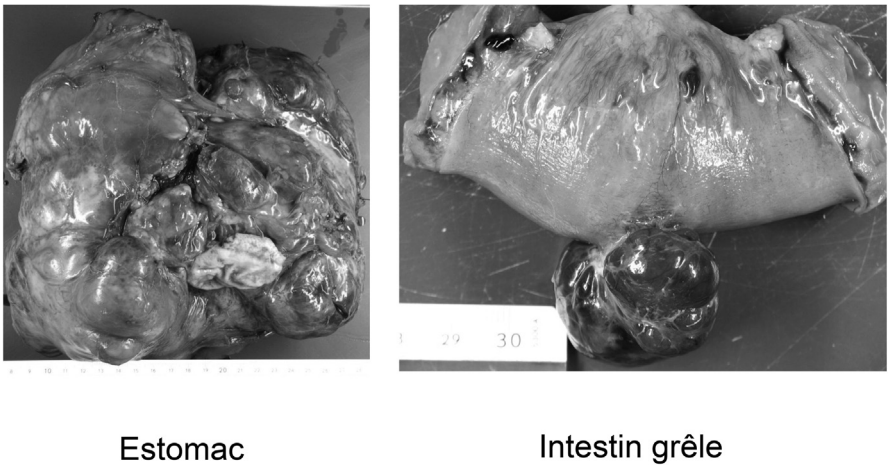


Fig. 1. — Aspect macroscopique d'une GIST de la paroi de l'estomac (gauche) ou du grêle (droite). Le développement est le plus souvent sous-séreux ; ce qui explique la symptomatologie assez frustre. La rareté des métastases ganglionnaires justifie de ne pas faire de curage chirurgical des aires ganglionnaires régionales.

Histologie et immunohistochimie

La grande diversité de l'histologie des GIST est probablement à l'origine de leur quasi-constante méconnaissance jusqu'à la découverte de marqueurs spécifiques (CD34, puis KIT, puis DOG-1) [10]. Les deux formes cytologiques les plus fréquentes sont fusiformes et épithélioïdes [10]. Les formes fusiformes sont les plus

fréquentes (70 %), souvent fascicules, avec parfois des agencements palissadique des noyaux (figure 2). Les formes épithélioïdes (20 %) sont généralement limitées à l'estomac. D'autres aspects cytologiques sont possibles, telles les formes myxoïdes et d'exceptionnelles formes anaplasique. L'évaluation de l'activité mitotique des cellules tumorales est un marqueur pronostique majeur. L'activité mitotique (nombre de mitose/5mm^2), combinée à la taille et la localisation tumorale sont utilisés en pratique courante pour évaluer le risque de récidive après résection chirurgicale complète (Tableau 1) et discuter de l'intérêt d'un traitement adjuvant.

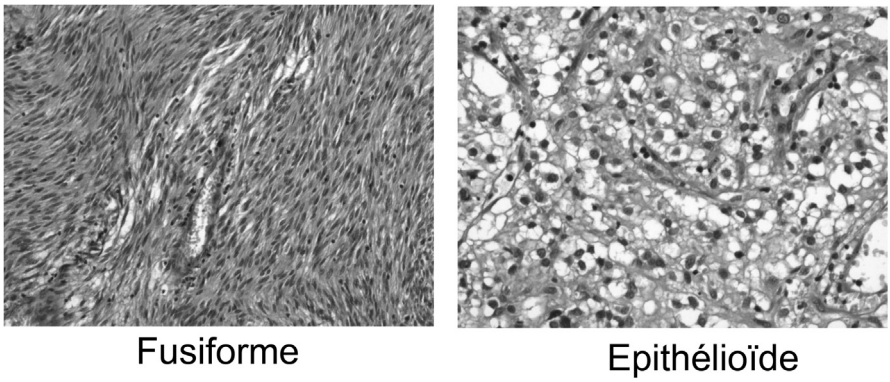


Fig. 2. — Aspect histologique des GIST : les formes fusiformes (à gauche) ou épithéloïdes (à droite) sont les plus fréquentes, (coloration à l'hématoxyline-éosine-saffran).

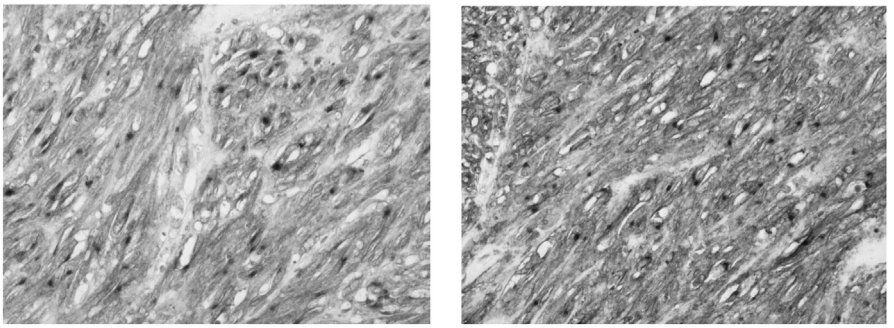
Tableau 1

Évaluation du risque de récidive en fonction de la localisation et de la taille tumorale, ainsi que de l'activité mitotique évaluée sur 5mm^2 (selon [11]).

Index mitotique	Taille tumorale	Risque de récidive	
		Estomac	Grêle
<= 5 mitoses	<= 2 cm	Bénin	Bénin
	>2 et <=5 cm	Très faible	Faible
	>5 et <= 10 cm	Faible	Modéré
	>10 cm	Modéré	Elevé
> 5 mitoses	<= 2 cm	Bénin*	Elevé*
	>2 et <=5 cm	Modéré	Elevé
	>5 et <= 10 cm	Elevé	Elevé
	>10 cm	Elevé	Elevé

* Très faible nombre de cas

L'immunohistochimie avec KIT (CD 117) est nécessaire au diagnostic des GIST [10, 12]. Le marquage des cellules tumorales est généralement intense et diffus (figure 3). Dans quelques cas, le marquage peut être hétérogène. La localisation cellulaire du marquage peut être sur la membrane cellulaire, l'appareil de Golgi ou plus diffuse à l'ensemble du cytoplasme. L'expression au niveau de l'appareil de Golgi est fortement corrélée à la présence de mutation [13], ce qui est probablement dû à la faible expression membranaire des formes mutées de *KIT* [14]. Environ 5 % des GIST sont négatives pour KIT, et la confirmation du diagnostic nécessite alors de rechercher la présence de mutation de *KIT* ou de *PDGFRA* (cf. infra). En France le réseau national de relecture des sarcomes (RRePS) soutenu par l'Institut National du Cancer (INCa) recommande de confirmer le diagnostic de GIST par la mise en évidence de l'expression d'un second marqueur : DOG-1. Ce marqueur a été découvert grâce à l'analyse du transcriptome des GIST [15], et présente de grandes sensibilité et spécificité. Plus de 90 % des GIST sont positives pour KIT et DOG-1 et seulement 2 % sont négatives pour ces deux marqueurs.



KIT positif DOG-1 positif

Fig. 3. — Immunohistochimie d'une GIST. Les cellules tumorales de cette GIST expriment fortement KIT (à gauche) et DOG-1 (à droite). À noter dans ce cas, le renforcement du marquage au niveau de l'appareil de Golgi.

Les récepteurs tyrosines kinases

Cette famille de glycoprotéines regroupe des récepteurs trans-membranaires, dont la stimulation par des ligands spécifiques entraîne une dimèrisation, une phosphorylation puis une activation diverses voies de signalisation intracellulaire [16]. Beaucoup de ces récepteurs, normalement finement régulés dans les cellules normales, se sont avérés être des proto-oncogènes dont la dérégulation est à l'origine de la croissance de nombreux types tumoraux chez l'homme et les mammifères. Au cours de ces dernières années, des thérapies ciblées sur certains de ces récepteurs, tels

notamment HER1, HER2 ou KIT, se sont avérées efficaces pour le traitement de nombreuses tumeurs chez l'homme. Plusieurs mécanismes peuvent être à la série l'origine de la dérégulation de ces récepteurs. Une amplification peut-être la cause d'une surexpression, en particulier pour HER2 dans les carcinomes mammaires [17]. La survenue de mutation activatrice, responsable de l'activation du récepteur en l'absence de son ligand spécifique, est également un mécanisme fréquent, en particulier pour HER1 dans les carcinomes pulmonaires [18].

Mutation de KIT et PDGFRA

Des mutations activatrices de *KIT* et *PDGFRA* sont observées dans environ 85 % des GIST [19]. Plus de cent cinquante mutations différentes de celles de récepteurs ont été rapportées. Ces mutations peuvent être des délétions, des insertions ou des substitutions [7, 19]. Environ deux tiers des mutations sont situées sur l'exon 11 de *KIT*, les mutations sont également fréquentes sur l'exon 9 de *KIT* et l'exon 18 de *PDGFRA*, et beaucoup plus rares sur les exons 13 et 17 de *KIT* et les exons 12 et 14 de *PDGFRA*. Leur fréquence est variable suivant qu'il s'agit de série de patients atteints de GIST métastatique ou non ; ce qui est probablement lié à un pronostic variable en fonction du type de mutation [7]. En particulier, la mutation p.D842V du *PDGFRA* (c.2525A>T) est la plus fréquente (9,5 %) dans les GIST analysées de façon systématique et à large échelle [7], alors qu'elle ne concerne que 1,2 % des GIST métastatiques [20]. La recherche de mutation est le plus souvent réalisée sur l'ADN tumoral extrait de bloc de tumeur fixée en formol et inclus en paraffine (Figure 4). Outre la confirmation du diagnostic, comme cela a été indiqué précédemment, la recherche de mutation de *KIT* et *PDGFRA* dans les GIST pourrait donc avoir un intérêt pour l'évaluation du pronostique. Ceci mériterait toutefois d'être confirmé par un suivi à long terme avec des études prospectives.

Un autre intérêt majeur de la recherche de mutation est la prédiction de la réponse au traitement par l'imatinib (voir article de A. Le Cesne et J.Y. Blay dans ce numéro). En effet les patients présentant une mutation de l'exon 11 de *KIT* ont une réponse un taux de réponse et une survie plus élevée que les autres [21]. De plus la présence d'une duplication sur l'exon 9 de *KIT* (c.1504_1509dup, p.A502_Y503dup) est une indication à un doublement de la posologie chez les patients métastatiques [20, 22]. Enfin la mutation p.D842V du *PDGFRA* est associée à une résistance à l'imatinib [23].

Formes cliniques et variantes moléculaires

Le type de mutation peut varier suivant la localisation des GIST. En particulier les mutations sur l'exon 9 de *KIT* sont toujours extra gastrique, alors que les mutations touchant le *PDGFRA* sont beaucoup plus fréquentes dans l'estomac [7, 24].

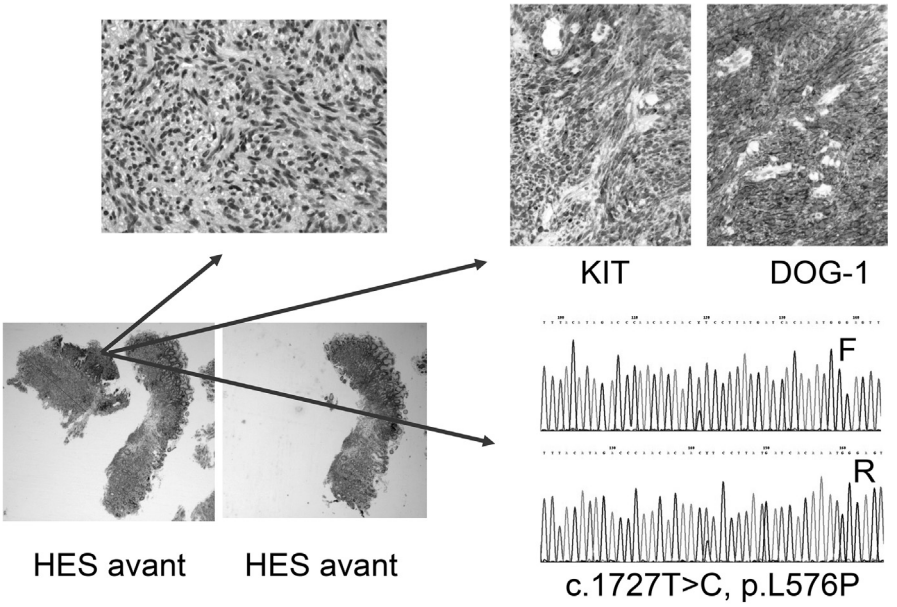


Fig. 4. — Détection d'une mutation de *KIT* sur des prélèvements biopsiques de GIST gastrique. Le fragment tumoral est prélevé, puis un HES de contrôle est réalisé pour s'en assurer. À partir de ce fragment de moins de 2 mm, il a été possible de faire un diagnostic histologique et immunohistochimique, ainsi que de mettre en évidence une mutation de *KIT* (substitution sur l'exon 11) avec un séquençage par la méthode Sanger sur l'ADN tumoral.

Les GIST ne présentant pas de mutation pour *KIT* et *PDGFRA* (environ 15 % des cas) constituent un groupe hétérogène des tumeurs. Ce groupe inclue notamment la très grande majorité des GIST survenant chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1 [25], ainsi que des GIST survenant chez les enfants ou adultes jeunes. Ces dernières présentent parfois des mutations de *SDHB* [26], ou une perte d'expression de SDHB en immunohistochimie [27].

Enfin il existe d'exceptionnelles formes familiales de GIST liées à une mutation activatrice de *KIT* [28-29] ou de *PDGFRA* [30]. Des modèles murins présentant des mutations activatrices constitutionnelle de KIT ont également une incidence très élevée de GIST [31] ; ce qui confirme le caractère oncogénique de KIT.

CONCLUSION

Bien que rares, les GIST sont les sarcomes les plus fréquents chez l'homme, et les succès thérapeutiques obtenus dans cette tumeur ont ouvert la voie des thérapies ciblées dans les tumeurs solides. Outre son caractère novateur, ce succès thérapeutique est remarquable à plusieurs titres : le premier n'a été rapporté que trois ans

après la découverte du rôle oncogénique de KIT, et l'imatinib est l'un des rares médicaments en cancérologie dont la mise sur le marché a été autorisée sans étude randomisée. D'autres points méritent également d'être soulignés, telles la découverte par analyse du transcriptome d'un marqueur spécifique de GIST (DOG-1), et son utilisation très rapide en diagnostic de routine, alors que la fonction de ce gène n'était encore que très mal connue. Enfin, il est intéressant que noter qu'un même médicament est actif dans les GIST et certains mélanomes chez l'homme [32], ou dans les GIST humaines [33] et les mastocytoses du chien [34] ; le seul point commun entre ces tumeurs étant la présence de mutations similaires de *KIT*. Si de telles constatations étaient généralisées, les tumeurs pourraient à l'avenir ne plus être uniquement classées par espèce, organe et type histologique, mais également en fonction de leurs caractéristiques moléculaires.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Mazur M.T., Clark H.B. — Gastric stromal tumors, Reappraisal of histogenesis, *Am. J. Surg. Pathol.,* 1983, *7(6),* 507-519.

[2] Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. *et al.* — Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998, *279* (5350), 577-80.

[3] Joenssu H., Roberts P.J., Sarlomo-Rikala M. *et al.* — Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N. Engl. J. Med.*, 2001*, 344* (14), 1052-6.

[4] Cassier P.A., Ducimetière F., Lurkin A. *et al.* — A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Apes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br. J. Cancer,* 2010, *103,* 165-170.

[5] Tryggvason G., Gislason H.G., Magnusson M.K., Jonasson J.G. — Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int. J. Cancer*, 2005, *117* (2), 289-93.

[6] Agaimy A., Wünsch P.H., Hofstaedter F. *et al.* — Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-*KIT* mutations. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2007*, 31* (1), 113-20.

[7] Émile J.F., Brahimi S., Coindre J.M. *et al.* — Frequencies of KIT and PDGFRA mutations in the MolecGIST prospective population-based study differ from those of advanced GISTs. *Med. Oncol.,* 2011 Sep. 28, [Epub ahead of print].

[8] Maas C.P., Ter Haar G., Van der Gaag I., Kirpensteijn J. — Reclassification of small intestinal and cecal smooth muscle tumors in 72 dogs: clinical, histologic, and immunohistochemical evaluation. *Vet. Surg.*, 2007, *36* (4), 302-13.

[9] Lee H.T., Hennig G.W., Fleming N.W. *et al.* — The mecanism and spread of pacemaker activity through myenteric interstitial cells of cajal in human small intestine. *Gastroenterology,* 2007, *132* (5), 1852-65.

[10] Coindre J.M., Émile J.F., Monges G., Ranchere-Vince D., Scoazec J.Y. — [Gastrointestinal stromal tumors: definition, histological, immunohistochemical, and molecular features, and diagnostic strategy] *Ann. Pathol.*, 2005*, 25* (5), 358-85.

[11] Miettinen M., Lasota J. — Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin. Diagn. Pathol.*, 2006*, 23* (2), 70-83.

[12] Blay J.Y., Bonvalot S., Casali P. *et al.* — Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann. Oncol.,* 2005, *16* (4), 566-578.

[13] Émile J.F., Stock N., Corless C.L. *et al.* — Dotlike or Golgi-like KIT and PDGFRA staining in GISTs. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2009, *33* (1), 157-8.

[14] Tabone-Eglinger S., Subra F., El Sayadi H. *et al.* — KIT mutations induce intracellular retention and activation of an immature form of the KIT protein in gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res.,* 2008, *14* (8), 2285-94.

[15] West R.B., Corless C.L., Chen X. *et al.* — The novel marker, *DOG1*, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of *KIT* or *PDGFRA* mutation status. *Am. J. Pathol.*, 2004, *165* (1), 107-13.

[16] Émile J.F. — KIT et PDGFR. Dans Blay JY (Ed). Les cibles membranaires de la cellule tumorale. *John Libbey Eurotext*. 2009, p. 16-21.

[17] Perez E.A., Dueck A.C., McCullough A.E. *et al.* — Predictability of adjuvant trastuzumab benefit in N9831 patients using the ASCO/CAP HER2-positivity criteria. *J. Natl. Cancer Inst.,* 2012, *104* (2), 159-62.

[18] Rosell R., Carcereny E., Gervais R. *et al.* — Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2012, *13* (3), 239-46.

[19] Rubin B.P., Heinrich M.C., Corless C.L. — Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*, 2007, *369* (9574), 1731-41.

[20] Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J. Clin. Oncol.,* 2010*, 28,* 1247-1253.

[21] Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D. *et al.* — Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.*, 2003, *21* (23), 4342-9.

[22] Casali P.G., Blay J.Y. — ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.,* 2010*, 21* (suppl 5), v. 98-102.

[23] Cassier P.A., Fumagalli E., Rutkowski P. *et al.* — Outcome of patients with Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha-mutated Gastrointestinal Stromal Tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clin. Cancer Res.*, (sous press).

[24] Corless C.L., Fletcher J.A., Heinrich M.C. — Biology of gastrointestinal tumors. *J. Clin. Oncol.*, 2004, *22* (18), 3813-25.

[25] Kinoshita K., Hirota S., Isozaki K. *et al.* — Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients. *J. Pathol.*, 2004, *202* (1), 80-5.

[26] Pasini B., McWhinney S.R., Bei T. *et al.* — Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits *SDHB*, *SDHC*, and *SDHD*. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2008, *16* (1), 79-88.

[27] Miettinen M., Wang Z.F., Sarlomo-Rikala M. *et al.* — Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2011, *35* (11), 1712-21.

[28] Nishida T., Hirota S., Taniguchi M. *et al.* — Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the *KIT* gene. *Nat. Genet.,* 1998, *19* (4), 323-4.

[29] Li F.P., Fletcher J.A., Heinrich M.C. *et al.* — Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred. *J. Clin. Oncol.*, 2005, *23* (12), 2735-43.

[30] Chompret A., Kannengiesser C., Barrois M. *et al.* — *PDGFRA* germline mutation in a family with multiple cases of gastrointestinal stromal tumor. *Gastroenterology,* 2004, *126* (1), 318-21.

[31] Sommer G., Agosti V., Ehlers I. *et al.* — Gastrointestinal stromal tumors in a mouse by targeted mutation of the Kit receptor tyrosine kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, *100* (11), 6706-11.

[32] Guo J., Si L., Kong Y., Flaherty K.T. *et al.* — Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J. Clin. Oncol.,* 2011 Jul. 20*, 29* (21), 2904-9.

[33] Le Cesne A., Blay J.Y., Bui B.N. *et al.* — Phase II study of oral masitinib mesilate in imatinib-naïve patients with locally advanced or metastatic gastro-intestinal stromal tumour (GIST). *Eur. J. Cancer,* 2010, *46* (8), 1344-51.

[34] Hahn K.A., Oglivie G., Rusk T. *et al.* — Masatinib is safe for the treatment of canine mast cell tumors. *J. Vet. Intern. Med.*, 2008, *22,* 1301-9.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 845-853, séance du 15 mai 2012

COMMUNICATION

Tumeurs stromales gastro-intestinales : caractéristiques cliniques et diagnostic

MOTS-CLÉS : TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES. ENDOSCOPIE. GASTRO-INTESTINALE. ENDOSONOGRAPHIE. TOMODENSITOMÉTRIE

Gastrointestinal stromal tumors : clinical features and diagnosis

KEY-WORDS (Index medicus) : GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS. ENDOSCOPY, GASTRO-INTESTINAL. ENDOSONOGRAPHY. TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED

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

Bruno LANDI *

RÉSUMÉ

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs rares, généralement sporadiques, localisées le plus souvent dans l'estomac ou le grêle. Le mode de révélation le plus fréquent est un saignement digestif. Dans 20 % des cas environ leur découverte est fortuite. Pour les GIST de diamètre limité, l'endoscopie, et l'écho-endoscopie quand elle est possible, sont généralement les examens permettant d'évoquer le diagnostic. En cas de GIST volumineuse, le diagnostic est généralement évoqué sur le scanner du fait des particularités radiologiques des GIST. Une cytoponction est possible pour affirmer le diagnostic de GIST, mais doit être discutée au cas par cas en fonction du contexte clinique.

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are rare, usually sporadic, and mainly located in the stomach or small bowel. Gastrointestinal bleeding is the main presenting symptom. GIST are discovered incidentally in 20 % of cases. Endoscopy, and endosonography when possible, are the diagnostic procedures of choice for small GIST, while CT is used for larger

* Hépato-gastroentérologie et cancérologie digestive, Hôpital européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris ; e-mail : bruno.landi@hop.egp.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Bruno LANDI, même adresse
Article reçu le 12 avril 2012, accepté le 14 mai 2012

tumors. Pathologic diagnosis can be obtained by fine-needle aspiration, but its indications must be discussed on an individual basis.

INTRODUCTION

Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, les tumeurs stromales gastro-intestinales (« GIST » des auteurs anglo-saxons) sont désormais bien caractérisées. Ce sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif [1, 2]. Ces tumeurs sont particulièrement d'actualité depuis la découverte d'un traitement « ciblé », l'imatinib (Glivec®), un inhibiteur de tyrosine-kinase, qui a transformé la prise en charge et le pronostic des formes avancées et métastatiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il s'agit des tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Les GIST sont des tumeurs se développant à partir des cellules de Cajal ou d'un de leur précurseur. Plusieurs séries récentes ont évalué leur incidence entre 10 et 15 cas par an et par million d'habitants, soit environ 600 à 900 nouveaux cas par an en France [3]. Les GIST surviennent chez les adultes de tout âge, avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans, et un sexe ratio voisin de 1.

Des séries récentes suggèrent une fréquence élevée de GIST gastriques de quelques mm de diamètre (dites « micro-GIST ») chez l'adulte, méconnues en dehors d'une recherche histologique systématique, dont l'évolutivité n'est pas certaine et qui pourraient même régresser [3]. Dans une étude allemande sur 98 autopsies, ces micro-GIST étaient présentes chez 22,5 % des patients après cinquante ans [4]. Le diamètre moyen était de 4 mm (1 à 10 mm). Une forte prévalence a également été décrite dans une étude japonaise portant sur 100 pièces de gastrectomie pour cancer, dans laquelle 50 micro-GIST étaient découvertes chez 35 patients [5]. La mutation de KIT est un phénomène précoce, mais d'autres anomalies acquises, notamment chromosomiques, seraient responsables de l'évolutivité ou non de ces « micro-GIST ».

Les facteurs de risque ne sont pas connus. Des associations pathologiques rares ont été décrites [1, 2]. Dans la neurofibromatose de type 1, 5 % des patients développent des tumeurs stromales digestives symptomatiques et souvent multiples Dans la triade de Carney, il existe classiquement des GIST gastriques multiples, un chondrome pulmonaire et un paragangliome extra-surrénalien, ou plus souvent deux de ces tumeurs. Elle intéresse les adolescentes et les femmes jeunes en dehors d'un contexte familial. Des cas de formes familiales de GIST multiples ont été rapportés. La diade de Stratakis-Carney est une forme génétique très rare : GIST et paragangliome extra-surrénalien (mais pas de chondrome pulmonaire).

Caractéristiques cliniques

Soixante pour cent environ des tumeurs stromales digestives siègent dans l'estomac, 25 % dans l'intestin grêle, 5-10 % dans le côlon-rectum [1, 2]. Les autres localisations sont rares (oesophage, pancréas, épiploon et mésentère).

Les GIST sont longtemps asymptomatiques, jusqu'à ce qu'elles deviennent volumineuses ou entraînent une complication [1, 2]. Leur découverte peut être fortuite, d'autant plus souvent que leur taille est plus petite. Cela est notamment le cas lors d'une endoscopie digestive haute, plus rarement d'un scanner (les lésions sont alors souvent plus volumineuses que celles découvertes en endoscopie) ou d'une intervention chirurgicale abdominale. Ce mode de révélation représente environ 20 % des cas [6, 7].

Le mode de révélation le plus fréquent (plus de la moitié des cas) est un saignement digestif (lorsque la tumeur est ulcérée), soit à bas bruit (anémie ferriprive) soit extériorisé (hématémèse et/ou melena). Les autres symptômes possibles sont des douleurs abdominales peu spécifiques, une masse palpable, une perforation ou une occlusion. Dans une série rétrospective de 1 765 GIST gastriques, un saignement digestif était le symptôme révélateur le plus fréquent (54 %). Les autres symptômes révélateurs étaient les douleurs abdominales (17 %) et la découverte d'une masse abdominale (5 %). La lésion était de découverte fortuite chez 18 % des patients [6]. Parmi 906 cas de GIST du grêle, un saignement digestif, plus souvent occulte qu'extériorisé, est aussi le mode de révélation le plus fréquent (41 %). La découverte à l'occasion d'un syndrome abdominal aigu (14,5 %), occlusion, perforation avec hémopéritoine ou syndrome pseudo-appendiculaire, était plus fréquente que pour les tumeurs gastriques [7]. La découverte de ce type de lésion du grêle était fortuite chez 19 % des patients.

Diagnostic

Le diagnostic de GIST est bien évidemment histologique. Les examens utiles pour évoquer le diagnostic dépendent de la taille et de la localisation de la tumeur. En effet, le diamètre médian d'une GIST symptomatique est de 6 cm, versus 1,5 cm pour une tumeur de découverte fortuite [1]. Dans une étude française réalisée par les anatomopathologistes, 15 % des GIST diagnostiquées mesuraient moins de 2 cm de diamètre et 34 % entre 2 et 5 cm [3]. Pour les tumeurs de moins de 5 cm de diamètre, le diagnostic de GIST gastrique, duodénale ou colorectale est généralement évoqué lors d'une endoscopie. La détection des petites tumeurs du grêle est le mérite de l'entéroscanner et/ou de l'entéroscopie et/ou de la vidéocapsule. Le diagnostic est dans un premier temps présomptif, basé sur les aspects endoscopiques, écho-endoscopiques ou radiologiques, mais il ne peut être réellement confirmé que par une analyse histologique [1, 2]. Le scanner est l'examen de référence pour évoquer le diagnostic en cas de volumineuse GIST (et de manière inconstante pour les petites GIST).

Endoscopie

L'aspect endoscopique des GIST est celui d'un nodule régulier, d'allure sous-muqueuse car recouvert d'une muqueuse normale [8]. Il n'est pas spécifique, mais fait évoquer dans l'estomac par argument de fréquence le diagnostic de GIST ou de pancréas aberrant. La tumeur peut être ulcérée à son sommet. Les GIST gastriques, duodénales et colorectales sont ainsi accessibles aux endoscopies de routine. Désormais, les explorations endoscopiques du grêle sont aussi devenues très performantes. La vidéo-capsule endoscopique peut permettre de détecter des tumeurs de petite taille [3]. L'aspect est similaire à celui observé en endoscopie standard. L'entéroscopie double ballon, qui permet une exploration étendue du grêle, est un examen de deuxième intention ciblé sur des anomalies suspectées à la vidéo-capsule ou à l'entéroscanner. Le recours à une entéroscopie per-opératoire est désormais devenu exceptionnel.

Les biopsies endoscopiques sont le plus souvent négatives, les GIST se développant à partir de la musculeuse du tube digestif [3]. Une autre technique proposée pour le diagnostic histologique d'une tumeur sous-muqueuse est sa résection par voie endoscopique. De nouvelles techniques sont ainsi apparues (mucosectomie, dissection sous-muqueuse), mais pour des lésions qui siègent réellement dans la sous-muqueuse. Elles sont encore contre-indiquées en cas de suspicion de GIST, car le risque de perforation est majeur pour les lésions qui siègent dans la musculeuse. Des procédures sont néanmoins en évaluation en Asie notamment où l'on associe résection de la GIST et suture par voie endoscopique de la paroi de tube digestif.

Echo-endoscopie

L'écho-endoscopie est le meilleur examen pour caractériser les lésions sous-muqueuses oeso-gastro-duodénales ou rectales. Tout d'abord, elle permet d'éliminer une compression extrinsèque, dont l'aspect endoscopique peut mimer en tout point une tumeur sous muqueuse. Parmi 1 181 déformations recouvertes d'une muqueuse normale, essentiellement de l'estomac, les compressions extrinsèques représentaient environ 31 % des cas, contre 69 % pour les lésions sous-muqueuses [3]. Alors que l'endoscopie a une précision de 39 % à 69 % pour différencier ces deux types de lésions, celle de l'écho-endoscopie est proche de 100 %. L'analyse des caractéristiques écho-endoscopiques peut permettre un diagnostic présomptif de la nature de la lésion, notamment en cas de GIST, lipome, varice, kyste ou pancréas aberrant [8].

L'aspect écho-endoscopique des GIST est souvent typique de tumeur se développant dans le muscle lisse. C'est celui d'une lésion hypo-échogène, ovalaire, souvent homogène, à limites régulières, se développant à partir de la quatrième couche hypo-échogène, qui correspond à la musculeuse (Fig. 1) [8]. Les autres lésions sous-muqueuses qui peuvent avoir ces caractéristiques sont beaucoup plus rares : les léiomyomes (exceptionnels dans l'estomac et plus fréquents dans l'œsophage ou le rectum), les schwannomes gastriques (qui sont des tumeurs bénignes), et

FIG. 1. — Aspect écho-endoscopie d'une GIST gastrique

exceptionnellement les léiomyosarcomes (tumeurs fusiformes n'exprimant pas c-kit et non muté sur le gène KIT) ou des métastases digestives (qui peuvent prendre des aspects variés). La présence de critères tels que l'existence d'une nécrose centrale, de contours mal limités, de zones kystiques intra-tumorales sont des facteurs probablement associés à un potentiel plus élevé de malignité des GIST [3, 8]. L'aspect du pancréas aberrant est différent de celui d'une GIST, avec une lésion ayant une forme souvent en croissant de lune, d'échostructure hétérogène, avec des limites mal définies et de possibles petites structures canalaires très évocatrices [8].

Peu d'études de qualité ont cependant évalué précisément les performances de l'écho-endoscopie pour différencier les GIST des autres tumeurs sous muqueuses. Dans une série de 44 patients, l'écho-endoscopie permettait de porter le diagnostic présomptif de GIST avec une sensibilité de 95 % mais une spécificité de 72 % seulement [8].

L'aspect écho-endoscopique des GIST n'est pas toujours caractéristique, en particulier quand les tumeurs sont volumineuses ou à développement exophytique. Les

tumeurs sont alors volontiers hétérogènes, et leur développement à partir de la musculeuse difficile ou impossible à préciser.

En pratique, environ trois quarts des lésions sous-muqueuses de l'œsophage se développent dans la musculeuse, et il s'agit généralement de léiomyomes (les GIST de l'oesophage sont exceptionnelles). Environ la moitié des lésions sous-muqueuses de l'estomac se développent dans la musculeuse, et il s'agit généralement de GIST. L'écho-endoscopie permet un diagnostic probabiliste de GIST avec une sensibilité et une spécificité élevées, mais qui n'est pas parfaitement déterminée [8].

Scanner et IRM abdominale

Il existe des caractéristiques tomodensitométriques évocatrices de GIST (Fig. 2). Il s'agit de tumeurs souvent volumineuses, ayant un développement plutôt extraluminal, à rehaussement périphérique, et peu infiltrantes en périphérie [1, 2]. Les tumeurs volumineuses sont volontiers hétérogènes avec des zones nécrotiques. L'extension ganglionnaire est exceptionnelle. Dans une série de 38 malades explorés par tomodensitométrie, le diamètre médian de la tumeur primitive était de 13 +/- 6 cm, avec un développement de la tumeur primitive préférentiellement extra-luminal. Une composante centrale hypodense était observée dans 67 % des cas, et un caractère hétérogène de la tumeur dans 86 % des cas. Les limites de la tumeur primitive étaient le plus souvent régulières. Ces caractéristiques sont suggestives de GIST par rapport à d'autres tumeurs digestives [2]. En effet, les carcinomes ont tendance à avoir une extension ganglionnaire et aux organes de voisinage rapide. Dans les lymphomes, on observe généralement un épaississement circulaire de la paroi digestive et une extension ganglionnaire. Les tumeurs endocrines du grêle sont souvent associées à une réaction desmoplastique avec mésentérite rétractile et une extension ganglionnaire. L'IRM abdominale représente une alternative au scanner, moins réalisée en France en première intention.

Diagnostic histologique par ponction

Les biopsies endoscopiques étant souvent non contributives, le diagnostic histologique est réalisé dans la majorité des cas sur la pièce opératoire [1, 2]. En effet, la résection des GIST localisées est recommandée quand elle est possible, du fait du risque évolutif. L'analyse histologique de la pièce permet de plus une évaluation du risque de récidive. Lorsque la résection n'est pas d'emblée réalisée (tumeur localement avancée, métastatique...), une confirmation diagnostique est nécessaire. L'examen de choix est la ponction-aspiration sous écho-endoscopie. La ponction par voie transpariétale comporte en outre un risque théorique d'essaimage péritonéal, et cette voie est surtout utilisée en cas de GIST métastatique [1, 2].

Les études les plus récentes montrent que la ponction sous écho-endoscopie réalisée par des équipes expérimentées permet de confirmer le diagnostic de GIST dans environ 80 % des cas [3]. L'utilisation d'aiguilles à ponction de plus gros calibre permettant d'obtenir des micro-biopsies supra-millimétriques, avec possibilité

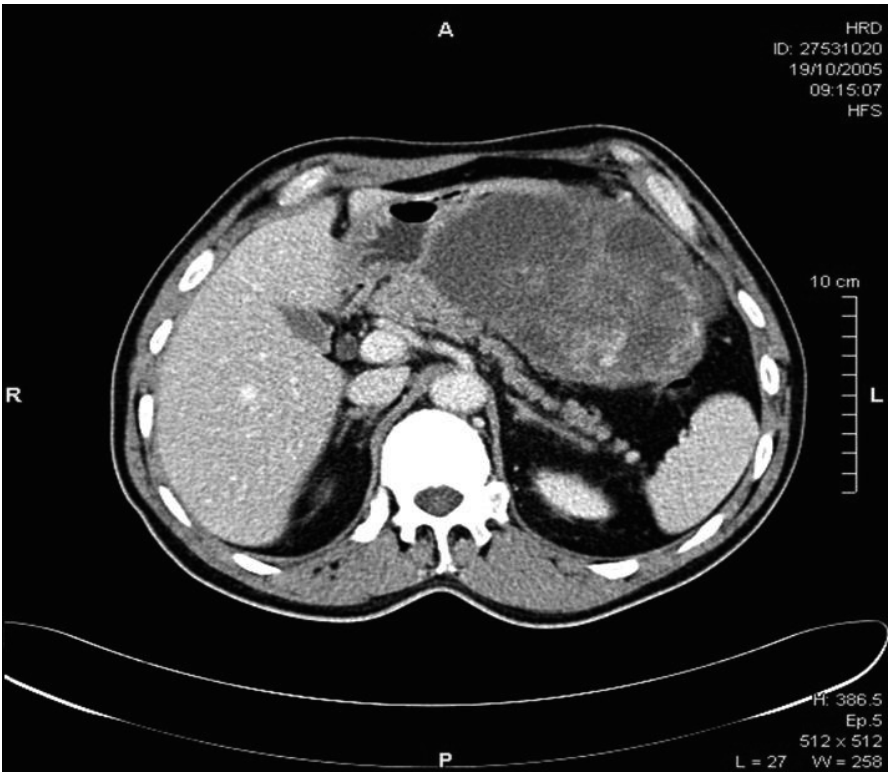


FIG. 2. — Aspect scannographique d'une volumineuse GIST gastrique.

d'immunomarquage KIT, a été un facteur de progrès. Plus la tumeur est de petite taille, plus le geste est délicat. En dessous de 2 cm, la ponction est techniquement très délicate et sa rentabilité plus faible [3].

Il convient d'évaluer l'impact diagnostique et thérapeutique d'une ponction d'une tumeur suspecte de GIST au cas par cas. Elle n'est pas nécessaire en cas de suspicion de GIST si une chirurgie est d'emblée envisagée [1, 2]. Son intérêt en cas de tumeur suspecte de GIST mesurant moins de 2 cm de diamètre semble limité. Dans ces cas, une surveillance ou une résection d'emblée peuvent être discutés au cas par cas [3]. La ponction est recommandée si le choix du traitement repose sur un diagnostic histologique certain, notamment quand un traitement médical de première intention par imatinib est discuté ou une chirurgie mutilante nécessaire [1, 2]. Elle est aussi souhaitable en cas de doute diagnostique avec une lésion ne nécessitant pas de traitement (notamment un pancréas aberrant) ni de surveillance.

CONCLUSION

Les GIST sont des tumeurs rares, mais les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Des GIST gastriques microscopiques, infra-cliniques, généralement non évolutives seraient en réalité fréquentes chez l'adulte. Les GIST sont généralement sporadiques, localisées le plus souvent dans l'estomac ou l'intestin grêle. Le mode de révélation le plus fréquent est un saignement digestif. Pour les GIST de diamètre limité, l'endoscopie, et l'écho-endoscopie quand elle est possible, sont généralement les examens permettant d'évoquer le diagnostic. En cas de GIST volumineuse, le diagnostic est généralement évoqué sur le scanner du fait des particularités radiologiques des GIST. Une cytoponction pour affirmer le diagnostic de GIST est possible, mais doit être discutée au cas par cas en fonction du contexte clinique.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Casali P.G, Blay J.Y. — ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.,* 2010, *21*, 98-102.

[2] Demetri G.D., Von Mehren M., Antonescu C.R. *et al.* — NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.,* 2010, *8,* 1-41.

[3] Landi B., Bouché O., Guimbaud R. *et al* . — Gastrointestinal tumors (GIST) less to 5 cm in size: review of the literature and expert propositions for the clinical management. *Gastroenterol. Clin. Biol.,* 2010, *34*, 120-33.

[4] Agaimy A., Wunsh P.H., Hofstaedter F. *et al.* — Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am. J. Surg. Pathol.,* 2007, *31*, 113-20.

[5] Kawanowa K., Sakumai Y., Sakurai S. *et al.* — High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum. Pathol.,* 2006, *37*, 1527-35.

[6] Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. — Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Patho.,* 2005, *29,* 52-68.

[7] Miettinen M., Makhlouf H., Sobin L.H., Lasota J. — Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.,* 2006, *30*, 477-89.

[8] Landi B., Palazzo L. — The role of endosonography in submucosal tumours. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.,* 2009, *23*, 679-701.

DISCUSSION

M. Claude DREUX

Y aurait-il une possibilité de diagnostic précoce des GIST basé sur la présence de micro saignements occultes par méthode immunologique (idem pour le dépistage des CCR), ou

des modifications moléculaires décrites (métastases oncogènes par exemple) ? Il ne s'agirait pas d'un dépistage de masse mais ciblé lors de reflux gastro-oesophagiens par exemple ?

Cela n'est malheureusement pas possible, car les saignements sont tardifs quand la tumeur ulcère la muqueuse et est déjà volumineuse.

M. Jacques HUREAU

Y a-t-il, du fait de la nature de la tumeur, un risque d'essaimage après biopsie ou ponction-biopsie ?

Il existe effectivement un risque théorique d'essaimage. C'est pour cela que dans les GIST localisées on préfère la ponction sous écho-endoscopie que sous scanner.

M. Jean-Luc de GENNES

Vous avez signalé lors de l'exploration par endo-échographique la découverte fortuite d'une tumeur endocrine. Quelle était sa nature, et la nature de sa sécrétion ?

Il s'agissait d'une tumeur endocrine du dodénum de 2 cm de diamètre, non sécrétante, et qui avait été prise pour une GIST avant que l'on ne dispose de l'histologie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 855-860, séance du 15 mai 2012

COMMUNICATION

Actualisation des indications chirurgicales des tumeurs stromales gastro-intestinales

Mots-clés : Sarcomes. Procédures de chirugie digestive.Tumeurs stromales gastro-intestinales

New surgical approaches to localized and advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Key-words (Index medicus) : Sarcoma. Digestive system surgical procedures. Gastrointestinal stromal tumors

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

Sylvie BONVALOT *, Charles HONORÉ

RÉSUMÉ

La prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales (GISTs) a été complètement modifiée par l'introduction de l'Imatinib qui a transformé l'évolution des formes métastatiques. Les indications et les règles chirurgicales des formes primitives localisées ne sont que peu modifiées, récemment nuancées en fonction de la topographie tumorale. Dans ces présentations localisées, trois études randomisées ont été effectuées évaluant le bénéfice potentiel d'un traitement adjuvant par Imatinib. Deux ont été publiées avec des résultats positifs en faveur du traitement adjuvant des hauts risques : l'étude ACOSOG Z9001, qui montre un bénéfice sur la survie sans progression avec un an d'Imatinib adjuvant, et plus récemment l'étude germano-scandinave (AIO-SSG) qui montre à la fois un bénéfice sur la survie sans progression et sur la survie globale pour les patients qui on reçu trois ans d'Imatinib en adjuvant. À l'opposé de ces formes primitives localisées, les formes cliniques situées aux extrêmes évolutifs de cette pathologie posent des problèmes thérapeutiques nouveaux et croissants sur le plan des indications chirurgicales. D'une part les toutes petites lésions de découverte fortuite, et d'autre part les métastases hépatiques ou péritonéales traitées par les anti-tyrosines kinases de toutes générations.

* Chirurgie, Institut Gustave Roussy, 39, rue Camille Desmoulins — 94805 Villejuif ;
e-mail : bonvalot@igr.fr

Tirés à part : Professeur Sylvie Bonvalot, meme adresse
Article reçu le 18 avril 2012, accepté le 14 mai 2012

SUMMARY

Complete resection without tumor rupture remains the mainstay of treatment for patients with localized, resectable GIST. The surgical indications should take into account the size and location of the tumor, both of which influence the risk of recurrence. More micro-GISTs are being discovered with more frequent investigations, raising the question of a wait-and-see policy for some patients. Imatinib is the standard treatment for patients with locally advanced inoperable and metastatic tumors. Secondary excision of residual disease has been linked to a better prognosis in patients who respond to imatinib, but it is unclear whether this is due to the surgery itself or to a selection bias. The EORTC trial, designed to resolve this issue, was closed because of low accrual.

CHIRURGIE DES GISTS PRIMITIVES LOCALISÉES

La biopsie n'est utile que lorsque l'exérèse d'une petite tumeur n'est pas envisagée (par exemple, en raison de l'âge ou de l'état physiologique) et dans le cas d'une tumeur localement évoluée ou d'emblée métastatique afin de définir un traitement néo-adjuvant [4]. Celle-ci peut être effectuée dans le cadre d'une écho endoscopie ou par voie percutanée. Les avantages et les risques potentiels de la biopsie doivent être pesés lors d'une réunion multidisciplinaire.

La chirurgie des GISTS primitives reste une résection macroscopiquement complète, sans effraction tumorale [4, 5]. Dans la classification récente de Joensuu, les patients qui ont eu une rupture tumorale sont malheureusement de même pronostic que les patients métastatiques [6]. La chirurgie coelioscopique ne doit être proposée que pour les tumeurs intra murales, lorsque la séreuse est indemne et que la résection peut être effectuée avec des marges saines sans risque d'effraction par un opérateur entraîné [7]. Le curage lymphatique n'est pas réalisé de manière systématique [4] car les GISTs sont peu lymphophiles : le taux d'envahissement ganglionnaire est habituellement inférieur à 10 % et le risque de récidive ganglionnaire inférieur à 5 %. Les berges d'exérèse doivent être indemnes d'infiltration tumorale [8], mais il n'existe pas de consensus sur la distance de sécurité nécessaire entre le bord de la tumeur et la tranche de section chirurgicale. Dans une étude rétrospective, la médiane de survie sans récidive locale était de l'ordre de cinq ans chez les patients ayant bénéficié d'une résection segmentaire, versus un an chez ceux qui avaient eu une simple énucléation [8]. Ceci est certainement à pondérer en fonction de la taille et de la topographie de la tumeur qui conditionnent toutes deux le risque d'agressivité de la tumeur. En effet, la classification du risque de malignité des GISTs établie initialement par Fletcher [9)] qui était utilisée dans l'inclusion des patients dans les essais d'adjuvant, ne tient compte que de la taille tumorale et du nombre de mitoses. Or les études de Mittienen [10] soulignent l'importance de la localisation, en opposant les GISTs gastriques (de meilleur pronostique) et les GISTs non gastriques (intestin grêle et rectum). Les indications du choix de la technique devront donc intégrer la taille tumorale mais également la topographie. Les GISTs du

rectum sont essentiellement de haut risque [11] et les techniques d'exérèse locales exposent clairement à un risque de récidive accru par rapport aux résections antérieures du rectum [12]. A l'opposé, pour les lésions gastriques, une résection atypique (" wedge resection ") peut être effectuée (par exemple dans le cas d'une lésion sous cardiale) ou une résection segmentaire (par exemple pour une lésion antrale). Comme les « petites » lésions gastriques et œsophagiennes ont une très bonne survie globale, on peut discuter des méthodes d'exérèse moins invasives. Il faut néanmoins avoir informé le patient des avantages et des inconvénients potentiels d'une résection localisée, et assurer un suivi régulier [13].

Avec le développement des techniques d'imagerie et d'écho-endoscopie, de plus en plus de « petites » GISTs sont découvertes fortuitement. On bute sur la définition de « petit » en fonction des localisations, et il n'y a pas de consensus sur la conduite à tenir ni de niveau de preuve dépassant l'accord « d'experts »…. Une étude réalisée sur cent pièces de gastrectomie effectuées pour des adénocarcinomes gastriques montre qu'il existe 50 GISTs microscopiques sur 35/100 estomacs, tous positifs pour KIT et/ou CD34 et desmine négatifs [14]. Ceci suggère que seuls certains grossissent et deviennent malins. Une autre étude réalisée sur des autopsies systématiques pratiquées chez des patients âgés de plus de cinquante ans, a retrouvé sur 35 % des pièces gastriques des micro-GISTs dont 8 % présentaient des mutations de l'exon 11 [15]. Avec le développement des techniques de diagnostic, ces petites lésions vont être détectées de plus en plus fréquemment, ce qui soulève la question de leur méthode d'exérèse voire de leur surveillance pour certains, en particulier sur les localisations de bon pronostic.

Lorsque la lésion est résécable, un traitement néo-adjuvant par Imatinib n'est pas indiqué [4], par contre, l'Imatinib peut être indiqué après concertation pluridisciplinaire quand on estime qu'il peut modifier le geste opératoire en simplifiant la chirurgie ou en permettant une résection moins mutilante (préservation sphinctérienne pour le rectum par exemple). Ceci nécessite un suivi attentif afin de dépister précocement les 10 % de GIST d'emblée résistants à l'Imatinib.

CHIRURGIES DES GISTS MÉTASTATIQUES POST IMATINIB

Plusieurs études rétrospectives ont évalué la survie sans progression des patients ayant bénéficié d'une chirurgie secondaire après un traitement par Imatinib [16-19]. Les médianes de survie sans progression à dater de l'institution de l'Imatinib ou à dater de la chirurgie, oscillent entre quinze et trente mois. Or la médiane de survie sans progression des patients porteurs d'un GIST en récidive et/ou métastatique et traités par Imatinib est de l'ordre de vingt-quatre mois [20]. Ceci suggère que l'acte chirurgical sur les reliquats métastatiques macroscopiques ne modifie pas clairement la survie sans progression, ceci d'autant que l'Imatinib doit être poursuivi en post opératoire [21]. Le bénéfice de la chirurgie ne concerne peut être que certains sous groupes à définir. C'est la raison pour laquelle l'EORTC a débuté une étude

randomisée sur la population des patients métastatiques traités par Imatinib. Seuls les patients répondeurs ou en maladie stable étaient inclus, car il a été montré que la chirurgie était peu utile en cas de progression diffuse de la maladie [19]. Le bras contrôle de l'étude était la poursuite de l'Imatinib, le bras en investigation était une chirurgie maximale associée à la poursuite de l'Imatinib. Malheureusement, cette étude a été stoppée en 2011 en raison du faible nombre d'inclusions, en raison principalement de sa faible acceptabilité par les patients et du fait que de nombreux TKI de deuxième génération devenaient disponibles.

Récemment, l'étude de phase 2 du RTOG 0132 [22], a évalué l'impact de l'Imatinib administré en néo adjuvant pendant deux mois à la dose de 600 mg puis en adjuvant pendant deux ans. Si la qualité de la chirurgie a impacté la survie des patients présentant des tumeurs primitives, la qualité de la chirurgie n'a pas impacté la survie des patients métastatiques, en particulier qu'ils soient ou non opérés. Bien sûr, les groupes sont de petite taille, mais ces résultats montrent encore que le bénéfice de la chirurgie des patients métastatiques sous Imatinib n'est pas démontré.

CONCLUSION

Le traitement chirurgical d'une tumeur stromale gastro-intestinale localisée doit être macroscopiquement complet, sans effraction tumorale et avec des marges saines tout en privilégiant une exérèse fonctionnelle. Avec le développement des méthodes investigationnelles et la connaissance de cette pathologie, de plus en plus de micro GISTs sont découvertes faisant discuter des prises en charge moins agressives, en particulier sur les topographies de meilleur pronostic. Le bénéfice potentiel de la chirurgie des GISTs métastatiques traitées par Imatinib n'est pas démontré et les indications opératoires doivent être discutées au cas par cas en réunion multidisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Demetri G.D., Von Mehren M., Blanke C.D. *et al.* — Efficacy and safety of Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.*, 2002, *347(7),* 472-80.

[2] Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R. *et al.* — American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant Imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet,* 2009 Mar. 28, *373* (9669), 1097-104.

[3] Joensuu H., Eriksson M., Sundby Hall K. *et al.* — One vs three years of adjuvant Imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA,* 2012 Mar. 28, *307* (12), 1265-72.

[4] Blay J.Y., Bonvalot S., Casali P. *et al.* — Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann. Oncol.,* 2005 Apr., *16* (4), 566-78.

[5] De Matteo R.P., Lewis J.J., Leug D. *et al.* — Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg.,* 2000, *231* (1), 51-8.

[6] Joensuu H., Vehtari A., Riihimäki J. *et al.* — Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.,* 2012 Mar., *13* (3), 265-74.

[7] Novistsky Y.W., Kercher K.W., Sing R.F., Heniford B.T. — Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors *Ann. Surg*., 2006, Jun, *243* (6), 738-45.

[8] Aparicio T., Boige V., Sabourin J.C. *et al.* — Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur. J. Surg. Oncol*., 2004 Dec. *30* (10), 1098-103.

[9] Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C. *et al.* — Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum. Pathol*., 2002 May, *33* (5), 459-65.

[10] Miettinen M., El-Rifai W., Sobin L., Lasota J. — Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum. Pathol*., 2002, *33* (5), 478-83.

[11] Hassan I., You Y.N., Dozois E.J., Shayyan R., Smyrk T.C., Okuno S.H., Donohue J.H. — Clinical, pathologic, and immunohistochemical characteristics of gastrointestinal stromal tumors of the colon and rectum: implications for surgical management and adjuvant therapies. *Dis. Colon Rectum*. 2006 May, *49* (5), 609-15.

[12] Cangchien C.R., Wu M.C., Tasi W.S., Tang R., Chiang J.M., Chen J.S., Huang S.F., Wang J.Y., Yeh C.Y. — Evaluation of prognosis for malignant rectal gastrointestinal stromal tumor by clinical parameters and immunohistochemical staining. *Dis. Colon Rectum*. 2004 Nov., *47* (11), 1922-9.

[13] Le Cesne A., Landi B., Bonvalot S., Monges G., Ray-Coquard I., Duffaud F., Bui Nguyen B., Bugat R., Chayvialle J.A., Rougier P., Bouché O., Bonichon F., Lassau N., Vanel D., Nordlinger B., Stoeckle E., Meeus P., Coindre J.M., Scoazec J.Y., Emile J.F., Ranchère D., Blay J.Y. — Recommendations for the management of gastro-intestinal stromal tumors. *Ann. Pathol*., 2006 Jun, *26* (3), 231-4.

[14] Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S., Hishima T., Iwasaki Y., Saito K., Hosoya Y., Nakajima T., Funata N. — High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum. Pathol*., 2006 Dec., *37* (12),1527-35.

[15] Agaimy A., Wunsch P.H., Hofstaedter F., Blaszyk H., Rummele P., Gaumann A., Dietmaier W., Hartmann A. — Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am. J. Surg. Pathol*., 2007, Jan., *31* (1), 113-20.

[16] Bonvalot S., Eldweny H., Pechoux C.L., Vanel D., Terrier P., Cavacanti A., Robert C., Lassau N., Cesne A.L. — Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the Imatinib era. *Ann. Surg. Oncol.,* 2006 Dec., *13* (12), 1596-603.

[17] Gronchi A., Fiore M., Miselli F., Lagonigro M.S., Coco P., Messina A., Pilotti S., Casali P.G. — Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with Imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann. Surg*., 2007 Mar, *245* (3), 341-6.

[18] Andtbacka R.H., Ng C.S., Scaife C.L., Cormier J.N., Hunt K.K., Pisters P.W., Pollock R.E., Benjamin R.S., Burgess M.A., Chen L.L., Trent J., Patel S.R., Raymond K., Feig B.W. — Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with Imatinib. *Ann. Surg. Oncol*., 2007 Jan, *14* (1), 14-24.

[19] Raut C.P., Posner M., Desai J. *et al.* — Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J. Clin. Oncol.*, 2006 May 20, *24* (15), 2325-31.

[20] Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J. *et al.* — Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose Imatinib: randomised trial. Lancet, 2004, Sep 25-Oct 1, *364* (9440), 1127-34.

[21] Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B.N. *et al.* — French Sarcoma Group. Discontinuation of Imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2010 Oct. 11, *(10),* 942-9.

[22] Wang D., Zhang Q., Blanke C.D. *et al.* — Phase II Trial of Neoadjuvant/adjuvant Imatinib Mesylate for Advanced Primary and Metastatic/recurrent Operable Gastrointestinal Stromal Tumors: Long-term Follow-up Results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann. Surg. Oncol.*, 2012 Apr., *19* (4), 1074-80.

DISCUSSION

M. Jacques ROUËSSÉ

La prise en charge initiale des GISTs dans des centres non référents pose-t-elle les mêmes questions que celles des sarcomes des organes pleins ?

Dans la majorité des cas, la chirurgie des GISTs fait appel à des techniques d'exérèse qui sont bien maîtrisées par les chirurgiens viscéraux, car il s'agit de résections partielles ou complètes d'organes selon les mêmes modalités que les carcinomes. Il est néanmoins nécessaire de bien connaître les indications, de façon à proposer une extension adaptée du geste chirurgical. En revanche, la chirurgie des GISTs localement évoluées nécessite plus d'habitude en raison du risque de rupture per opératoire, a fortiori après un traitement néo-adjuvant qui réduit mais fragilise la tumeur. Une rupture tumorale expose au même pronostic que la présence des métastases. La réalisation technique de cette chirurgie est donc globalement plus simple que celle des sarcomes rétro-péritonéaux (espaces pleins) qui associe des résections multi organes pour des questions de marges et nécessite une grande habitude afin d'éviter toute effraction tumorale et/ou reliquat tumoral, malheureusement très fréquemment observés.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 861-884, séance du 15 mai 2012

COMMUNICATION

Le traitement médical des GIST : du palliatif au curatif

Mots-clés : Tumeurs stromales gastro-intestinales

Medical therapy of GIST ; from palliative to curative treatment

Key-words (Index medicus) : Gastrointestinal stromal tumors

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

Axel Le CESNE *, Jean-Yves BLAY

RÉSUMÉ

Depuis la découverte de l'efficacité remarquable de l'Imatinib dans les GIST métastatiques à la fin du dernier millénaire, des dizaines d'études ont fait avancer nos connaissances sur la prise en charge de cette pathologie. Grâce à cet inhibiteur de tyrosine kinases, des progrès considérables ont été accomplis en une douzaine d'années, que ce soit dans la définition et la classification de ces tumeurs, dans la compréhension de leurs mécanismes moléculaires et dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cette néoplasie rare. Le traitement des GIST constitue désormais en 2012 un modèle de thérapie ciblée en Oncologie. Plus de 90 % des patients traités par Imatinib en situation de rechute bénéficient de cette thérapie ciblée en première ligne de traitement et leur médiane de survie est de 60 mois (18 mois avant l'ère de l'Imatinib). Cette révolution thérapeutique a transformé le devenir des patients métastatiques. Elle a conduit à reconsidérer les attitudes médicales et chirurgicales et la durée de la prise en charge de ces patients qui pour la majorité d'entre eux vivent normalement avec une maladie résiduelle dormante. L'Imatinib ne doit pas être interrompu et poursuivi jusqu'à progression ou intolérance. Les premières études publiées en situation adjuvante montrent que l'administration de l'Imatinib pendant un an après l'exérèse des GIST localisées réduit de 70 % le taux de récidive chez les patients présentant un risque significatif de rechute. Administré pendant trois années consécutives l'Imatinib a même un impact significatif sur la survie des patients traités. Malgré ces résultats, la durée optimale de l'Imatinib en situation adjuvante reste encore à définir puisque les patients rechutant après l'arrêt de ce dernier gardent une sensibilité remarquable de l'Imatinib lors de

* Oncologie, Institut Gustave Roussy — 94805 Villejuif ; e-mail : Axel.lecesne@igr.fr

Tirés à part : Professeur Axel Le Cesne, même adresse
Article reçu le 20 avril 2012, accepté le 14 mai 2012

sa réintroduction. A coté de l'Imatinib et du sunitinib qui a également démontré son efficacité en situation métastatique, plusieurs autres inhibiteurs de tyrosine kinases sont en cours de développement. Le couplage de ces derniers avec le profil moléculaire des différents GIST sont des pistes prometteuses pour l'avenir. Les avancées successives observées dans les GIST ont ouvert des perspectives considérables dans d'autres pathologies tumorales.

SUMMARY

Since the discovery of the remarkable efficacy of Imatinib in metastatic GIST at the end of the last century, dozens of studies have further advanced the management of this disease. Considerable progress has been made in the last dozen years thanks to this tyrosine kinase inhibitor, not only in terms of the definition and classification of these tumors, but also in our knowledge of their molecular mechanisms and in the therapeutic management of patients with this rare disease. Treatment of GIST now serves as a model — or even the model — for targeted therapy in oncology. Over 90 % of relapsing patients benefit from first-line Imatinib therapy, with a median survival time of 60 months compared to only 18 months before the Imatinib era. This revolution has transformed the outlook of patients with metastatic disease. It has also led to a review of medical and surgical attitudes and prolonged the management of these patients, most of whom will live normally with dormant residual disease. Imatinib should not be interrupted but continued until the tumor progresses or intolerable adverse effects occur. Early studies showed that adjuvant Imatinib therapy given for one year after resection of localized GIST reduced the recurrence rate by 70 % in patients with a significant risk of relapse. Administered for three consecutive years, Imatinib even had a significant impact on survival. Despite these results, the optimal duration of Imatinib therapy in the adjuvant setting remains to be defined, as patients who relapse after Imatinib discontinuation remain remarkably sensitive to the same drug. In addition to Imatinib (and sunitinib, that has also proven effective in metastatic disease), several other tyrosine kinase inhibitors are in the pipeline. Coupling of these drugs with the GIST molecular profile opens up promising perspectives for the future. Successive advances in GIST therapy have created significant opportunities for the treatment of other tumors.

INTRODUCTION

GIST et Imatinib : 2001, Odyssée de l'Oncologie. Le voyage fascinant de l'exploration scientifique du microcosme de la carcinogenèse jusqu'à l'application thérapeutique chez l'homme ne trouve pas de meilleur support qu'en la découverte quasi simultanée d'une anomalie moléculaire spécifique et causale d'une tumeur maligne (GIST) et le médicament spécifique de cette anomalie moléculaire (Imatinib). Cette découverte a ouvert des perspectives considérables dans le domaine de l'oncologie médicale.

L'Imatinib (Glivec®, initialement appelé STI571, Novartis Pharma, Suisse) est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases c-abl, bcr-abl, c-kit et PDGFR interagissant avec la protéine au niveau du site de fixation de l'ATP. Synthétisé en 1992, le STI-571 a acquis ses lettres de noblesses dans la leucémie myéloide chronique (LMC) caractérisée par une translocation spécifique dont le gène de fusion bcr-abl produit une protéine à activité tyrosine kinase responsable de cette leucémie. L'activité

remarquable de l'Imatinib dans la LMC (obtention de l'AMM en février 2002 en France dans cette indication) a rapidement fait envisager son utilisation dans d'autres tumeurs présentant une protéine à activité tyrosine kinase anormalement exprimée.

L'Imatinib a été proposée la première fois à une patiente finlandaise présentant une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) c-kit + en Mars 2000 sur une idée de George Demetri du Dana Farber Hospital de Boston, basée conjointement sur la découverte de la protéine c-kit à la surface des GIST [1] et l'efficacité *in vitro* du Glivec sur la protéine kit. Depuis ce cas qui a fait l'objet d'une publication dans le *New England Journal of Medecine* en 2002 [2], les phases I, II et III se sont terminées très vite [3-5], et ce produit a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Europe en Juin 2002 dans les GIST localement avancés inopérables et/ou métastatiques. Il s'agit du produit en Oncologie ayant obtenu le plus rapidement son enregistrement après l'inclusion du premier patient dans une étude (deux années). Le tableau ci-dessous récapitule les étapes clefs du développement de l'Imatinib dans la leucémie myéloïde chronique et dans les GIST.

Douze ans après le traitement du premier patient par Imatinib, l'engouement autour des GIST et du concept des thérapeutiques ciblées dans cette pathologie est toujours aussi exceptionnel. Quels ont été les enseignements de cette innovation thérapeutique durant cette dernière décennie ?

En situation de GIST avancé (en rechute, métastatique ou localement avancé non opérable) :

— Plus de 90 % des patients traités par Imatinib « répondent » au traitement (moins de 5 % avec la chimiothérapie conventionnelle avant l'ère de l'Imatinib) mais l'évaluation de la réponse tumorale selon les critères RECIST avec une imagerie conventionnelle (Scanner/IRM) n'est pas optimale, les patients ayant une stabilisation tumorale volumétrique sous Imatinib (40 à 50 % des cas) ont le même devenir que les patients atteignant les critères de réponses objectives (40 à 50 % des cas) [6]. Les techniques d'imagerie fonctionnelle comme le PET-scan ou l'échographie avec logiciel de perfusion semblent être les meilleurs examens radiologiques pour évaluer précocement l'efficacité des anti-tyrosines kinases dans leur ensemble. Celui-ci montre une diminution de plus de 50 % des hyperfixations des masses tumorales chez 90 % des patients dans les deux premiers mois de traitement, alors que le volume tumoral peut rester inchangé ou en diminution modérée et progressive au cours du temps avec les techniques d'imagerie conventionnelle [7]. Cependant, dans la mesure où cette réponse fonctionnelle est couplée à une amélioration subjective rapide de ces mêmes patients (bien être, disparition des symptômes, normalisation du bilan biologique hépatique, reprise de l'appétit, prise de poids....) l'utilisation de ces examens n'est que peu utilisée en routine pour évaluer la réponse tumorale. A l'inverse, ces derniers peuvent, par contre, détecter précocement les patients présentant une

Imatinib : un développement sans précédent

1987 Identification de la protéine BCR-ABL dont l'activité tyrosine kinase dérégulée entraîne la prolifération incontrôlée des globules blancs.

1990 Des chercheurs de Novartis identifient plusieurs composés dotés d'une activité potentielle contre la protéine BCR-ABL.

1992 Glivec®, premier traitement ciblé de la LMC, est synthétisé

1998 Début d'un essai clinique de Phase I chez les patients atteints de LMC résistants à l'interféron

1998 Découverte de la protéine KIT, facteur clé des GIST par Hirota

2000 Étude de Phase III comparant Glivec® à un traitement standard par Interféron alpha+ Ara-C initiée chez les patients atteints de LMC en phase chronique.

2000 Deux études de phase III comparent 400 mg et 800 mg/j dans les GIST avancés

2001 Première AMM de Glivec® en Europe dans le traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.

2002 Première extension d'indication pour le traitement des patients adultes atteints de GIST malignes Kit (CD117) positives non résécables et/ou métastatiques.

2002 Deuxième extension d'indication pour Glivec® dans le traitement des patients atteints de LMC chromosome Philadephie positive nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.

2003 L'Imatinib reçoit le prix Galien national et international de l'innovation thérapeutique

2006 Quatre nouvelles extensions d'indication pour le traitement :
- Leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.
- Syndromes myélodysplasiques /myéloprolifératifs
- Syndrome hyperéosinophilique à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR.
- Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable

2009 Indication de l'Imatinib en Europe pour le traitement post-opératoire adjuvant des GIST chez les patients présentant un risque significatif de rechute (durée minimale de 1 an)

2012 Extension d'indication de l'Imatinib en Europe pour le traitement post-opératoire adjuvant des GIST chez les patients présentant un risque significatif de rechute (durée minimale de 3 ans)

résistance primitive ou secondaire à l'Imatinib, afin de ne pas poursuivre inutilement un produit coûteux chez ces patients.

— Il n'existe pas d'effet-dose à partir d'une dose seuil quotidienne de 400 mg, les résultats observés à 600 mg et à 800 mg en terme d'efficacité étant similaires mais nettement plus toxiques pour les fortes doses [3-5]. En outre, la cinétique de réponse est similaire quelle que soit la dose utilisée. Le seul cas de figure où il a été démontré une supériorité des fortes doses concerne les patients ayant un GIST

muté sur l'exon 9 traités d'emblée par 800 mg/jour. Leur survie sans progression est significativement supérieure à celle observée chez les patients ne recevant que 400 mg de d'Imatinib par jour (dix-neuf mois contre six mois respectivement). Aucune différence dans tous les autres GIST.

— Les patients développent des résistances secondaires sous Imatinib (re-progression après une réponse initiale). La médiane de survie sans progression est de vingt à vingt-quatre mois dans l'ensemble des séries rapportées. Le statut mutationnel du GIST (KIT/PDGFR) influence la survie sans progression des patients, significativement plus longue chez les patients présentant une mutation de l'exon 11, plus courte dans tous les autres cas. L'acquisition de nouvelles mutations de KIT sous Imatinib représente le mécanisme de résistance le plus fréquemment rencontré [8-10].

— L'Imatinib a révolutionné le pronostic des GIST localement avancés inopérables et/ou métastatiques: la survie médiane est passée de dix-huit mois avant l'ère de l'Imatinib à plus de cinq ans après. Trente cinq pour cent des patients sont en vie à neuf ans. Il s'agit de la plus grande avancée thérapeutique dans les tumeurs solides avancées inopérables depuis plus de vingt ans et depuis l'avènement du cisplatine dans les tumeurs germinales. Le rôle de l'Imatinib en première ligne de traitement est indiscutable et non discutée [3-5].

— La survie des patients dépend de la nature des mutations de KIT : quarante-trois mois pour les patients ayant un GIST wild-type (pas de mutation retrouvée ou jusqu'à ce jour identifiée), trente mois pour les patients ayant un GIST muté sur l'exon 9 et une médiane de survie de cinquante-huit mois pour les patients ayant un GIST muté sur l'exon 11 (qui représente plus de deux tiers des patients) [4, 9]. La cinétique de la réponse n'a aucune influence sur la survie, les patients développant une réponse partielle pour la première fois à deux, quatre, six ou neuf mois ayant exactement la même survie [3].

— Quelles sont les caractéristiques phénotypiques et génotypiques des longs répondeurs/survivants ? Il s'agit en majorité de femmes, en bon état général, avec un petit volume tumoral et un taux normal d'hémoglobine à l'inclusion. La majorité d'entres eux sont porteurs d'une altération génétique sur l'exon 11 de KIT (87 % des patients) dont 20 % présentant une délétion au niveau des codons 557 et 558. Le volume tumoral initial conditionne le devenir des patients sous Imatinib : la survie sans progression passe de 29 % à neuf ans lorsque le volume tumoral est inférieur à 39 mm^2 à 3 % lorsque ce dernier est supérieur à 262 mm^2. L'incidence des résistances secondaires augmentent avec l'importance de la masse tumorale [11, 12].

— L'Imatinib ne doit pas être interrompu chez les patients répondeurs. La durée optimale de l'Imatinib chez des patients présentant un GIST avancé et la question d'une éventuelle guérison des patients sous Imatinib seule a été posée par l'étude française BFR14. Cinquante-huit patients répondeurs à l'Imatinib ont été randomisés après un an de traitement par Imatinib (arrêt versus poursuite). La quasi-totalité (91 %) des patients ayant été randomisés dans le bras

arrêt ont ré-évolué dans un délai médian de sept mois. La reprise de l'Imatinib permet d'obtenir un nouveau contrôle de la maladie dans 86 % des cas, aboutissant à une survie globale à trois ans similaire dans les deux bras thérapeutiques [13]. Cette même question a été posée, non plus après un an de traitement mais après trois ans d'Imatinib. Cinquante patients répondeurs ont été randomisés une nouvelle fois, entre arrêt du traitement et poursuite. La survie sans progression à un an de la randomisation est de 20 % dans le bras arrêt contre 92 % dans le bras poursuite (p=0,0013). Quatre-vingt pour cent des patients inclus dans le bras interruption ont rechuté, avec une médiane de progression similaire de sept mois, y compris dans le petit groupe des patients étant considérés en rémission complète (un tiers des patients randomisés). La reprise de l'Imatinib chez ces patients permet une nouvelle fois un contrôle de la maladie dans tous les cas même si la qualité de la réponse lors de la reprise de l'Imatinib ne semble pas similaire en tout point à celle obtenue avant l'arrêt de ce dernier [14]. Enfin cette même question a été posée après cinq ans d'Imatinib: 50 % des patients randomisés dans le bras arrêt après cinq ans de traitement ont re-progressé (médiane de progression de douze mois) alors qu'aucun des patients n'a développé de résistances secondaires) à ce jour dans le bras poursuite. Les courbes de progression tumorale dès l'arrêt de l'Imatinib, et ce pour les trois randomisations testées dans le temps (1, 3 et 5 ans d'Imatinib), sont identiques, malgré la sélection naturelle des patients longs répondeurs [15].

— L'incidence des résistances secondaires décroît avec la durée d'administration de l'Imatinib. Si la survie sans progression est en médiane de vingt-quatre mois lorsque l'on instaure un traitement par Imatinib à la dose de 400 mg/j, les probabilités d'échappement sous traitement diminuent avec la durée de son administration et un plateau est obtenu après cinq ou six ans de traitement. Si le terme de guérison est difficilement prononçable chez des patients métastatiques puisque la maladie réapparaît peu ou prou de temps après l'arrêt de l'Imatinib, le terme de rémission complète prolongée voire définitive peut être envisagé chez des patients n'arrêtant jamais le traitement et qui le prennent pendant une durée minimale de cinq ans. L'impact de l'exérèse des lésions résiduelles sous Imatinib n'est pas encore clairement démontré mais cette approche peut être discutée au cas par cas chez des patients sélectionnés dans les réunions pluridisciplinaires [16]. Les résultats observés en situation de GIST avancé peuvent ils être transposés aux situations adjuvantes dans les GIST notamment à haut risque de récidive où la durée optimale demeure inconnue ?

— La toxicité de l'Imatinib n'a rien à voir avec celle d'une chimiothérapie. Les toxicités de grades 3/4 ne concernent que 5 % environ des patients. Les principaux effets secondaires souvent non limitant sont les suivants : œdème périorbitaire matinal, épigastralgies, un rash cutané transitoire, une accélération du transit avec épisodes diarrhéiques, crampes musculaires ou myalgies, une asthénie parfois prononcée vraisemblablement en rapport avec une anémie quasi constante d'étiologie multifactorielle. Ces toxicités sont le plus souvent transi-

toires, peu intenses, s'atténuent dans le temps et ne nécessitent pas nécessairement d'interruption du traitement (arrêt chez environ 5 % des patients présentant ces mêmes toxicités mais de façon plus prononcées) [3-5].

— Y a-t-il une place pour tester en première ligne de traitement en situation tumorale avancé des inhibiteurs de tyrosines kinases autres que l'Imatinib ? Compte-tenu de son efficacité remarquable, il est en effet théoriquement possible de tester en « fenêtre thérapeutique » d'autres produits ayant une activité contre KIT. Une imagerie fonctionnelle avec évaluation précoce de la réponse est requise pour de telles approches pour ne pas poursuivre un traitement inefficace chez des patients ayant désormais une espérance de survie de plus de cinq ans avec l'Imatinib. Des études de phase II/III sont actuellement menées avec le dasatinib (Sprycel®, BMS) ou le masitinib (AB1010, ABscience) [17]. Ce dernier donne des résultats similaires à l'Imatinib sur une petite étude de phase II et s'y compare actuellement dans une étude de phase III internationale. Enfin l'étude de phase III randomisée comparant le Nilotinib (800 mg/j) à l'Imatinib (400 mg) en première ligne de traitement à été arrêtée pour futilité, la probabilité de démontrer un avantage du Nilotinib par rapport à l'Imatinib étant nulle.

En situation adjuvante

La pierre angulaire du traitement des GIST localisés demeure la chirurgie. Le diagnostic de ces tumeurs rares est souvent porté sur l'analyse de la pièce opératoire après une exérèse de ces masses développées dans les couches profondes du tractus digestif. Il était devenu inévitable d'évaluer l'impact de l'Imatinib en situation adjuvante compte-tenu de son efficacité en situation avancé et du nombre élevé de rechute chez les patients ayant un risque élevé de récidive, et ce, malgré une chirurgie optimale initiale. Qu'a-t'on apprit des études ayant posé cette question ?

— En avril 2007, un communiqué de presse du NCI a rapporté les premiers résultats de l'étude ACOSOG Z9001 qui comparaît le devenir des patients ayant reçu un an d'Imatinib (400 mg par jour) par rapport à ceux qui recevait un an d'un placébo, après l'exérèse d'un GIST de plus de 3 cm. La survie sans récidive à un an des patients est de 97 % dans le bras Imatinib contre 84 % dans le bras placébo ($p < 0.001$). Il n'existait pas de différence sur la survie globale entre les deux bras thérapeutiques au moment de l'analyse. Le bénéfice de l'Imatinib administré un an en situation adjuvante est indiscutable avec une diminution du risque de rechute à un an de 89 %. Une extension de l'enregistrement de l'Imatinib a été obtenue dans cette indication en Europe en avril 2009 pour les patients ayant un GIST à risque significatif de rechute (GIST à haut risque et risque intermédiaire de rechute selon la classification histo-pronostique de l'AFIP (Miettinen *et al,* 2006). Le libellé de cette extension d'AMM stipule que la durée optimale de l'Imatinib en situation adjuvante demeure inconnue même si les résultats n'ont été rapportés que sur cette seule étude. L'incidence élevée des rechutes surtout dans les GIST à haut risque de récidive fait penser qu'une année d'Imatinib n'est pas suffisante pour éradiquer la maladie résiduelle [18].

— L'étude coordonnée par l'EORTC (plus de 900 patients inclus) compare deux ans d'Imatinib à une simple surveillance après l'exérèse d'un GIST localisé de risque intermédiaire ou de haut risque de rechute. Le critère de jugement principal était initialement la survie globale. Compte-tenu des résultats de l'étude précédente, l'objectif principal a été modifié pour devenir le temps jusqu'à la progression sous Imatinib. Le traitement standard étant la réintroduction de l'Imatinib en situation de rechute, est ce que l'administration antérieure d'Imatinib (en situation adjuvante) modifie l'incidence de la résistance secondaire dans le temps ? Les résultats ne seront pas connus avant 2013 ou 2014.

— L'étude germano-scandinave (AIO-SSG) compare un an à trois ans d'Imatinib après l'exérèse d'un GIST à haut risque de rechute. Les résultats rapportés en 2011 viennent modifier un standard thérapeutique. En avance sur son temps, cette étude bâtie en 2003 avait déjà anticipé la question de l'intérêt de l'Imatinib en situation adjuvante dans les GIST à haut risque de rechute puisqu'il n'y avait aucun bras placébo ou surveillance sans traitement comme bras thérapeutique standard. Les résultats se passent de commentaires : la survie sans progression à trois ans est de 60,1 % pour le bras court (un an d'Imatinib) contre 86,6 % pour le bras long (trois ans d'Imatinib). Bénéfice similaire à cinq ans (47,9 % vs 65,6 %). La différence est hautement significative pour le bras long ($p<0,0001$). Tous les sous-groupes de patients bénéficient de cet avantage en PFS qui se traduit également par un avantage sur la survie globale : non significativement différente à trois ans, elle devient significative à cinq ans avec une survie de 92 % pour les patients inclus dans le bras trois ans, contre 81,7 % pour le bras un an ($p = 0,019$). Quatorze décès liés au GIST sont observés dans le bras trois ans contre sept dans le bras un an. Cette étude vient modifier un standard thérapeutique car il est désormais acquis que les GIST à haut risque de rechute doivent recevoir un traitement adjuvant par Imatinib, 400 mg/j, pendant une durée minimale de trois ans [19]. Une nouvelle extension de l'enregistrement de l'Imatinib a été obtenue dans cette indication en Europe en février 2012 pour les patients ayant un GIST à risque significatif de rechute.

— Sur quelle classification histo-pronostique se base-t-on pour définir ces patients à risque significatif de rechute ? Sur celle de Miettinen de 2006 incluant le site tumoral initial, la taille de la tumeur et l'index mitotique [20]. La dernière classification (Joensuu) incorpore en outre la notion de rupture tumorale (avant ou pendant l'acte opératoire) [21]. Ces patients doivent désormais être considérés comme des patients métastatiques d'emblée et recevoir de l'Imatinib jusqu'à progression tumorale, intolérance ou refus du patient. Les GIST à haut risque de rechute représentent environ un tiers des patients et le risque de rechute oscille entre 30 % et 90 % à cinq ans. Les GIST à risque intermédiaire de rechute ont un risque estimé entre 10 à 30 % à cinq ans. Quelle que soit la classification utilisée, lorsque l'on décide d'un traitement adjuvant dans ces GIST à risque significatif de rechute, celui-ci doit désormais s'administrer sur une période de trois ans.

— Vers un traitement plus prolongé (à vie ?) dans les GIST à haut risque de rechute ? Lorsque l'on analyse attentivement les courbes de survie sans récidive dans l'étude ACOSOG Z9001 (pour les tumeurs de plus de 10 cm), et dans les bras un an et trois ans de l'étude germano-scandinave (AIO-SSG), les pentes de ces courbes sont toutes parallèles les unes par rapport aux autres, uniquement déplacées dans le temps d'un intervalle lié à la durée de la prise de l'Imatinib plus six mois environ (le temps de développer une progression RECIST sur une imagerie conventionnelle) : ces constatations sous-tendent que l'Imatinib ne permet que de retarder la rechute mais ne la prévient pas [18, 19]. Toutes les courbes en tendance à ce recroiser dans le temps pour former une ébauche de plateau aux alentours des 50 % de rechute, comme si la chirurgie seule permettait de guérir 50 % de ces patients à haut risque. Une des objectifs futurs dans les années à venir sera indiscutablement de déterminer quels sont ces patients qui pourraient ne pas avoir besoin d'un traitement adjuvant dont la durée optimale n'est pas encore définie. Une meilleure caractérisation phénotypique/génotypique de ces patients (voir plus loin) nous aidera certainement dans le futur à mieux définir les sous-groupes de patients devant bénéficier d'un traitement adjuvant, et ce certainement pour une durée largement supérieure à trois ans, car si un patient doit rechuter, il rechutera, quelle que soit à priori la durée de l'Imatinib. Rappelons que les patients randomisés dans le bras continu, après cinq ans d'Imatinib, de l'étude BFR14 (voire chapitre précédent), ne développent plus de résistance secondaire. Une durée minimale de cinq ans permettrait ainsi de sélectionner une population en situation adjuvante excessivement favorable. L'étude de phase II Persist (cinq ans d'Imatinib en situation adjuvante) est actuellement en cous d'inclusion outre-atlantique.

— Quel est le suivi optimal des patients ayant reçu de l'Imatinib en situation adjuvante ? Compte-tenu de la cinétique des rechutes chez les patients ayant un GIST à haut risque de récidive, une surveillance rapprochée des patients au décours immédiat de l'arrêt de l'Imatinib est recommandée: tous les trois ou quatre mois dans les deux ans qui suivent l'interruption de l'Imatinib puis tous les six mois ultérieurement [22, 23]. Le scanner abdominopelvien reste l'examen radiologique de référence pour suivre ces patients. Dans les GIST à risque intermédiaire de rechute, une surveillance bi annuelle est suffisante.

— Quoi faire en cas de rechute ? le standard thérapeutique actuel est la reprise de l'Imatinib à la dose de 400 mg par jour. L'étude BFR14 l'a bien montré, la reprise de l'Imatinib en cas de nouvelle progression tumorale évolutive à l'arrêt de ce dernier permet un nouveau contrôle tumoral chez 100 % des patients randomisés dans les bras « arrêt du traitement » après trois et cinq ans d'Imatinib [14]. De façon similaire les patients ayant rechuté après avoir pris un an ou trois ans d'Imatinib en situation adjuvante dans l'étude germano-scandinave garde une sensibilité remarquable à l'Imatinib lors de la reprise avec plus de 80 % de bénéfice clinique [24].

GIST et mutations

On ne pourra plus se passer dans un avenir proche du statut mutationnel du GIST, lorsque l'on prendra en charge un patient, aussi bien en situation adjuvante qu'en situation de rechute. Ces mutations ont une valeur pronostique, prédictive et thérapeutique. Leur recherche était hautement recommandé dans les guidelines européens en 2010 [22, 23], elle va devenir obligatoire dans les dernières, mises à jour en début d'année 2012 et publiées dans les mois prochains. Quelles en sont les raisons principales ?

— L'impact de l'Imatinib en situation adjuvante sur la survie sans progression dépend du statut mutationnel du GIST réséqué : le bénéfice d'un traitement par Imatinib se voit principalement dans le groupe des patients ayant un GIST muté au niveau de l'Exon 11 de KIT (PFS à deux ans passant de 65 % pour le bras placebo à 91 % pour le bras Imatinib dans l'étude ACOSOG Z9001) et ce quelle que soit la nature de ces mutations sur cet exon. Le bénéfice de l'Imatinib dans les autres GIST est actuellement nettement plus discutable : pas ou peu d'impact sur les GIST Wild-type et sur la population des exons 9 de KIT, aucun impact dans le groupe des patients ayant une mutation D842V de PDGFRa (mutation hautement résistante *in vitro* et *in vivo* à l'Imatinib). Les rares patients qui ont par contre une mutation de PDGFRa autre que celle précitée bénéficient de l'Imatinib [25].

— Il n'est donc pas certain que les patients ayant un GIST présentant une mutation autre que l'Exon 11 de KIT bénéficient de l'Imatinib en situation adjuvante. Il faut cependant rester prudent dans ces conclusions et attendre notamment un suivi prolongé des patients inclus dans ces études et les résultats d'autres études non encore publiées. Une méta-analyse de toutes les études adjuvantes (ACOSOG/SSG-AIO/EORTC) terminées et/ou en cours d'analyse devra être effectuée pour identifier les patients pouvant ne pas bénéficier d'un traitement adjuvant possiblement inutile, long et couteux.

— Les mutations de KIT/PDGFRa ont une valeur pronostique propre : les patients présentant une mutation de l'Exon 11 de KIT développent plus de rechute que les autres (d'où leur incidence naturellement plus élevée dans les études en situation de rechute). Ainsi une mutation de l'Exon 11 de KIT a une valeur pronostique défavorable, mais a une valeur prédictive favorable (plus grande sensibilité de ces GIST à l'Imatinib en situation de rechute, plus de longs répondeurs sous Imatinib, survie globale prolongée chez ces patients, voire chapitre précédent). A l'opposé, l'absence de mutation (WT) confère au GIST une valeur pronostique favorable (très peu de rechute après l'exérèse d'un GIST localisé) mais une valeur prédictive de sensibilité à l'Imatinib défavorable. Il en est de même pour les patients porteurs de la substitution D842V de PDGFRa, principalement (exclusivement ?) retrouvée dans les GIST gastriques. Il s'agit d'une mutation ayant une valeur pronostique excessivement favorable (très peu de rechute quelle que soit la taille tumorale ou l'index mitotique, GIST le plus souvent indolent, prédominance masculine) mais une valeur prédictive de sen-

sibilité très défavorable (avec aucune réponse objective chez les patients traités) [26, 27].

— Le statut mutationnel des GIST localisés diffère de nos connaissances issues des analyses génétiques effectuées en situation métastatique. Ainsi si la mutation D842V du gène PDGFRa qui n'est retrouvée que dans 5 % environ des patients inclus dans les études en situation métastatique, 20 à 25 % des GIST gastriques localisés opérés présentent cette mutation insensible à l'Imatinib [28]. En l'absence d'analyse mutationnelle obligatoire dans l'algorythme décisionnel des traitements adjuvants dans les années à venir, un quart des patients ayant un GIST gastrique à risque significatif de rechute vont recevoir un traitement par Imatinib pendant une durée minimale de trois ans inutilement !

— Vers un traitement personnalisé dans les GIST ? Chaque mutation confère au GIST des particularités propres en termes de sensibilité/résistance aux drogues utilisées dans cette pathologie. Qu'avons-nous appris pendant cette dernière décennie [29-31] ?
  - Les GIST WT (10 % des GIST environ) présentent possiblement des altérations génétiques différentes que les autres (mutations braf, kras, sur-expression d'IGF1R, mutations/perte d'expression de la succinate déshydrogénase). D'autres thérapeutiques ciblées vont certainement être utilisées dans un avenir proche dans ces GIST, en fonction de ces altérations.
  - Dans les GIST présentant une mutation de PDGFRa, des anticorps anti-PDGFR, notamment celui dirigé contre la mutation la plus résistante (D842V), le crenolanib (CP-868596) inhibe de façon spectaculaire les lignées cellulaires transfectées avec ce gène muté. Des études de phase I-II sont actuellement en cours dans cette population de GIST très sélective.
  - Le sunitinib (sutent®, Pfizer), seule anti-tyrosine kinase qui a obtenu à ce jour une AMM en 2006 [32] dans les GIST réfractaires/résistants/intolérants à l'Imatinib est particulièrement actif dans les GIST WT, les GIST ayant une mutation de l'Exon 9 de KIT et les GIST ayant une mutation initiale de l'Exon 11 de KIT mais ayant développé une nouvelle mutation dans les Exons 13 et 14 dans les lésions résiduelles devenues résistantes à l'Imatinib. Encore faudrait-il pouvoir biopsier ces dernières ce qui n'est pas aisé chez ces patients.
  - Le sorafenib (nexavar, Bayer), pan-tyrozyne kinase inhibant KIT, PDGFR, VEGFR et des serines/thréonine kinases (RAS/RAFMEK/ERK) est toujours très utilisé en troisième ligne : comme le sunitinib, il est actif sur les GIST développant des nouvelles mutations sur les Exons 13 et 14 de KIT mais également sur les lignées résistantes à l'Imatinib dues à des nouvelles mutations situées au niveau de la zone catalytique distale de KIT (Exons 17 à 18 de KIT).

CONCLUSION

L'Imatinib a constitué le premier médicament intelligent en oncologie médicale en agissant sur l'événement causal d'une tumeur solide. Il s'agissait déjà d'un traite-

ment « à la carte » où l'expression tumorale d'une anomalie moléculaire, « KIT » ne pouvait être modulée que par « un anti-KIT spécifique ». Un meilleur démembrement de ces tumeurs rares grâce à la biologie moléculaire et à la cytogénétique couplé à la découverte de nouvelles molécules spécifiques inaugure la pharmacogénomique de demain où chaque tumeur pourra être traitée en fonction de ses caractéristiques génétiques. Ces avancées successives dans les GIST ont ouvert également des perspectives considérables dans d'autres pathologies tumorales. Le voyage dans l'odyssée de l'oncologie ne fait que commencer....

BIBLIOGRAPHIE

[1] Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. *et al.* — Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 1998, *279*, 577-580.

[2] Demetri G.D., Von Mehren M., Blanke C.D. *et al.* — Efficacy and safety of Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.,* 2002, *347*, 472-80.

[3] Vermeij J., Casali P.G., Zalcberg J. *et al.* — Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose Imatinib: randomised trial. *Lancet,* 2004, *364*, 1127-34.

[4] Blanke C.D., Rankin C., Demetri G.D. *et al.* — Phase III randomised, intergroup trial assessing Imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J. Clin. Oncol.*, 2008, *26*, 626-32.

[5] Blanke C.D., Demetri G.D., Von Mehren M. *et al.* — Long-term results from a randomised phase II trial of standard- versus higher-dose Imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J. Clin. Oncol.,* 2008, *26*, 620-5.

[6] Le Cesne A., Van Glabbeke M., Vermeij J. *et al.* — Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with Imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J. Clin. Oncol.,* 2009, *27*, 3969-74.

[7] Lassau N., Lamuraglia M., Chami L. — Gastrointestinal stromal tumors treated with Imatinib: monitoring response with contrast-enhanced sonography. *Am. J. Roentgenol.,* 2006, *187*, 1267-73.

[8] Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D., Blanke C.D., Mehren M. Von Joensuu H. *et al.* — Kinase mutations and Imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.*, 2003, Dec. *21 (23)*,4342-9.

[9] Debiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A., Schlemmer M., Hohenberger P., Oosterom A.T. Van *et al.* — KIT mutations and dose selection for Imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur. J. Cancer*, 2006 May, *42 (8),* 1093-103.

[10] Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L., Antonescu C.R., Harlow A., Griffith D. *et al.* — Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in Imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.*, 2008 Nov., *26 (33),* 5352-9.

[11] Von Mehren M., Heinrich M.C., Joensuu H. *et al.* — Follow-up results after 9 years (yrs) of the ongoing, Phase II B2222 trial of Imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with metastatic or unresectable KIT+ gastrointestinal tumors (GIST*). J. Clin. Oncol.*, 2011, *29*, 10016.

[12] Blesius A., Cassier P.A., Ray-Coquard I.L. *et al.* — Who are the long responders to Imatinib (IM) in patients with advanced GIST? Results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.*, 2011, *29,* 10048.

[13] Blay J.Y., Le Cesne A., Ray-Coquard I. *et al.* — Prospective multicentric randomized phase III study of Imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J. Clin. Oncol.*, 2007, *25,* 1107-1113.

[14] Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B.N. *et al.* — Discontinuation of Imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2010*, 11,* 942-949.

[15] Ray-Coquard I., Bui B.N., Adenis A. *et al.* — Risk of relapse with Imatinib (IM) discontinuation at 5 years in advanced GIST patients: Results of the prospective BFR14 randomised phase III study comparing interruption versus continuation of IM at 5 years of treatment: A French Sarcoma Group Study. *J. Clin. Oncol.,* 2010*, 28*, 7S, 10032.

[16] Gronchi A., Fiore M., Miselli F. *et al.* — Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with Imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann. Surg.*, 2007*, 245*, 341-6.

[17] Le Cesne A., Blay J.Y., Bui B. *et al.* — Phase II of oral masitinib mesylate in Imatinib-naïve patients with locally advanced or metastatic GIST. *Eur. J. Cancer*, 2010.

[18] Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R. *et al.* — Adjuvant Imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet,* 2009, *373*, 1097-1104.

[19] Joensuu H., Eriksson M., Hatrmann J. *et al.* — Twelve versus 36 months of adjuvant Imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J. Clin. Oncol.*, 2011, *29,* LBA1.

[20] Miettinen M., Lasota J. — Gastrointestinal stromal tumours: review on morphology,molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.,* 2006, *130,* 1466-1478.

[21] Joensuu H. — Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum. Pathol.* 2008, Oct., *39(10),* 1411-9.

[22] Demetri G.D., Von Mehren M., Antonescu C.R. *et al.* — NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*, 2010, *8 Suppl. 2*, S1-S41.

[23] Casali P.G., Blay J.Y. — Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2010, *21 Suppl. 5*, v98-v102.

[24] Reichardt P., Hartmann J., Sundby Hall K. *et al.* — Response to Imatinib rechallenge of GIST that recurs following completion of adjuvant Imatinib treatment — the first analysis in the SSGXVIII/AIO trial patient population. Presented at The 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress, September 23—27, 2011, Stockholm, Sweden. Late-breaking abstract 31.

[25] Corless C., Ballman K., Antonescu C., Blanke C., Blackstein M., Demetri G. *et al.* — Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *J. Clin. Oncol.*, (Meeting Abstracts). 2010, *28* (15 suppl. 10006).

[26] Dematteo R.P., Gold J.S., Saran L. *et al.* — Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer,* 2008, *112*, 608-15.

[27] Martín J., Poveda A., Llombart-Bosch A. *et al.* — Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal

stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J. Clin. Oncol.,* 2005*, 23,* 6190-8.

[28] Emile J., Brahimi S., Coindre J., Blay J., Aegerter P., Scoazec J. *et al.* — Prognostic value of the most frequent mutations in GIST: Results of the French population-based prospective study MolecGIST. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2010, *28* (Suppl. 15 abstr. 10034).

[29] Lasota J., Miettinen M. — Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*, 2008 Sep. *53(3),* 245-66.

[30] Corless C.L., Schroeder A., Griffith D., Town A., McGreevey L., Harrell P. *et al.* — PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and *in vitro* sensitivity to Imatinib. *J. Clin. Oncol.*, 2005 Aug., *23(23),* 5357-64.

[31] Heinrich M. — Using GIST Genotype to Optimize Kinase Inhibitor Therapy. In: 2010 ASCO Annual Meeting. Education Session). 2010.

[32] Demetri G.D., Van Oosterom A.T., Garrett C.R. *et al.* — Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of Imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, *368,* 1329-1338.

DISCUSSION

Mme Monique ADOLPHE

Pouvez-vous nous préciser les mécanismes de résistance dont vous avez parlé ?

Les principaux mécanismes de résistance sont principalement de deux ordres : — génétique avec l'acquisition de nouvelles mutations au sein de l'Exon 11 de KIT, principalement dans la zone catalytique du récepteur (Exon 13 ? 14, 17 et 18), — pharmacocinétique : accélération dans le temps du métabolisme de l'Imatinib, diminution de la concentration plasmatique et de l'aire sous la courbe, d'où l'importance d'un dosage de l'Imatinibémie plasmatique en cas de progression tumorale sous 400 mg de glivec.

M. Jacques-Louis BINET

Quels sont les effets indésirables de l'Imatinib ?

Les trois principaux sont l'oédème péri-orbitaire (physiopathologie non connue), l'asthénie et les crampes. Les toxicités de l'Imatinib varient dans le temps et dépendent de la durée d'administration de ce dernier : les trois toxicités précitées se voient dans la durée. Au début, outre celles-ci, on peut rencontrer une accélération du transit, une sécheresse cutanée, des épigastralgies et quelque troubles biologiques de type neutropénie légère, anémie et cytolyse hépatique.

M. Pierre GODEAU

N'est-ce pas illogique de proposer, dans des cas considérés à faible risque après exérèse chirurgicale réussie de tumeurs de 3 cm ou plus, un traitement par Imatinib de trois ans puisque vous nous avez bien précisé que le traitement n'avait qu'un effet suspensif « cytos-

tatique » et que la rechute était quasi certaine dans les cas à haut risque ayant bien répondu même après cinq ans. Quelle serait l'utilité d'un traitement de trois ans ?

Il est quand même délicat d'imposer un traitement préventif pendant trois ans chez des personnes opérés d'un GIST ayant moins de 10 % de risque de développer une rechute à cinq ans. Ces patients-là ont quand même 90 % de probabilité d'être guéris par une chirurgie exclusive. A nous, maintenant, de détecter dans cette population des paramètres clinico-biologiques prédictifs d'une rechute.

M. Christian NEZELOF

Les malades sous Imatinib développent-ils des anticorps **?** *Le Glivec est-il cytosique en culture de tissus ? Quel est le seuil de toxicité ?*

Non, les patients ne développent pas d'anticorps contre l'Imatinib, il s'agit d'une petite molécule qui rentre dans la cellule en venant se fixer sur le récepteur KIT ou PDGFR. In vitro l'Imatinib vient lyser les cellules sensibles et ne donne aucun effet sur les lignées résistantes (en transfectant les mutations connues résistantes). Ainsi nous avons différentes lignées cellulaires pour tester les nouveaux agents de ce type.

M. Jean-Luc de GENNES

Ne pourrait-on pas envisager, après une rémission complète par Imatinib, de relayer ce traitement par une immunothérapie, pour éviter la récidive ?

Il existe de plus en plus d'arguments pour penser que l'Imatinib joue un rôle en stimulant ou pas les défenses immunitaires via les cellules natural killer (NK) ou CD4. Il s'agit d'un domaine de recherche tout nouveau qui mérite d'être exploré en profondeur. En tout cas, les patients métastatiques vivant longtemps ont une immunité plus « fonctionnelle » que ceux évoluant plus rapidement. A suivre.

M. Raymond ARDAILLOU

Existe-t-il des variants génétiques constitutionnels du récepteur à tyrosine kinase expliquant les différences d'évolution et de réponse au traitement ?

Oui certainement même si à l'heure actuelle, ils demeurent peu connus. Déjà la nature même du type de mutation de KIT et/ou de PDGFR influence la rapidité de la réponse et de la survie sans récidive, donc de la survie globale des patients. Les différentes mutations induisent une affinité particulière du récepteur vis-à-vis de l'Imatinib (vraisemblablement via sa configuration protéique en trois dimensions).

M. Jean DUBOUSSET

Les petits GIST, que nous avons tous plus ou moins, ont-ils les mêmes mutations moléculaires que les symptomatiques ?

Oui effectivement, ces microGISTs ont des mutations qui ne diffèrent pas significativement des GIST plus avancés. A nous de poursuivre les recherches dans ce domaine pour

essayer de mieux comprendre pourquoi certains et d'autres pas vont développer, à partir de ces microGISTs de véritables GIST plus agressifs (autres voies intracellulaires, autres récepteurs, immunologie, cellules de l'hôte ?). À suivre de très près.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 861-884, séance du 15 mai 2012

ANNEXE 1

RAPPORT ANNUEL DE L'ASCO au CONGRÈS DE CHICAGO LE 8 JUIN 2012

SARCOMES des TISSUS MOUS et GIST
Axel Le Cesne, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Les sarcomes/GIST ont fait l'objet de cinq séances entières et de sessions parallèles. Ces dernières sont toujours aussi riches en innovations et concepts thérapeutiques avec des résultats qui peuvent changer nos pratiques quotidiennes, aussi bien dans les GIST que dans les sarcomes.

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Douze ans après le traitement du premier patient par Imatinib (Glivec®), l'engouement autour des GIST et du concept des thérapeutiques ciblées dans cette pathologie est toujours aussi exceptionnel. Les enseignements de cet ASCO 2012 sur les GIST peuvent se résumer de la façon suivante :

En situation adjuvante

Pas de réactualisation cette année de l'étude germano-scandinave (SSG-AIO) présentée l'année dernière en séance plénière (ASCO 2011, Joensuu et al, abstract n° 1), puis à l'ESMO 2011. Cette étude comparaît une année à trois ans d'Imatinib dans les GIST à haut risque de rechute (400 patients). La survie sans récidive et la survie globale étaient significativement augmentées dans le groupe de patients ayant reçu trois années de traitement. Cette étude est venue modifier un standard thérapeutique, les GIST à risque significatif de rechute (risque intermédiaire et haut risque de récidive selon la classification de l'AFIP 2006) devant recevoir dorénavant un traitement adjuvant par Imatinib, 400 mg/j, pendant une durée minimale de trois ans. Une extension de l'AMM de l'Imatinib (glivec®) a été obtenue aux États-Unis et en Europe en début d'année 2012.

Environ 20 % des patients inclus dans cette étude présentait un GIST ayant développé une rupture tumorale avant ou pendant l'acte opératoire. Ces patients doivent être considérés comme des patients métastatiques d'emblée et recevoir de l'Imatinib jusqu'à résistance, intolérance ou refus du patient: En excluant ces patients de l'analyse statistique, les résultats rapportés ci-dessus demeurent identiques (données non publiées). Ces patients ne représenteraient que 8 % des patients inclus dans

l'étude européenne comparant deux années d'Imatinib à une simple surveillance (Hohenberger et al, abstract 10096).

Rappelons que les courbes de survie sans récidive sans parallèles dans les deux bras thérapeutiques (SSG-AIO), uniquement déplacées dans le temps d'un intervalle lié à la durée de la prise de l'Imatinib plus six mois environ (le temps de développer une progression RECIST sur une imagerie conventionnelle). Ces constatations sous-entendent que l'Imatinib ne permet que de retarder la rechute mais ne l'empêche pas.

Une meilleur caractérisation phénotypique/génotypique de ces patients nous aidera certainement dans le futur à mieux définir les sous-groupes de patients devant bénéficier d'un traitement adjuvant, et ce certainement pour une durée possiblement supérieure à trois ans, car si un patient doit rechuter, il rechutera, quelle que soit à priori la durée de l'Imatinib (en tout cas pour une durée minimale de trois ans. Une méta-analyse de toutes les études adjuvantes (ACOSOG/SSG-AIO/EORTC) terminées et/ou en cours d'analyse devra être effectuée pour identifier surtout les patients pouvant ne pas bénéficier d'un traitement adjuvant possiblement inutile : les GIST ayant une mutation 842V de PDGFR en font partie. Dans la mesure où environ 20 % des GIST de l'estomac présente cette mutation ponctuelle totalement dépourvue de la moindre sensibilité *in vitro* et *in vivo*, la recherche du statut mutationnel va devenir obligatoire dans les futures recommandations européennes publiées prochainement (ESMO). Les patients qui bénéficient le plus d'un traitement adjuvant par Imatinib sont les patients porteurs d'une altération génétique de l'Exon 11 de KIT (deux/tiers des patients). Il est encore trop tôt pour statuer définitivement sur les GIST WT (en cours de démembrement moléculaire) et les GIST ayant une mutation de l'Exon 9 (problème de dose ?).

Actuellement, si l'on se base sur le reGISTry américain ayant collecté des informations sur 1 226 patients pris en charge outre altlantique (GIST localisé dans 83 % des cas, d'emblée métastatique dans 17 % des cas) et traités selon « la vraie vie », seuls 8 % d'entre eux ont bénéficié d'une analyse mutationnelle (Trent et al, abstract 10088). Il y a donc du travail ! Peut-on prescrire du trastuzumab en adjuvant d'un cancer du sein sans analyse du statut HER2 ? Il en sera de même dans les GIST localisés.

Par ailleurs, la durée d'administration de l'Imatinib (douze versus plus de vingt-quatre mois), dans la pratique courante aux US (248 oncologues) ne dépend pas uniquement des paramètres énumérés ci-dessus, mais également du sexe du patient (durée plus courte chez l'homme), antécédents cardio-vasculaires, de l'âge (durée plus longue chez les jeunes), tolérance et soucis économiques). Les recommandations peuvent être élaborées, suggérées, conseillées mais par forcément suivies....

La communauté scientifique est toujours en attente des résultats de la dernière étude adjuvante (EORTC) non encore rapportée (908 patients inclus dont environ 50 % de patients ayant un GIST à risque intermédiaire de rechute) : en attendant, un comité de chirurgien ayant participé à cette étude s'est intéressé à la qualité du recueil des données concernant l'exérèse initiale de ces GIST localisés (Hohenberger et al,

abstract 10096) : 77 % de concordances entre la description de l'acte opératoire et le remplissage des CRFs avec 4 items/19 recueillis particulièrement critiques. Le recueil de tous les évènements d'ordre chirurgicaux est bien entendu primordial pour mieux évaluer l'intérêt d'un éventuel traitement, à coté des paramètres biologiques/histologiques connus.

En situation néoadjuvante

Il s'agit d'une situation relativement rare, les GIST localisés étant le plus souvent opérés et les GIST localement avancés, le plus souvent à haut risque de récidive, ayant déjà des métastases au diagnostic (visibles radiologiquement ou infra-cliniques révélées par l'Imatinib). Ces situations tumorales doivent se discuter systématiquement au cas par cas dans un comité pluridisciplinaire Si l'Imatinib en situation d'induction doit être impérativement discuté avant une intervention chirurgicale, c'est devant un GIST rectal/oésophagien où la préservation sphinctérienne est primordiale et si l'Imatinib administrée à visée cytoréductrice permet une diminution significative de l'importance du geste chirurgical. Ce sont ces types de patients (41) qui ont été inclus dans une étude (Apollon) de phase II allemande (Hohenberger et al, abstract 10031) : taille médiane au diagnostic 10.8 cm, 34/41 patients ont pu être opéré après une durée médiane d'Imatinib de 200 j (six mois environ), chirurgie R0 chez 30/34 patients, taux de survie sans récidive à trois ans de 85 %. A noter que : 1) deux patients ont dû être opérés plus rapidement dans un contexte de progression tumorale, 2) découverte de métastases au moment de l'acte opératoire chez seulement 2 patients et 3) l'Imatinib n'était pas repris en post-opératoire malgré le risque élevé de ces patients si l'on tient compte uniquement de la taille tumorale au diagnostic. Un suivi plus long est indispensable pour mieux évaluer l'impact de six mois d'Imatinib seule en situation néo-adjuvante sur le devenir à long terme de ces patients.

Les volumineuses lésions primitives gastriques refoulant les organes adjacents sont à haut risque de récidive par définition quelle que soit la classification retenue, et ce, pour la simple et bonne raison que ces patients ont souvent d'emblée des métastases au diagnostic, non forcément visibles sur une imagerie conventionnelle. Pas moins de 29 % des patients présentant un GIST localement avancé et nécessitant une chirurgie imposant la résection de un ou plusieurs organes de voisinage ont des métastases découvertes lors de la laparotomie (Ganai et al, abstract 10090). Ces constatations expliquent une nouvelle fois pourquoi trois années d'Imatinib en situation adjuvante ne suffisent pas pour éviter une éventuelle récidive.

En situation de rechute ou avancée

L'étude BFR14 close aux inclusions depuis Mai 2009 (434 patients inclus) apporte comme chaque année depuis 9 ans maintenant de nouvelles pierres à l'édifice bâti en 2002. Quoi de neuf cette année dans cette étude académique?

Une des deux communications cette année s'est intéressée aux patients randomisés dans les bras arrêts après un, trois et cinq années d'Imatinib tout en réactualisant les données des patients randomisés (Bertucci *et al,* abstract 10095) : les PFS médianes des patients randomisés dans les bras arrêts de l'Imatinib sont de sept, neuf et dix-huit mois versus vingt-neuf, soixante mois et non atteinte pour les patients randomisés dans les bras poursuite après in, trois et cinq années d'Imatinib. Les éléments nouveaux cette année sont l'augmentation du nombre d'évènements dans le bras arrêt à cinq ans avec plus de recul que l'année dernière (dix rechutes sur 14 patients) mais également deux rechutes sur 13 patients dans le bras poursuite (aucun l'année dernière). L'analyse des 71 patients ayant arrêté l'Imatinib montre que tous les patients sauf un qui avaient une masse tumorale résiduelle au moment de la randomisation ont progressé et que les 6 autres patients toujours non progressifs au moment de l'analyse avaient tous, soit une maladie résiduelle excessivement faible à l'inclusion (exérèse du GIST primitif et des métastases synchrones), soit ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale avant la randomisation et étaient donc considérés en rémission complète avant l'arrêt de l'Imatinib. Si l'on veut réellement tenter d'arrêter l'Imatinib en situation métastatique, il faut reconsidérer l'apport des traitements loco-régionaux (chirurgie, radio-fréquence) dans la prise en charge de ces patients, peut-être pas dans les premières années suivant la mise en route de l'Imatinib mais au contraire chez des patients ayant de longues années de contrôle tumoral sous glivec®, chez des patients ayant des lésions tumorales résiduelles de petit volume contenant des cellules tumorales persistantes et quiescentes. Un debulking inital des métastases (réduction chirurgicale de plus de 75 % du volume tumoral) ne modifie pas en effet le devenir de ces patients métastatiques et l'Imatinib doit demeurer le traitement de choix de ces patients en première ligne de traitement (An et al, abstract 10093).

L'étude BFR14 étant close aux inclusions depuis trois ans maintenant, une analyse de la cohorte entière des 434 patients a été effectuée. Deux messages clefs : la PFS médiane est de pratiquement trente mois (Perol *et al,* abstract 10097) soit six à dix mois supérieures aux études pionnières initiales et la survie globale médiane est de 75.9 mois, également un an et demi supérieure aux études précédentes (étude B2222). L'inclusion de patients ayant des vrais GIST (très peu de faux GIST comme dans les études initiales) ne développant donc plus de résistances primitives sous Imatinib (5 à 10 % initialement) et avec des masses tumorales certainement plus faibles qu'à l'aube de l'avènement de l'Imatinib dans les GIST, expliquent certainement ces résultats. Ces derniers doivent désormais servir de mètre étalon pour l'élaboration des futures hypothèses statistiques des études à venir. Un bon état général et le fait d'être une femme influencent significativement la survie sans récidive et la survie globale. Cette analyse n'a qu'un seul bémol : l'absence du statut mutationnel dans l'analyse multivariée. Elle va suivre.....

Imatinib et pharmacocinétique

Une communication a porté sur ce sujet et pour la première fois sur la pharmacocinétique de l'Imatinib administré à la dose de 800 mg par jour, après un échappe-

ment à 400 mg (Yoo et al, abstract 10085) : 66 patients ont été traités par ces fortes doses, 6 % de réponse objective, 48 % de maladie stabilisée, PFS médiane de 4.2 mois, survie médiane de 38 mois. La concentration minimale d'Imatinib plasmatique dans cette série est de 3 552 ng/ml +/- 1540 (soit un taux étonnement haut). Aucune corrélation de ces taux avec la réponse et la survie, par contre les patients développant des toxicités de grade ¾ se retrouvent dans les percentiles supérieurs.

Les patients ayant une augmentation du volume globulaire moyen (>10 %) de leurs globules rouges après trois mois de traitement par Imatinib ont une survie sans récidive supérieure (médiane trente-quatre mois) à ceux dont le VGM ne varie pas (médiane vingt-quatre mois) (Constantidinou et al, abstract 10086) : influence de l'Imatinib sur les cellules érythroides médullaires ? Corrélation avec l'imatidinémie plasmatique ? Influence d'une vitamine B12 déficiente chez les patients gastrectomisés ? Quoiqu'il en soit, il s'agit d'un marqueur simple à suivre.

GIST et mutations

On ne pourra plus donc se passer dans un avenir proche du statut mutationnel du GIST, lorsque l'on prendra en charge un patient, en situation de rechute mais surtout en situation adjuvante tant : — le bénéfice de l'Imatinib sur la survie sans progression varie en fonction du statut mutationnel (voire chapitre adjuvant), — la fréquence des mutations insensibles est élevée dans les GIST localisés et — la durée d'administration de l'Imatinib s'allonge dans le temps. Pas de grande scoop cette année dans le chapitre des mutations dans les GIST mais plutôt dans le groupe de patients n'ayant justement pas de mutation de type KIT ou PDGFR appelés GIST sauvage ou « Wild type » (WT) et représentant 14 % de tous les GIST. Deux communications sur le sujet :

— Ces GIST ont une perte d'expression de l'hémisuccinate déshydrogénase B (SDHB) en IHC chez 100 % des GIST WT testés associés dans 40 % des cas à une perte également se la SDHA systématiquement liée à une mutation du gène de la SDHA (ce qui n'est pas le cas de la SDHB retrouvée mutée dans quelques rares cas ou la perte de la SDHB est observée). Par IHC il est ainsi donc aisé de rechercher une mutation de la SDHA en routine (Wagner et al, abstract 10029).
— Un groupe italien a séquencé 27 GIST WT sur la majorité des 15 Exons du gène SDHA et les 8 Exons du gène SDHB (Nannini, abstract 10087) : une mutation de la sous-unité A du gène SDH a été retrouvé dans 18 % des cas analysés (avec des nouvelles mutations jusque là non décrites) et une mutation de la sous-unité B à une seule reprise sur 18 GIST analysés.

Vers des traitements spécifiques dans ces GISTs ? Les GIST WT sur-expriment IGF1R, on le sait depuis quelques années : à quand des phases II testant des anti-IGF1R dans cette population hétérogène de patients ?

Y a-t-il de la place pour tester en première ligne de traitement en situation tumorale avancé (GIST localement avancés et/ou métastatiques) des inhibiteurs tyrosines kinases autres que l'Imatinib? Deux communications ont porté sur le sujet cette année :

— **Le dasatinib (Sprycel®, BMS)**, pan anti-tyrosine kinase (KIT, PDGFR, SRC et BCR-ABL) a été testé dans une étude de phase II, coordonnée par le SAKK, chez 47 patients vierges de tout traitement (Montemurro et al, abstract 10033) à la dose initiale de 70 mg deux fois par jour en continu : si le taux de réponse métabolique (RC/RP) est relativement satisfaisant sur le premier PET-scanner à un mois (72 %), la médiane de survie sans progression de 11,1 mois laisse penser qu'il sera difficile de le comparer dans une étude randomisée à l'Imatinib. Maintenant, il sera très intéressant de réactualiser les données de survie car il est possible que ces 11 mois de PFS puissent s'additionner aux autres PFS des « ibs » successifs et donner ainsi une survie encore plus prolongée par rapport aux patients ne recevant pas cette ligne thérapeutique. Dans la mesure où certains patients répondent rapidement et longtemps au dasatinib, il sera très utile d'attendre les résultats des analyses mutationnelles et de les corréler au suivi des patients. Rappelons que des réponses avaient été rapportées l'année dernière chez des patients porteurs de la mutation D842V de PDGFR dans une étude de phase II testant le même schéma thérapeutique dans les GIST prétraités (ASCO 2011, Trent et al, abstract n° 10006). L'effet secondaire majeur du dasatinib réside en la survenue d'épanchements pleuraux, parfois symptomatiques et invalidants (11 %) et nécessitant l'interruption et/ou une réduction des doses. Corrélation avec les répondeurs ?

— Rapportée initialement en 2009, l'étude de phase II testant **le masitinib (AB1010, ABscience)** chez 29 patients porteurs de GIST avancés vierges de tout traitement a été réactualisée cette année (Le Cesne et al, abstract 10089). Plus puissant inhibiteur de KIT *in vitro* que l'Imatinib et premier anti-tyrosine kinase administré en fonction du poids du patient (7,5 mg/m^2) les résultats se comparent favorablement à l'Imatinib même s'il est toujours délicat de comparer une petite étude de phase II à des études de phase III : PFS médiane de 41 mois et survie médiane de 65 mois. Pas ou peu de toxicité à long terme. Une étude randomisée est actuellement en cours comparant en première ligne le masitinib et l'Imatinib (100/222 patients inclus). A suivre.

Dans la guerre des inhibiteurs de tyrosine kinases possiblement efficaces au-delà de la première ligne thérapeutique, seul le sunitinib a obtenu à ce jour une AMM en 2006 dans les GIST réfractaires/résistants/intolérants à l'Imatinib.
Quoi de neuf cette année dans les « ibs » ?

— C'est l'une des deux communications orales dans le domaine cette année, l'étude randomisée de phase II comparant le **masitinib** (12 mg/kg) au sunitinib (50 mg/m^2 4sem/6) chez des patients progressant sous Imatinib (400 ou 800 mg)

(Adenis et al, abstract 10007). Il s'agit d'une petite étude de phase II de 44 patients en théorie non comparative mais forcément comparée: si la PFS médiane est similaire dans les deux bras thérapeutiques (3,7 mois pour le masitinib, 3,8 mois pour le sunitinib), les patients ayant reçu le masitinib ont une survie significativement allongée (médiane non atteinte) par rapport aux patients randomisés dans le bras sunitinib (médiane 16 mois). Ce bénéfice pourrait être expliqué par le fait que la majorité des patients ayant secondairement progressé sous masitinib ont reçu du sunitinib (17/20 patients) offrant ainsi une ligne de traitement supplémentaire aux patients randomisés dans le bras masitinib (pas de cross over dans l'autre bras). Le masitinib est nettement mieux toléré que le sunitinib avec un taux de d'effets secondaires indésirables significativement diminué. Une étude de phase III confirmatoire (avec comme objectif principal la survie globale) va débuter prochainement. A noter que la durée médiane d'administration de l'Imatinib avant la randomisation dans cette étude est d'environ 30 mois (32 mois dans le bras masitinib et 28 mois dans le bras sunitinib soulignant une nouvelle fois que la durée médiane de survenue des résistances secondaires sous Imatinib est désormais de 30 mois dans les séries plus récentes portant sur des GIST avancés et non plus de 18-24 mois des études pionnières initiales.

— L'autre scoop de l'ASCO cette année, **le regorafenib (Bayer 73-4506),** nouveau pan-tyrosine kinase inhibant KIT, PDGFR, FGFR, VEGFR1, 2, 3 et B-RAF de chez Bayer va certainement venir renforcer l'arsenal thérapeutique dans les mois ou année qui viennent. La phase II (160 mg/j 3 sem/4) présentée l'année dernière chez 34 patients (ASCO 2011, George et al, abstract n° 10007) rapportait une des survies sans progression les plus élevées jamais obtenues dans des GIST résistants à l'Imatinib et au sunitinib. La phase III ® comparant le regorafenib à un placébo était très attendue (Demetri et al, abstract 10008 LBA) et l'histoire se répète dans le temps. L'étude a été bouclée en 6 mois, 199 patients inclus dans le monde (randomisation 2:1, regorafenib 133 patients, placébo 66 patients, 21 % des patients avaient même reçu du nilotinib en 3e ligne thérapeutique. Bénéfice clinique 52,6 % (9 % dans le bras placébo) mais seulement 4,5 % de réponse partielle, la PFS médiane est de 4,8 mois vs 0,9 mois ($p<0.0001$), hasard ration à 0,27, 85 % des patients ont bénéficié du crossing over en cas de progression, même bénéfice du régorafenib pour ces patients, pas de différence attendue sur la survie globale (tendance, 0,19), PFS médiane non encore atteinte. Les trois effets secondaires les plus marquants sont le syndrome main-pied, 19,7 % de grade 3, l'hypertension artérielle, 22 % de grade 3 et la diarrhée (5,5 % de garde 3). Le bénéfice du regorafenid se voient dans toutes les analyses par sous-groupes y compris dans les GIST ayant une mutation de KIT au niveau de l'Exon 9. Vers un traitement en première ligne ?

— Le sunitinib (sutent®, Pfizer) : aucune communication sur le sujet cette année

— **Le panobinostat**, inhibiteur de la déacétylation des histones a été testé en association avec l'Imatinib (dose fixe de 400 mg) dans les GIST avancés lourde-

ment prétraités (dont Imatinib et sunitinib) (Bauer et al, abstract 10032) : administré à dose croissante à partir de 20 mg trois fois par semaine, la dose maximale tolérée est à 30 mg (thrombocytopénie), dose maximale conseillée à 20 mg avec quand même troubles digestifs importants. Une réponse métabolique mineure sur 12 patients, durée médiane de l'administration : six semaines. Peu encourageant.

— Plus intéressant une éventuelle association de l'Imatinib avec un inhibiteur de PI3 kinases (Van Looy et al, abstract 10030) de type **BEZ235** qui entraine des régressions tumorales (effet synergique) dans des modèles de xénogreffes murins. Premiers essais chez l'homme bientôt.

Pour être définitivement complet dans la thématique GIST cette année à l'ASCO, à noter :

— Une analyse du devenir de 110 patients présentant un GIST duodénal localisé (moins de 5 % de l'ensemble des GISTs) (Huynh et al, abstract n° 10078) : douleurs abdominales, anémie et hémorragie digestive sont les principales modes de découverte de ces GISTs situés pour un tiers des cas au niveau de D2 et un autre tiers au niveau de D3/D4, la taille médiane au diagnostic est de 5 cm et 30/36 de ces GIST ont une mutation de l'Exon 11 de KIT (seulement 2/36 mutations de l'Exon 9 de KIT). La survie globale à 6 ans est de 89 % et la survie sans récidive de 36,5 %. L'index mitotique et la taille tumorale sont les deux facteurs pronostiques les plus puissants corrélant à la rechute (représentés dans la classification de Miettinen). Les GIST duodénaux n'ont pas un pronostic plus défavorable que les autres et les indications de l'Imatinib (induction et/ou adjuvant) sont les mêmes que pour les autres GIST.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 885-886, séance du 24 avril 2012

Séance dédiée aux urgences primaires

Mots-clés : Medecine d'urgence

Primary emergencies

Key-words (Index medicus) : Emergency medicine

Présentation

François DUBOIS *, Francis WATTEL **

Cette séance a été organisée autour du rapport émanant de la Commission IX (chirurgie, réanimation, anesthésie, urgence) sur la **prise en charge pré-hospitalière des urgences vitales de l'adulte en pratique civile.**

Celle-ci repose sur un trépied spécifique : point de recueil unique des appels, régulation médicale et médicalisation précoce sur place. Après avoir décrit les multiples acteurs qui interviennent et le parcours de la personne en détresse, sont identifiés les dysfonctionnements à l'origine de retard voire de manquement dans la prise en charge, lesquels renvoient à la question de l'égalité de chances pour tous, compte-tenu de la diversité du territoire national au plan de la géographie et de la répartition de la population. Enfin sont définis les objectifs à atteindre pour améliorer l'efficacité du système qui conduisent à l'établissement de dix propositions concernant à la fois l'organisation, les moyens nécessaires et la formation-éducation des multiples acteurs concernés.

Pour illustrer la diversité du champ des urgences primaires, trois communications ont été retenues qui traitent chacune d'un domaine particulier, mais partagent en commun le caractère original du sujet concerné.

La médecine de guerre à l'avant est abordée avec la mise en condition de survie des blessés en opération extérieure, par le Professeur Bruno Palmier, (hôpital d'Instruction des Armées, Toulon-Saint Anne), à partir de l'expérience acquise sur le terrain afghan. La mission de la médecine de guerre à l'avant commence avec le relevage du blessé, sa mise en condition de survie sur le terrain et son évacuation vers une unité médico-chirurgicale. En Afghanistan, la majorité des blessés de guerre est victime de

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail dubois5415@orange.fr
** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, e-mail : f-wattel@chru-lille.fr

Tirés à part : Professeur Francis Wattel, même adresse

blessures par explosion et un contrôle précoce de l'hémorragie constitue le moyen principal d'améliorer la survie. Pour ce faire, une procédure appelée " Sauvetage au combat " est enseignée à tous les échelons du soutien médical, du combattant au médecin, et elle est appliquée depuis quelques années sur le terrain. Elle précise en particulier le positionnement des médecins le long de la chaîne de survie. Spécificité française, le médecin est à l'avant à chaque fois que possible et, si ce n'est pas possible, des gestes médicalisés délégués à des personnels formés sont réalisés au bon endroit, dans le seul but d'améliorer la survie des blessés.

La prise en charge des urgences vasculaires cérébrales ischémiques, sujet de pleine actualité est rapportée par le Professeur Didier Leys (Neurologie et Pathologie Vasculaire, hôpital Roger Salengro, CHRU-Lille), et le Docteur Patrick Goldstein (Directeur du SAMU 59). En présence d'un accident vasculaire cérébral identifié par l'interrogatoire et l'examen clinique, seule l'imagerie différencie l'ischémie de l'hémorragie cérébrale. L'imagerie par résonance magnétique avec séquence de diffusion-perfusion et exploration du polygone de Willis est appelée à remplacer le scanner cérébral : elle permet, même à un stade précoce, d'apporter des éléments pronostics et de visualiser l'occlusion artérielle. Les moyens thérapeutiques sont efficaces pour réduire la mortalité, les séquelles et les récidives : traitement d'une urgence vitale immédiate, admission en unité neurovasculaire, thrombolyse intraveineuse par rt-PA chez les patients admis dans les quatre à cinq heures en l'absence de contre-indication, si les conditions locales le permettent et, chez ceux qui ne sont pas éligibles pour le rt-PA, l'aspirine (160 à 300 mg).

Enfin, le Professeur Pierre Carli (Directeur du SAMU de Paris, hôpital Necker-enfants malades, Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine), propose une " nouvelle " réflexion médicale sur les urgences vitales qui pourraient s'inscrire dans une dynamique de prévention et représenter un axe essentiel de solidarité et de citoyenneté : **"au-delà du cœur, une sensibilisation nécessaire du public aux urgences vitales "**. Plus que toute autre circonstance, les urgences vitales nécessitent une prise en charge rapide et appropriée. L'implication du public est bien souvent un déterminant essentiel du pronostic. En effet, la victime, elle-même, son entourage, ou un simple témoin spectateur fortuit, s'il a la bonne réaction peut potentialiser l'intervention des services d'urgences. La mort subite de l'adulte est l'un des domaines ou l'implication du public a été mise le plus en exergue. En partant de cet exemple, l'auteur analyse la possibilité d'extension de cette implication à d'autres urgences vitales et décrit les effets qu'ils induisent dans le domaine de la santé publique et même de la société.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 887-891, séance du 24 avril 2012

RAPPORT 12-05

*Au nom d'un groupe de travail ***, au sein de la Commission IX (Chirurgie — Anesthésiologie — Réanimation — Urgences)*

Prise en charge pré-hospitalière des urgences vitales de l'adulte en pratique civile

MOTS-CLÉS : SERVICES DES URGENCES MÉDICALES. SERVICE DEPARTEMENTAL D'INCENDIE ET DE SECOURS (SDIS). STRUCTURE D'AIDE MÉDICALE URGENTE (SAMU). STRUCTURE MOBILE D'URGENCE ET RÉANIMATION (SMUR). PREMIERS SECOURS

Pre-hospital management of adults with life-threatening emergencies

KEY-WORDS (Index medicus) : LIFE-THREATENING ADULT EMERGENCY SITUATIONS. ACUTE EMERGENCY HEALTHCARE FACILITIES. SDIS. SAMU. SMUR. EMERGENCY HEALTHCARE NETWORK. REFERENCE EMERGENCY HEALTHCARE. FACILITIES. EDUCATION. TRAINING

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

Francis WATTEL **, François DUBOIS *

RÉSUMÉ

Les situations qui mettent en jeu dans l'immédiat, à court terme, la vie des patients sont régies en France par l'organisation du " Secours à personne " et celle de l'aide médicale urgente. Succès indéniable, cette prise en charge pré-hospitalière de l'urgence vitale repose sur un trépied spécifique : point de recueil unique des appels, régulation médicale et médicalisation précoce sur place. Sont décrits les multiples acteurs qui interviennent et le parcours de la personne en détresse.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, e-mail : f-wattel@chru-lille.fr

*** Groupe de travail composé de MM. F. DUBOIS (Président), J. DUBOUSSET, H. LACCOURREYE, M. MALAFOSSE, JM MANTZ, F. WATTEL (Secrétaire)

Tirés à part : Professeur Francis WATTEL, même adresse

En matière d'urgence vitale, le patient doit être amené directement, le plus rapidement possible dans la structure hospitalière de référence dévolue à la pathologie qu'il présente. Cette " filière du suraigu " concerne l'urgence traumatologique (polytraumatologie et/ou l'hémorragie non contrôlée, les traumatismes de la moelle épinière), les hémorragies de la délivrance, les urgences médicales vitales telles les cardiopathies ischémiques, l'arrêt cardiaque — la " mort subite ", l'ischémie cérébrale aiguë et sa conséquence l'infarctus cérébral, certaines situations de détresse respiratoire aiguë (accident anaphylactique sévère, inhalation de corps étrangers, électrocution, asphyxie par noyade, overdose chez les toxicomanes, certaines intoxications) et les pathologies relevant en première intention de l'oxygénothérapie hyperbare (accident de plongée sous-marine, intoxications aigues au monoxyde de carbone ou par fumée d'incendie). L'identification des dysfonctionnements à l'origine de retard, voire de manquement dans la prise en charge des situations d'urgence concerne un retard dans la prise en charge initiale, une médicalisation inadaptée, une mauvaise orientation hospitalière. Ils renvoient à la question de l'égalité des chances pour tous, compte tenu de la diversité du territoire national au plan de la géographie et de la répartition de la population. Les objectifs à atteindre pour améliorer l'efficacité du système sont définis tels : l'amélioration des coordinations fonctionnelles, la mise en place d'un maillage territorial des structures d'urgence, la réduction des inégalités d'accès aux soins d'urgence, le développement des actions de formation aux premiers secours pour le plus grand nombre. Dix propositions ont été retenues par l'Académie nationale de médecine, en termes d'organisation et de moyens.

SUMMARY

In France, acute life-threatening situations are handled by the French Secours à Personne (assistance to persons) and emergency medical facilities. An unequivocal success, this early management of life-threatening emergency situations relies upon centralized call reception, medical dispatching, and immediate on-site emergency medical care. We describe the different emergency care providers and steps involved in the response to emergency situations. Each call centre (Samu, phone number 15 ; Sapeurs-Pompiers, 18) provides a response tailored to the nature of incoming calls for assistance. A check-list of grounds for an " automatic response " by the SDIS (Service Départemental d'Incendie et de Secours — the French fire brigade) is in use, ensuring that firefighters are often the first on the spot, while the knowledge and skills of the dispatching physician are essential to ascertain the patient's needs, to preserve life and vital functions, and to ensure the patient is sent to the appropriate emergency healthcare facility. In life-threatening emergency situations, patients must be brought straight to the appropriate reference emergency healthcare facility, as quickly as possible, without prior admittance to an emergency department. This is the procedure for extremely acute emergency situations in the following areas: trauma (multiple trauma and/or uncontrolled bleeding, spinal cord trauma), delivery bleeding, other life-threatening situations such as ischemic heart disease, cardiac arrest (sudden death), cerebrovascular stroke and ensuing brain damage, some acute respiratory situations such as anaphylactic shock, foreign-body inhalation, electrocution, drowning, drug overdose, certain forms of poisoning, and conditions requiring initial hyperbaric oxygen (diving accidents, acute carbon monoxide and smoke poisoning). The reasons for suboptimal emergency care in

life-threatening situations are currently a major issue, with medical facilities being reduced in some areas, fewer voluntary firemen, hospital reorganization, tight funding, difficulties of medical dispatching, and the varying skills of " first-on-the-scene " emergency workers. Grievances include late emergency responses, inappropriate medical care, and dispatching to the wrong facility. This raises the question of equal opportunity for all in a country with widely varying geographic features and population density. Improvement in the system's efficiency will require a series of objectives to be met in varied and complementary — Enhanced functional coordination, by speeding up the deployment of the ANTARES digital radio-frequency transmission network (Adaptation Nationale des Transmissions Aux Risques Et aux Secours). — Implementation of a network of emergency services with varying degrees of emergency healthcare management related to the technical nature of the facilities. Three levels of emergency healthcare must be made available: level 1 is provided by local hospitals, level 2 includes support facilities available in general hospitals (not necessarily the nearest hospital), and level 3 provides specialized healthcare in large and/or training hospitals with specialized departments. Life-threatening emergency situations are to be handled by level 2 or 3 facilities. Specific facilities must be selected as reference centers. In France, the ARS (Agences Régionales de Santé) is in charge of this procedure, as it provide funding for healthcare continuity. — Reducing inequalities in access to emergency care. This will involve improving the network of SDIS brigades, making local medical facilities more responsive, delegating more medical procedures, on-site telemedicine, providing more helicopters equipped with healthcare facilities, more automated external defibrillators, and more dedicated neuro-vascular units. — First aid training must be made widely available. The French National Academy of Medicine has approved ten recommendations regarding organization and facilities.

RECOMMANDATIONS

L'interconnexion étroite des urgences pré-hospitalières avec les structures hospitalières les mieux adaptées à leur prise en charge, la variété des situations d'urgence vitale, la multiplicité des disciplines concernées, l'étendue des moyens à mettre en œuvre, l'ampleur des compétences requises, la diversité des implications économiques, administratives, politiques, morales, rendent impossible l'énumération exhaustive des mesures destinées à améliorer la situation actuelle. Nous nous bornerons dans ce rapport à cibler quelques recommandations qui paraissent prioritaires :

En terme d'organisation

1 — **Dans le cadre du financement des différentes missions hospitalières, " sanctuariser " celles qui relèvent des urgences vitales, au sein des missions d'intérêt général** (MIG).

2 — **Améliorer le maillage territorial**. Favoriser la création, le développement de la **coordination** des moyens d'intervention rapide et des structures de proximité ou de relais de prise en charge des urgences

vitales. Tenir compte des particularités géographiques, démographiques, économiques de chaque région.
Cette **organisation en réseau** doit s'appuyer sur des règles de partage définies, avec contractualisation entre les différentes structures.

3 — Développer ou créer s'ils n'existent pas, des **pôles de référence de prise en charge de l'extrême urgence** traumatologique, gynécologique, cardiologique, neurologique et générale (respiratoire, hémorragique, toxicologique, avec, si nécessaire, appel au centre anti-poison, métabolique, dans le cadre de services ou d'unités de réanimation).

4 — **Connaître par tous les acteurs, la cartographie des centres reconnus pour chaque type d'urgence vitale**, permettant de " **shunter la proximité** " et d'instituer à la fois l'orientation et les connexions d'accueil pendant le transport du patient, de telle sorte que l'équipe qui doit le recevoir soit opérationnelle avant son arrivée.
Ceci justifierait une signalisation des filières en particulier la " filière du suraigu essentielle " pour que le patient soit immédiatement et directement hospitalisé dans la structure adéquate, partout en France.

EN TERME DE MOYENS

5 — Développer et mutualiser les **moyens de transport** rapides et médicalisés, en particulier **héliportés**, l'arsenal des **défibrillateurs**, la **télémédecine d'urgence**.

6 — Généraliser quand cela est possible le **début du traitement pendant le transport**.

7 — Inciter les maisons médicales à s'impliquer dans la **permanence des soins**.

EN TERME DE FORMATION — EDUCATION

8 — **Eduquer** à l'urgence vitale les **médecins** (dès la faculté), les **infirmier(e)s**, les **secouristes**, les **scolaires** comme les **étudiants et** le **public en général (par l'intermédiaire de la télévision)**.

9 — **Exiger une formation de niveau élevé des médecins urgentistes**.

10 — **Favoriser la délégation de compétences**, en particulier au bénéfice des sapeurs-pompiers, en précisant les devoirs, les limites et les responsabilités de chacun des acteurs.

Sans oublier que : l'amélioration de cette prise en charge pré-hospitalière des urgences vitales de l'adulte commence aussi par la conscience des effets regrettables d'une possible compétition, liée à des facteurs humains hélas difficilement évitables, entre les différents acteurs.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 15 mai 2012, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

Ce rapport dans son intégralité peut être consulté sur le site www.academie-medecine.fr

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 893-907, séance du 24 avril 2012

COMMUNICATION

Mise en condition de survie des blessés en opération extérieure : procédure et expérience à partir du terrain afghan

MOTS-CLÉS : MÉDECINE MILITAIRE. GUERRE. INTERVENTION DE SAUVETAGE. RÉANIMATION. AFGHANISTAN

Conditions for the survival of combat casualties in overseas operations : procedure and experience from the Afghan out-of-hospital theater

KEY-WORDS (Index medicus) : MILITARY MEDICINE. WAR. RESCUE WORK. RESUSCITATION. AFGHANISTAN

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

Bruno PALMIER *

RÉSUMÉ

Les conflits récents ont amené le service de santé des armées français à préciser la mise en condition de survie des blessés de guerre en opération extérieure. La majorité d'entre eux est victime de blessures par explosion et un contrôle précoce de l'hémorragie est le moyen principal d'améliorer la survie. Une procédure appelée « Sauvetage au Combat » est enseignée pour la mise en condition de survie de ces blessés. Elle est appliquée depuis quelques années sur le terrain afghan.

SUMMARY

Recent conflicts have led the French Army Health Service to specify the setting condition for the survival of combat casualties in overseas operations. The majority of them are victims of explosion injuries, and an early and effective control of bleeding is the primary means of improving survival. A procedure called " Combat Rescue " is taught. This chronological procedure favours external haemostasis and led to specific equipment, in particular a tourniquet and a haemostatic bandage of high efficiency. It is applied in recent years on the Afghan out-of-hospital theatre. A very front medical presence, which is systematic during evacuations, is a feature of the French Army Health Service operations support.

* Anesthésie-Réanimation d'urgences, Hôpital d'Instruction des Armées, Sainte-Anne — 83041 Toulon cedex ; e-mail : bruno.palmier@free.fr

Tirés-à-part : Professeur Bruno PALMIER, même adresse
Article reçu le 29 mars 2012, accepté le 23 avril 2012

INTRODUCTION

Le sujet sera limité à la médecine de guerre à l'Avant, qui commence avec le relevage du blessé, sa mise en condition de survie sur le terrain et son évacuation vers une unité médicochirurgicale.

La nature des conflits a évolué depuis les vingt dernières années

Les conflits dits de haute intensité, ont été peu à peu remplacés par des conflits dits de basse intensité au cours desquels les attaques ne sont plus forcément frontales. Les cibles sont à la fois militaires et civiles. Les conflits sont devenus « asymétriques », une force constituée faisant face à un ennemi en principe inférieur, mais menant une guérilla urbaine ou rurale, les ennemis étant mêlés aux civils avec des armes dites non conventionnelles.

Ce changement de nature est devenu net après la guerre du Golfe.

Les français y ont été confrontés à Sarajevo et en ex Yougoslavie entre 1992 et 1996, les américains pendant le raid de Mogadishu en 1993, les israéliens depuis 2002 et en particulier pendant la deuxième guerre du Liban en 2006, et il existe un nombre important de données américaines et britanniques depuis 2003 en Irak et en Afghanistan.

Les lésions les plus fréquentes sont celles par éclats et explosions : déjà majoritaires pendant la guerre du VietNam (70 %), elles sont estimées à 79 % en Irak et Afghanistan [1]. Les autres lésions sont celles par balles et dans les conflits strictement urbains (Sarajevo, Mogadishu) on observe des fréquences égales de lésions par balles et de lésions par éclats.

Les éclats ou explosions sont certes entraînés par des armes conventionnelles comme mines, obus ou grenades, mais les agents lésionnels actuels les plus fréquents sont des engins explosifs improvisés (IED), 30 % dès 2003 en Irak [2]. L'imagination pour confectionner ces dispositifs explosifs n'a pas de limite : contenants de toutes sortes (bouteilles, bonbonnes), contenus les plus traumatiques possibles (clous, verre, morceaux de pneus armés), positionnement à toute hauteur, déclenchement à la pression ou à distance (téléphone portable).

Les véhicules blindés légers lorsqu'ils sont engagés sont la cible de mines et d'obus pénétrants ; les servants de ces engins sont parfois victimes de lésions multiples impressionnantes associant à des degrés divers des lésions par éclats (amputations, fractures et polycriblage), un blast auditif, des brûlures des membres, des brûlures des voies respiratoires et une inhalation de fumées (« Anti-Tank Missile Syndrome »).

Les lésions concernent majoritairement les membres (55 %)

La fréquence de l'atteinte du thorax et de l'abdomen chez les militaires a diminué à cause du port des effets de protection individuelle (EDPI) (figure 1a), respective-

ment 13 et 12 % au VietNam contre 6 et 7 % dans les conflits plus récents [1]. Chez les civils (sans EDPI) lors des évènements de Sarajevo, la fréquence respective des atteintes du thorax et de l'abdomen s'élevait à 20 et 26 %, alors qu'elle était inférieure à 5 % chez les militaires français bien équipés [3].

De quoi meurt-on à l'Avant ?

Immédiatement et dans les 10 à 15 minutes de plaie cérébrale, d'exsanguination, de pneumothorax compressif, d'asphyxie.

Toute réflexion sur le soutien médical dans ce contexte est basée sur la notion de « morts évitables » : 15 à 20 % dans les séries bien étudiées (exhaustivité des données + autopsie).

Ce qui domine est la mort évitable par HÉMORRAGIE : 83 à 87 % des cas, moitié hémorragie des membres, moitié hémorragie non compressible du tronc [4].

Les challenges du soutien médical dans ces circonstances sont donc :

— d'apprendre des gestes salvateurs réflexes, à réaliser au plus vite et donc au plus près, par les combattants eux-mêmes et les auxiliaires sanitaires lorsqu'ils arrivent ; ces gestes peuvent éviter la mort dans les minutes,

— de permettre l'accès à une solution chirurgicale dans les deux heures par une mise en condition de survie médicalisée.

DOCTRINE FRANCAISE DE LA MISE EN CONDITION DE SURVIE DU BLESSÉ DE GUERRE : LE SAUVETAGE AU COMBAT (SC)

Les grands principes de la doctrine française du soutien médical du blessé de guerre sont contenus dans un document OTAN intitulé « Concept de soutien médical des opérations » [5]. On distingue ainsi *le soutien médical de rôle 1,* celui assuré par le médecin d'unité et son personnel, celui de la médecine de l'Avant, *le soutien médical de rôle 2* qui s'exerce dans l'antenne chirurgicale la plus proche, réalisant parfois une véritable chirurgie de l'Avant, *le soutien médical de rôle 3*, dans un hôpital médico-chirurgical plus important (HMC) comme il existe en Afghanistan sur le site de KAIA (pour Kaboul International Airport).

Sur le plan purement technique, la mise en condition de survie du blessé de guerre est déclinée dans un document appelé « Sauvetage au Combat » (SC), élaboré de façon collaborative sous l'égide de la chaire d'anesthésie réanimation et urgences appliquées aux armées. Ce document, à la fois technique et pédagogique, est édité sous le timbre de l'École du Val de Grâce (EVDG) [6]. Une version actualisée devrait paraître courant 2012.

Le SC est enseigné (formation initiale, formation continue, formation des formateurs) dans les 6 CITERA (Centres d'Instruction aux Techniques de Réanimation à l'Avant), intégrés dans différents Hôpitaux d'Instruction des Armées.

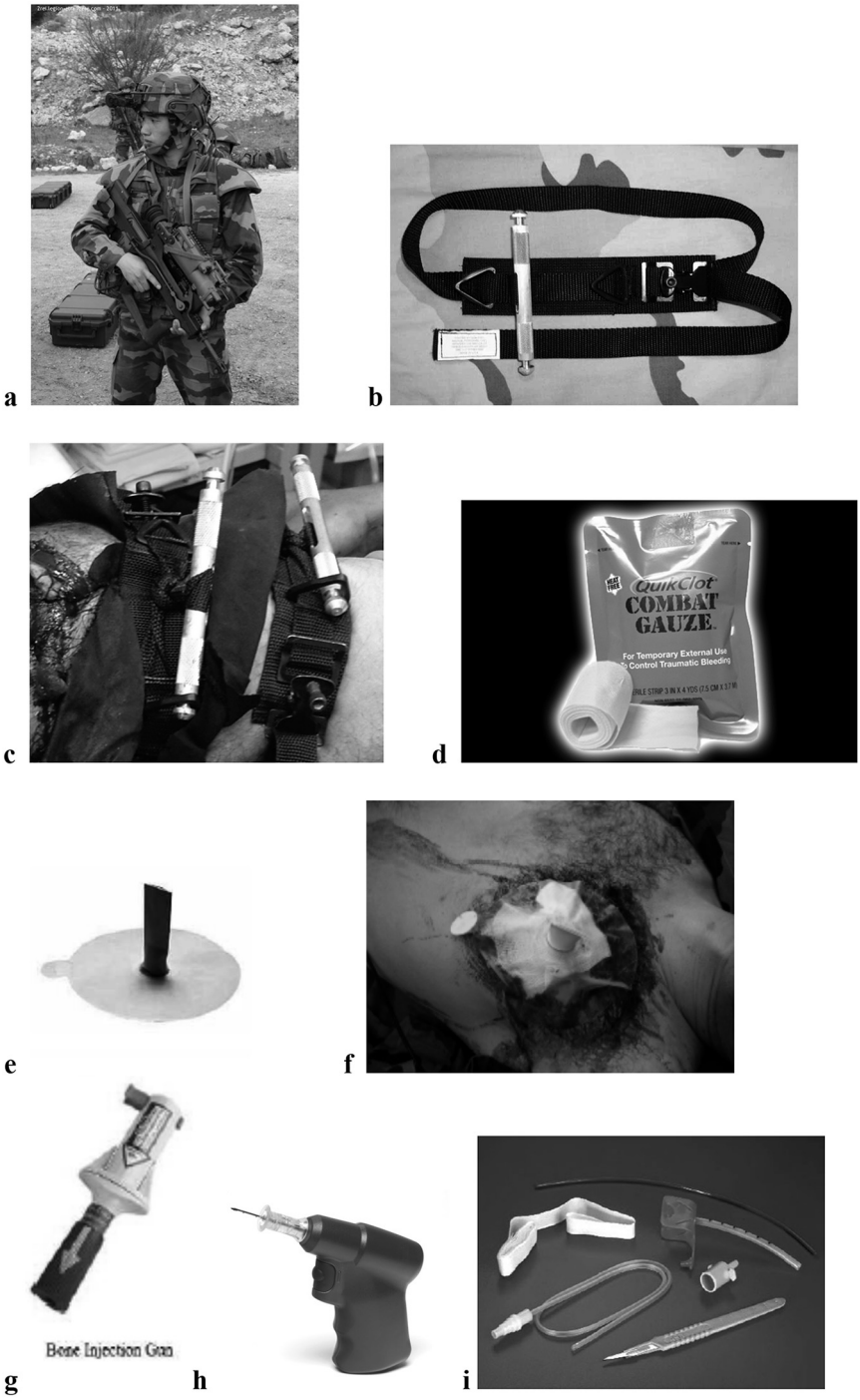


FIG. 1. — Effets de protection individuelle et principaux dispositifs de la dotation du Service de Santé des Armées pour la réalisation du sauvetage au combat.

a. combattant avec treillis Félin et protections balistiques **b.** garrot SOFTT™ **c.** garrots serrés à la cuisse **d.** pansement hémostatique **e.** valve d'Ascherman® **f.** pansement de plaie thoracique avec valve **g.** dispositif intra-osseux de type BIG® **h.** dispositif intra-osseux de type EZIO® **i.** matériel de coniotomie de type miniTRACH®

La médecine de l'Avant représente la première étape de la Médecine de Guerre, elle est réalisée par les médecins d'unité, leurs infirmiers et auxiliaires sanitaires, elle a pour objectif de mettre en conditions de survie le blessé de guerre et de le confier à l'étape suivante aux anesthésistes et aux chirurgiens (première unité médicochirurgicale opérationnelle).

Le SC est un standard de soins dont il existe trois objectifs, qui sont par ordre de priorité : la survie du blessé de guerre, la maîtrise de l'exposition du personnel engagé et la poursuite de la mission opérationnelle.

Les actions du SC comportent trois niveaux de soins successifs et complémentaires.

Le SC de niveau 1

Seuls sont réalisés des gestes salvateurs compatibles avec les dangers du combat, notamment le feu ennemi. Il est mis en œuvre dans les toutes premières minutes suivant la blessure par tout militaire engagé proche de la victime ou par le blessé lui-même.

Le SC de niveau 2

Sont réalisés des gestes complémentaires à ceux du SC1, toujours compatibles avec le contexte opérationnel, par des personnels de santé (auxiliaire sanitaire, infirmier, médecin) ayant reçu une formation spécifique.

Le SC de niveau 3

Il s'agit de réaliser des gestes de réanimation plus difficiles, complémentaires de ceux du SC1 et SC2 et leur mise en œuvre concerne essentiellement les médecins et certains infirmiers, tous ayant reçu une formation spécifique.

La description qui suit illustre le concept actuel de « Damage Control Resuscitation », dans sa phase initiale préhospitalière ou « Damage Control Ground Zero » [7].

Déroulement programmé d'un sauvetage au combat

Quatre étapes chronologiques sont réalistes à décrire.

SOUS LE FEU

Le combattant blessé doit savoir se mettre à l'abri et mettre en œuvre lui-même les moyens de contrôler ses hémorragies. C'est le temps fondamental de l'extraction sous le feu qui est un acte de combat réalisable instinctivement par opportunité, sur ordre, ou de façon différée et préparée. Le seul geste salvateur à pratiquer dans cette phase est la pose d'un garrot, garrot dit « tactique », parce qu'il sert à stopper l'hémorragie pendant cette phase plus ou moins longue d'extraction vers un abri. Ce geste doit être réalisé par le combattant lui-même (SC1), son camarade le plus

proche (SC1), par tout personnel de santé présent (qu'il soit qualifié SC2 ou SC3) et tout militaire au combat doit avoir un ou deux garrots sur lui.

Le garrot actuel de la dotation (SOFTT—) (figures 1 b et 1 c) est assez facile à poser, peut être posé avec une seule main, son efficacité est réglable et son verrouillage est fiable. La formation sur la pose du garrot est un des enseignements majeurs du SC1.

L'hémorragie non accessible au garrot sera comprimée (pansement et compression manuelle si possible).

Prendre le temps d'immobiliser un rachis, de réaliser une ouverture des voies aériennes supérieures ou de faire un massage cardiaque externe est jugé dangereux sous le feu.

Á L'ABRI, au NID de BLESSÉS

Le nid de blessés est le premier endroit à l'abri (simple mur par exemple).

Le contrôle de l'hémorragie est reconsidéré, complété et d'autres gestes de survie sont réalisés.

Selon le contexte tactique, les combattants sont désarmés (les blessés ennemis, ceux qui sont inconscients ou qui présentent un trouble du comportement) et l'armement est sécurisé.

Arrêter les hémorragies

Point de Compression et Garrot. Une hémorragie abondante relève de la pose d'un garrot qui favorise la survie si cette pose intervient avant l'apparition d'un choc, comme devant un arrachement ou un quasi arrachement de membre. Un second garrot peut être nécessaire, en particulier au niveau des cuisses. Un garrot pneumatique peut être plus efficace.

La lettre T (pour « Tourniquet ») et l'heure de pose du garrot doivent être annotées sur le blessé et sur sa fiche médicale d'évacuation (Fiche Médicale à l'Avant ou FMA).

Conversion d'un garrot tactique. Tout garrot posé sous le feu le temps de l'extraction doit être réévalué dès que le blessé est à l'abri.

Il existe des conditions dans lesquelles il ne sera pas desserré : contexte tactique non maîtrisé, surveillance immédiate incertaine, amputation traumatique, pansement relais semblant difficile à réaliser, blessé inconscient, garrot posé depuis plus de quatre heures, délai d'accès à une formation médicochirurgicale inférieur à une heure.
La conversion consiste à confectionner le pansement relais, à desserrer le garrot tout en le laissant en place et à surveiller attentivement pendant au moins vingt minutes. Si la reprise du saignement conduit à resserrer le garrot, il sera laissé ainsi jusqu'à la première formation chirurgicale.

Pansement compressif. Le pansement en dotation dans la trousse individuelle du combattant est celui dit « israélien ». D'autres existent en complément, comme le pansement OLAES Modular Bandage®, plus large et plus compressif. Ces dispositifs permettent le packing des plaies délabrantes.

Pansement hémostatique. Le pansement hémostatique actuel en dotation est une bande de gaze imprégnée de kaolin (Quikclot Combat Gauze®) (figure 1 d). Il est adaptable aux petites cavités comme aux plaies de plus grande surface. Il doit être appliqué avec une compression manuelle de trois à cinq minutes puis recouvert d'un pansement compressif simple. Il est bien entendu inclus dans le packing des plaies hémorragiques dites jonctionnelles (plis inguinaux, fesses, périnée, creux axillaires, base du cou). Une plaie du cuir chevelu peut bénéficier de la pose d'un pansement hémostatique et compressif.

Stabilisation pelvienne. L'hémorragie par traumatisme fermé du bassin ou plaie abdomino-pelvi-fessière peut être limitée par une contention pelvienne. Elle doit être réalisée à hauteur des grands trochanters, soit avec la ceinture de contention pelvienne de la dotation, soit avec un moyen de fortune comme une simple écharpe.

Hémostase des fosses nasales. Dans certains traumatismes maxillo-faciaux, l'hémorragie échappe aux méchages classiques et l'on doit avoir recours à des sondes à ballonnet, comme une banale sonde de Foley.

Maintenir les voies aériennes supérieures (VAS) ouvertes

Deux situations schématiques sont envisagées :

Obstruction des VAS. La bouche est désobstruée au doigt ganté. La position spontanée de confort respiratoire est respectée et le blessé n'est jamais allongé sur le dos. Le blessé inconscient est placé sur le côté (PLS) de façon à favoriser l'écoulement sanguin bucco-nasal vers l'extérieur. La mâchoire inférieure est subluxée.

La persistance de signes asphyxiques par obstruction des VAS doit conduire à pratiquer une CONIOTOMIE percutanée, avec le kit Mini Trach 2® de la dotation (canule de 4 mm de diamètre interne, sans ballonnet) (figure 1 i) ; c'est un geste du niveau SC2.

Blessé inconscient sans obstruction des VAS. Mise en PLS, pose d'une canule de Guédel et subluxation de la mâchoire inférieure sont les mesures d'attente recommandées.

Rechercher un trouble de ventilation et assurer une ventilation suffisante

Les effets de protection individuelle doivent être retirés et les vêtements découpés aux ciseaux pour examiner le thorax.

Pneumothorax suffocant. Les signes de détresse respiratoire et de détresse hémodynamique sont enseignés au niveau SC2.

La stratégie de l'exsufflation d'urgence obéit à un protocole.

— Exsufflation à l'aiguille avec un cathéter veineux périphérique 14G par voie antérieure en première intention, puis par voie axillaire en seconde intention (toujours dans le cadran supéro-externe, à l'extérieur de la ligne médio-claviculaire et au dessus de la ligne bi-mamelonnaire) ; ce geste est du niveau SC2.

— Thoracostomie au doigt (bistouri, pince de Kelly, valve d'Ascherman® et/ou pansement 3 côtés sur 4) en cas d'échec des exsufflations à l'aiguille (figure 1 e) ; ce geste est du niveau SC3.

Plaie du thorax (soufflante ou non)

En l'absence de détresse respiratoire, toute plaie du thorax doit être couverte par un pansement non occlusif, de type 3 côtés sur 4, et la surveillance s'attache à détecter la survenue d'un pneumothorax suffocant.

Quand une détresse respiratoire est manifeste, la stratégie est la suivante :

— Éliminer un pneumothorax suffocant et au besoin l'exsuffler

— La détresse respiratoire persiste malgré la stratégie d'exsufflation et il faut drainer le thorax : thoracostomie au doigt (bistouri, pince de Kelly, valve d'Ascherman® et/ou pansement 3 côtés sur 4) (figure 1 f)

— La détresse respiratoire persiste malgré le drainage qui semble fonctionnel : il faut assister la ventilation. Oxygénothérapie et Intubation Orotrachéale (IOT) sont les techniques de référence, mais ne sont pas toujours réalisables au Nid de Blessés et le blessé intubé représente à ce stade de l'évacuation une grande contrainte logistique.
Ce geste d'IOT, du niveau SC3, doit rester exceptionnel.
L'alternative retenue à l'IOT est la coniotomie chirurgicale réalisée sous anesthésie locale (canule de 6 mm de diamètre interne, avec ballonnet).

Placer un accès vasculaire

Ce geste est envisagé précocement car la vasoconstriction périphérique et l'hypothermie vont rendre sa réalisation plus difficile avec le temps. Ce geste est du niveau SC2.

Voie veineuse périphérique en première intention. Un cathéter 18G est suffisant, posé là où il est possible de le faire, solidement fixé. Un remplissage vasculaire n'est pas utile chez le blessé conscient non choqué (pouls radial bien perçu). Ce cathéter est obturé et reste à disposition.

Perfusion intra-Osseuse. C'est l'alternative de première intention chez un blessé choqué (pouls radial filant ou non perçu). Les dispositifs en dotation sont manuels (Trocart de Mallarmé®, Aiguille de Jamshidi®) ou automatiques (Bone Injector Gun®, EZIO®) (figures 1 g et 1 h).

La voie veineuse centrale n'a aucun intérêt à ce stade de la prise en charge.

Quand et comment faire un remplissage vasculaire ?

Instauration et surveillance du remplissage vasculaire sont du niveau SC2.

Les indications formelles sont le trouble de conscience, l'absence de perception du pouls radial (PAS < 70 mm Hg) et la perception d'un pouls radial filant (PAS entre 70 et 90 mm Hg). L'altération de l'état de conscience (traumatisé crânien avec plaie ou embarrure par exemple) doit toujours être réévaluée à pouls radial bien frappé (PAS ≥ 90 mm Hg).

Il est appliqué une stratégie de remplissage vasculaire à faible volume, avec recours précoce à une amine vasopressive (l'Adrénaline est ici retenue), et administration précoce d'acide tranexamique.

Le premier soluté est du Sérum Salé Hypertonique à 7,5 %, 250 ml en 10 minutes.

En l'absence de restauration du pouls radial, un second soluté est perfusé : un Hydroxy Ethyl Amidon (HEA), 500 ml en 30 minutes et de l'Adrénaline est titrée en même temps : 1 mg/ml ramené à 10 ml de sérum physiologique, injecté ml par ml. Les réinjections et la modulation du débit d'HEA sont fonction des objectifs à obtenir, pouls radial et conscience.

Sont bien entendu recherchés et traités une reprise d'hémorragie externe, la survenue d'un pneumothorax compressif.

L'acide tranexamique doit être administré dans les 3 premières heures après un traumatisme, et en pratique nous l'utilisons après l'échec du premier soluté de remplissage, en même temps que le second soluté et le début de titration de l'adrénaline : 1 g (2 ampoules) dilué dans 100 ml de sérum physiologique en 10 minutes.

Prévenir l'hypothermie

C'est une préoccupation constante de la mise en condition de survie, et il faut y penser après chaque étape gestuelle : isoler du sol, ne découvrir que le minimum nécessaire à l'examen, aux gestes et à la surveillance, replacer dès que possible les EDPI, couverture de survie simple ou triple couche, tout autre moyen de protection.

AU POINT de RASSEMBLEMENT des BLESSÉS (PRB)

Le Nid de Blessés peut devenir le PRB s'il est tactiquement le lieu le plus sûr pour accueillir tous les blessé et permettre leur mise en condition définitive pour l'évacuation tactique.

Ce qui est réalisé doit rester simple. Plusieurs blessés peuvent être à prendre en charge.

On ne dispose pas encore forcément de tout le matériel nécessaire.

Réévaluer et rechercher d'autres lésions

On réévalue et on complète les gestes réalisées au Nid de Blessés.
Atteinte oculaire : pansement binoculaire non compressif.
Lésions cutanées : examen systématique en retournant le blessé, découpe des vêtements si nécessaire (ciseaux de la dotation), recherche soigneuse des points d'entrée et de sortie des projectiles.
Suture du scalp : points en croix avec du fil (0) de la dotation ou agrafes.

Immobiliser et assurer une analgésie

Positions antalgiques, par exemple MI fléchis pour relâcher les muscles abdominaux.
Immobilisation des fractures avec vérification des pouls lors des manœuvres de traction.

L'immobilisation participe à l'analgésie : attelle, écharpe, ceinture pelvienne en dotation, dispositif KED™ en dotation, collier cervical chez un blessé inconscient en cas de chute de grande hauteur ou d'accident dans un blindé (explosion, retournement).

Analgésie

La morphine est le produit de référence et tout combattant dispose d'une syrette de 10 mg, à administrer par voie sous-cutanée, (geste du niveau SC1). Une deuxième syrette peut être injectée au bout de 30 minutes (geste du niveau SC1) et une troisième encore 30 minutes plus tard (geste du niveau SC2) si le pouls radial est bien frappé et en l'absence de trouble de conscience. L'administration titrée de morphine IV est un geste du niveau SC3.

L'enseignement du niveau SC3 comprend l'utilisation de la kétamine à visée analgésique et la réalisation d'un Bloc Ilio Fascial à la lidocaïne 1 % non adrénalinée.

Réaliser une asepsie, les pansements et l'antibiothérapie

Le nettoyage des plaies se fait à l'eau claire, un soluté stérile n'étant pas nécessaire.
L'emballage utilisera des pansements de taille adaptée.
Il est recommandé d'utiliser des pansements humides pour la couverture des éviscérations et des brûlures.
L'antibiotique retenu est l'Augmentin®, 2g IV, une fois, systématiquement pour toute plaie ou toute fracture ouverte ; il doit être administré le plus précocement possible dès que l'équipe est à l'abri du feu. En cas d'allergie connue aux pénicillines (nécessité d'identifier les allergiques avant la projection), il sera administré clindamycine et gentamicine dès la première formation médicochirurgicale.

Mettre en posture d'attente

PLS pour les blessés inconscients, **demi-assise** pour les blessés dyspnéiques, **Couchée MI surélevés semi fléchis** pour les blessés choqués et les blessés de l'abdomen.

Les EDPI doivent toujours être replacés.

Réévaluer, documenter, surveiller

Il faut inlassablement rechercher un saignement extériorisé, rechercher le pouls radial, vérifier les VAS et la respiration, rester en contact avec les blessés (conscience, explication des soins).
Boire est possible.
La documentation concerne le Garrot (T), la Morphine (M), et tous les éléments à remplir impérativement sur la Fiche Médicale à l'Avant (FMA) en vigueur sur le théâtre des opérations.
Surveiller c'est répéter la recherche d'une hémorragie, d'une obstruction des VAS, d'un pneumothorax compressif, c'est garder le contact avec le blessé et rechercher la perception du pouls radial.

Rester en liaison, rendre compte, préparer l'évacuation

Il faut que l'équipe santé reste en liaison avec le chef de groupe.
Il faut rédiger le message d'évacuation, dit MÉDÉVAC, en vigueur sur le théâtre.
Il faut préparer le transfert vers le vecteur (VAB ou hélicoptère) en s'assurant toujours et avec rigueur des mêmes préalables : hémorragies contrôlées, VAS libres, pas de pneumothorax suffocant, pouls radial perçu, abords vasculaire et aérien sécurisés.
Il faut enfin respecter les procédures et les consignes de balisage du point où poser l'hélicoptère ainsi que les consignes du responsable d'embarquement.

DANS LE VECTEUR D'ÉVACUATION

La phase d'accès au vecteur est souvent critique : conditions d'accès, préparation de la zone, progression vers le vecteur, passage des consignes, il existe peu de place pour l'improvisation.

Matériels disponibles dans le vecteur

Le matériel présent quelque soit le vecteur permet à l'équipe médicale de réaliser un niveau de soins SC3 (monitorage, oxygénothérapie, intubation, ventilation, drainage thoracique).

Derniers préalables avant le transfert dans le vecteur

Aucune détresse ne doit retarder l'évacuation médicale vers le chirurgien dans la mesure où tous les gestes du sauvetage au combat ont été réalisés.
Un soin particulier sera apporté à la sécurisation des dispositifs mis en place, en particulier abord des voies aériennes et des voies vasculaires.

Surveillance

Elle est à la fois VISUELLE, TACTILE et VERBALE avec utilisation d'un tableau blanc, réalisant un contact permanent visuel et verbal avec le blessé, les doigts sur le pouls radial.

L'accompagnant auxiliaire sanitaire ou infirmier (niveaux de soins SC2) a des consignes claires : pouvoir arrêter une hémorragie (et on dispose dans le vecteur du garrot pneumatique de type EMT), maintenir les VAS ouvertes, assurer une ventilation suffisante, vérifier l'accès vasculaire, pouvoir en replacer un autre, surveiller et poursuivre le remplissage vasculaire et l'administration d'adrénaline, assurer l'analgésie, prévenir l'hypothermie.

Rester en liaison avec le chef de bord

L'accompagnant doit être au courant de la progression du vecteur et adapter sa surveillance.

Documenter ce qui est fait

La fiche médicale de l'Avant doit être complétée en fonction des évènements et permet d'assurer une transmission de données pertinente à l'équipe médicochirurgicale. Elle sera plus tard un document clé du débriefing des opérations.

Remarque Pédagogique

Afin de faciliter l'enseignement du SC dans les CITERA, en particulier le niveau SC2 destiné à des auxiliaires sanitaires et des infirmiers, peu familiarisés avec la pathologie traumatique grave et encore moins avec celle des blessures de guerre, nous avons décidé pour dérouler cette procédure chronologique du SC, d'utiliser un acronyme aux vertus mnémotechniques : le SAFE-MARCHE-RYAN. Tout ce qui sauve le blessé dans les premières minutes y figure et ce moyen de mémorisation est adapté à l'enseignement des trois niveaux de SC.

*SAFE e*st applicable d'emblée : Savoir répliquer par les armes, Appréhender ce qui se passe, se mettre en lieu sûr avec le blessé, Évaluer si le blessé saigne, s'étouffe et s'il est conscient. *MARCHE* reprend les points principaux de la mise en condition de survie : hémorragie Massive, obstruction des VAS, Respiration compromise, Choc, Hypothermie, Évacuation. *RYAN* permet de penser à Réévaluer les blessés, à penser aux Yeux, à l'Analgésie, à Nettoyer les plaies.

DOCTRINE FRANCAISE DE LA MISE EN CONDITION DE SURVIE DU BLESSÉ DE GUERRE : ASPECTS TACTIQUES

La doctrine française peut être illustrée par le déploiement actuel de deux Sous Groupements Tactiques InterArmes (SGTIA) en Afghanistan.

Le dispositif militaire français engagé (environ 3 600 personnels) opère au sein de la Task Force La Fayette, qui constitue l'une des sept brigades de combat du Commandement Régional Est (district de Surobi et province de Kapisa à l'est et au nord-est de Kaboul).

Cette Force a son état major installé à Nijrab et elle comprend deux SGTIA (Kapisa et Surobi),

Un bataillon logistique basé à Kaboul et un bataillon d'hélicoptères basé sur l'aéroport (KAIA) permettant d'amener directement les blessés sur l'HMC (rôle 3).

Le SGTIA peut être décrit avec quatre composantes de combattants :

— *L'équipe* (n = 3), premier pion de toute manœuvre où seul le niveau de soins SC1 s'applique

— *Le groupe* (n = 10, commandé par un sergent), plus petit échelon de commandement et plus petite unité de combat pouvant être isolée sous le feu et qui comprend un auxiliaire sanitaire référent SC2

— *La section* (n = 40 à 50, commandée par un lieutenant), le premier échelon tactique dont l'engagement va faire se constituer le Nid de Blessés. La section comprend quatre à cinq auxiliaires sanitaires SC2 et pour le Nid de Blessés un binôme de travail infirmier (parfois médecin) / auxiliaire sanitaire SC2

— *Le groupement tactique* (quatre à cinq sections, commandé par un capitaine), c'est la place du Poste de Secours armé par un médecin, deux infirmiers et cinq auxiliaires sanitaires SC2. Selon les circonstances, le Nid de Blessés devient PRB ou un PRB est constitué dans un endroit tactiquement plus pertinent (ce peut être le Poste de Secours du groupement), dans tous les cas le médecin et son personnel y assurent le Sauvetage au Combat.

L'évacuation sanitaire sur KAIA est appelée MÉDÉVAC tactique (l'évacuation aérienne sur la Métropole est appelée MÉDÉVAC stratégique).

Cette évacuation est médicalisée. Un message (dit « 9 LINE ») est adressé au régulateur à l'état major à Nijrab. Les hélicoptères sont activés et une équipe (médecin + infirmier) est prête en permanence. Trois hélicoptères sont dédiés à ce travail (deux de type Caracal et un de type Puma) ; ils permettent de transporter quatre blessés couchés dont deux blessés graves. Il existe toujours un hélicoptère d'escorte. L'HMC de KAIA est joint en vingt à trente minutes.

Au plus fort des évacuations, 104 blessés ont ainsi été transportés en août 2011.

L'année 2011 a été la plus meurtrière pour les soldats français : 26 décès, 98 blessés graves (traumatisés crâniens et faciaux, traumatisés du tronc et délabrements des membres inférieurs pour la majorité), 197 blessés mineurs (dont lésions orthopédiques et blessures psychiques).
Tous ont été rapatriés sur la métropole.

Il apparaît que nous positionnons notre soutien santé différemment de la majorité des armées étrangères (américaine, israélienne et britannique pour l'essentiel). Dans celles-ci, il est opté a priori pour une paramédicalisation exclusive de l'Avant et les évacuations tactiques ne sont pas médicalisées. Le premier intervenant est le « combat medic », personnel formé en neuf semaines aux spécificités du blessé de guerre, avec un « combat medic » pour quarante combattants.

En comparaison et à formation équivalente, le personnel SC2 français est présent dès le groupe tactique qui comporte dix combattants. Surtout, le service de santé des armées français positionne ses médecins d'unité plus en avant que les services de santé alliés. Ils interviennent souvent dès le Nid de Blessés et toujours au PRB ; le soutien d'une section (quarante à cinquante combattants) est assuré dans toute la mesure du possible par un binôme infirmier-médecin.
La plus value apportée par cette présence médicale est précieuse quand plusieurs blessés graves sont à gérer avant évacuation. Par ailleurs, les MÉDÉVAC tactiques françaises sont systématiquement médicalisées.

Toutefois, certaines expériences étrangères récentes ont bousculé le paradigme de la « paramédicalisation » exclusive.

— *Expérience américaine en Irak, bataille de Falloujah, 2003/2004* [8] ; opération de sécurisation des habitations, un médecin, un paramedics et deux medics pour quatre vingt-dix soldats, un ambulance blindée à un bloc d'immeubles, chirurgie accessible dans l'heure, huit morts, quatre vingt-dix blessés, cent cinquante évacuations, un seul mort avant chirurgie,
— *Expérience américaine en Irak, Camp Eagle Study*, 2004/2005 [9] ; étude testant l'emploi de médecins urgentistes et de medics surentraînés aux gestes de survie et à l'emploi de PSL avant chirurgie, trois cent dix-huit blessés, amélioration de la survie avant chirurgie qui passe de 15 à 35 %,
— *Expérience israélienne pendant la deuxième guerre du Liban en août 2006* [10] ; plus de cent cinquante morts et plus de trois mille huit-cents blessés, militaires et civils, prise en charge initiale réalisée par un médecin dans 60 % des cas, premiers soins réalisés dans 51 % des cas dans les trente minutes, toutes les évacuations sanitaires ont été médicalisées,
— *Expérience britannique de Camp Bastion en Afghanistan, 2010/2011* [11] ; utilisation d'un hélicoptère gros porteur pour évacuer directement de la proche zone de combat sur une structure médicochirurgicale, avec à son bord un urgentiste ou un anesthésiste, du personnel qualifié et des PSL (réanimation « en route »), gain de survie inattendu de 15 %.

Bien qu'isolées et exploitant une certaine supériorité tactique, comme la maîtrise des airs, ces expériences témoignent néanmoins du bien fondé de réfléchir chaque fois que possible à positionner les médecins et les compétences plus en avant, parce que la survie des combattants en est améliorée.

CONCLUSION

Depuis cinq ans, le service de santé des armées français s'est adapté au changement de nature des conflits et le terrain afghan a vu une nouvelle application de notre conception de la médicalisation de l'Avant. Quelles compétences techniques retenir et enseigner à tous les échelons du soutien médical, du combattant au médecin ? Le Sauvetage au Combat répond à cette question. Où doivent être positionnés les

médecins le long de la chaîne de survie ? Le médecin est à l'Avant chaque fois que possible et si ce n'est pas possible, des gestes médicalisés délégués à des personnels formés sont réalisés au bon endroit, dans le seul but d'améliorer la survie des blessés.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Champion H.R., Bellamy R.F., Roberts C.P. *et al.* — A profile of combat injury.

[2] J. Trauma. — Inj. Infect. Crit. Care, 2003, *54,* S13-S19.

[3] Peake J.B. — Beyond the purple heart-continuity of care for the wounded in Irak. *N. Engl. J. Med.*, 2005, *352*, 219-22.

[4] Peytel E., Le Marec C., Versier G. *et al.* — Incidence des effets de protection sur les caractéristiques et la mortalité des blessures de guerre. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 2000, *19* (Suppl), 316.

[5] Blackbourne L.H., Czarnik J., Mabry R. *et al.* — Decreasing killed in action and died of wounds rates in combat wounded. *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care,* 2010, *69 (1),* S1-S4.

[6] Concept de Soutien Médical des Opérations. *MED 1.002*, XXX/DEF/DCSSA, 18 octobre 2010, 52 pages.

[7] Enseignement du Sauvetage au Combat dans le Service de Santé des Armées. *Document Pédagogique EVDG*, Décembre 2010, 25 pages.

[8] Le Noel A., Merat S. Ausset S. *et al.* — Le concept de damage control resuscitation. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 2011, 30, 665-678.

[9] Earwood J.S., Brooks D.E. — The seven P's in battalion level combat health support in the military operations in urban terrain environment: the Fallujah experience, Summer 2003 to Spring 2004. *Mil. Med.*, 2006, *171*, 273-277.

[10] Gerhardt R.T., Berry J.A., Blackbourne L.H. — Analysis of life-saving interventions performed by out-of-hospital combat medical personnel. *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care,* 2011, *71*, S109-S113.

[11] Ostfeld I. — Low intensity conflict and lessons from the 2nd Lebanese War. In *The IDF/MC 2nd Ed. International Course on Current Concepts and Doctrine*, mars 2008.

[12] Clarke J.E. — Medical evacuation and triage of combat casualties in RC (SW). In *COMEDS OTAN Communications*, janvier 2010.

GLOSSAIRE

CITERA : Centre d'Instruction aux Techniques de Réanimation à l'Avant
EDPI : Effets de Protection Individuelle
EVDG : École du Val-de-Grâce
FMA : Fiche Médicale de l'Avant
HMC : Hôpital Médicochirurgical
IED : Improvised Explosive Device
MÉDÉVAC : Évacuation médicale
PRB : Point de Rassemblement des Blessés
SC : Sauvetage au Combat
SGTIA : Sous Groupement Tactique Inter Armes

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 909-925, séance du 24 avril 2012

COMMUNICATION

Urgences primaires : prise en charge des urgences vasculaires cérébrales ischémiques

Mots-clés : Accident vasculaire cerebral. Ischémie. Apoplexie hypophysaire. Médecine d'urgence

Primary emergencies : management of acute ischemic stroke

Key-words (Index medicus) : Stoke.Ischemia. Pituitary apoplexy. Emergency medicine

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

Didier LEYS * et Patrick GOLDSTEIN *.

RÉSUMÉ

La démarche diagnostique en urgence face à un accident vasculaire cérébral (AVC) consiste à : — identifier l'AVC sur les notions de déficit neurologique focal brutal et d'emblée maximal fournies par l'interrogatoire et l'examen clinique ; — en préciser la nature ischémique ou hémorragique par l'IRM ou le scanner ; — en préciser le mode évolutif par l'interrogatoire et l'examen clinique ; et — en déterminer la cause. Dans tous les AVC (ischémiques ou hémorragiques) la thérapeutique repose sur : — des mesures générales (traiter une urgence vitale, assurer le maintien des paramètres physiologiques sauf la pression artérielle, et prévenir les complications), — l'admission en unité neurovasculaire, — et plus rarement la chirurgie décompressive dans certaines hypertensions intracrâniennes. En outre, quand il s'agit d'une ischémie, d'autres thérapeutiques peuvent être indiquées : le rt-PA chez les patients admis dans les 4 à 5 heures en l'absence de contre indication, ou l'administration immédiate d'aspirine (160 à 300 mg) chez ceux qui ne sont pas éligibles pour le rt-PA, y compris en présence d'une fibrillation auriculaire. Ces mesures sont urgentes et nécessitent donc une filière d'admission optimale organisée par le centre 15.

* Neurologie et pathologie neurovasculaire, Hopital Roger Salengro Rue Émile Laine — 59037 Lille, CHRU-Lille, et SAMU 59 ; e-mail : didier.leys@chru-lille.fr

Tirés à part : Professeur Didier Leys, même adresse
Article reçu le 19 avril 2012, accepté le 24 avril 2012

SUMMARY

The emergency diagnostic strategy for acute ischemic stroke consists of : — identification of stroke, based on clinical examination (sudden onset of a focal neurological deficit) ; — identification of the ischemic or hemorrhagic nature by MRI or CT ; — determination of the early time-course (clinical examination) and the cause. In all strokes (ischemic or hemorrhagic), treatment consists of : — the same general management (treatment of a life-threatening emergency, ensuring normal biological parameters except for blood pressure, and prevention of complications) ; — decompressive surgery in the rare cases of intracranial hypertension. For proven ischemic stroke, other therapies consist of : rt-PA for patients admitted with 4.5 hours of stroke onset who have no contraindications, and aspirin (160 to 300 mg) for patients who are not eligible for rt-PA. These treatments should be administered within a few hours. A centralized emergency call system (phone number 15 in France) is the most effective way of achieving this objective.

INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) posent un problème majeur par leur fréquence, leur mortalité, les handicaps physiques et cognitifs qu'ils entraînent et le risque de récidive auxquels ils exposent [1]. Ils représentent la troisième cause de mortalité et la première cause de handicap physique dans les pays industrialisés, ce qui en fait une priorité de santé publique [2]. Environ 80 % des AVC sont ischémiques [1]. Chaque année, dans une population occidentale d'un million d'habitants, cinq cents ont un accident ischémique transitoire (AIT) [1] et deux mille quatre cents ont un AVC, dont sept cents (29 %) seront décédés et six cents (25 %) dépendants après un an [1].

D'importants progrès ont été réalisés au cours de ces dernières années dans le domaine de leur prise en charge diagnostique et thérapeutique en phase aiguë. La sévérité du pronostic et l'absence de traitement avaient favorisé pendant longtemps une attitude contemplative face aux AVC. Il en était résulté le maintien à domicile de certains malades, des hospitalisations tardives, des retards de prise en charge intra-hospitalier, une quasi-absence de structures spécialisées, et des insuffisances dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique en milieu hospitalier [3]. A l'époque actuelle, où des moyens thérapeutiques ont été prouvés efficaces pour réduire la mortalité, les séquelles et les récidives, cette attitude passive devient une perte de chance pour le patient. Une prise en charge optimale nécessite toutefois une filière fluide, ce qui est rendu difficile par le nombre important d'intervenants (entourage, système de transport, médecin traitant, urgentiste, neurologue, radiologue), une culture éloignée de l'urgence, et une fenêtre thérapeutique très étroite.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La désobstruction artérielle

La thrombolyse intra-veineuse

Le rtPA intraveineux augmente la proportion de patients indépendants à trois mois s'il est prescrit dans les 4 heures 30 après le début des signes [4, 5]. Il doit être administré à une dose de 0,9 mg/kg, dont 10 % est administré en intraveineux direct et le reste en seringue autopulsée sur une heure. Le bénéfice de la thrombolyse diminue très fortement au cours du temps, et le facteur essentiel d'efficacité et de tolérance est le facteur temps [4]. A partir de six essais randomisés [6-10] comparant rt-PA versus placebo ont été calculés pour cent patients traités, le nombre de patients tirant bénéfice et aggravés par tranches de 90 minutes : [11] le proportion de patients tirant bénéfice du traitement thrombolytique diminue très vite au cours du temps, passant de 27,8 % de 0 à 90 minutes, à 23,1 % de 91 à 180 minutes, 16,9 % de 181 à 270 minutes et 5,2 % de 271 à 360 minutes, alors que la proportion de patients aggravés par la thrombolyse s'élève respectivement de 1,5 %, à 2,6 %, 3,4 % et 7,3 %. Au delà de 270 minutes, la proportion de patients aggravés dépasse donc celle de patients améliorés. Une meta-analyse [12] plus récente de ces six essais auxquels ont été ajoutés ECASS 3 [5] et EPITHET [13] a confirmé l'importance du facteur délai, le nombre de patients à traiter pour avoir un patient supplémentaire sans handicap étant respectivement de 4,5, 9,0, et 14,1 dans les tranches 0-90, 91-180 et 181-270 minutes, avec un odds ratio et un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 2,84 (IC : 1,75-4,60), 1,52 (IC : 1,1-2,11), et 1,32 (IC : 1,08-1,61).

Le risque de transformation hémorragique est majoré en cas de traitement par rtPA, sans toutefois en effacer le bénéfice [4]. Le risque hémorragique augmente avec l'âge, la pression artérielle, l'étendue des lésions reflétant la sévérité du déficit neurologique, l'hyperglycémie et surtout le délai [4].

Les registres SITS-MOST [14] et SITS-ISTR [15] ont montré que la proportion de patients ayant une évolution favorable à trois mois, de décès à trois mois et d'hémorragies cérébrales symptomatiques à trente-six heures était comparables à ce qui avait été observé dans le groupe rtPA des essais randomisés, et que la tolérance était bonne entre trois heures et quatre heures trente [15].

L'administration de rtPA aux patients admis dans les quatre heures cinq suivant le début des signes et n'ayant pas de contre-indications est recommandée [16].

L'autorisation de mise sur le marché du rt-PA dans cette indication n'a été accordée en Europe qu'en 2002, soit six ans les USA. Il s'agissait d'une AMM conditionnelle, dont le maintien était lié aux résultats d'un essai de trois heures à quatre heures trente et d'un registre. L'AMM définitive vient d'être accordée en 2012, dans la fenêtre zéro/quatre heures trente.

Tout n'est pas pour autant résolu. Certains sous groupes de patients méritent d'être explorés plus précisément soit parce qu'ils sont à plus haut risque d'hémorragies (patients de plus de quatre vingts ans, patients ayant des micro-saignements, patients diabétiques), soit parce que la thrombolyse a un rationnel théorique plus faible (infarctus lacunaires, dissections) ou de nombreux échecs (occlusions en T de la terminaison de la carotide, occlusion du tronc basilaire). Ces sous groupes n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques mais des données indirectes existent soit à partir d'analyses a posteriori de sous groupe dans les essais randomisés [5-10, 13], soit à partir d'études de registres [15, 17-24] : ces études ont montré que dans l'ensemble, il y avait probablement un bénéfice à thrombolyser les patients ayant ces différentes caractéristiques, même si le bénéfice est sans doute inférieur à ce qui est attendu. Certains de ces patients ne pouvaient d'ailleurs être identifiés dans les essais randomisés, car inclus sur la base d'un simple scanner cérébral sans injection, et leur présence n'a pas empêché de démontrer la supériorité du rt-PA sur le placebo (micro-saignements, lacunes, dissections, occlusions de carotide).

Bien que la thrombolyse ait été validée sur scanner, l'IRM permet une meilleure sélection des patients en particulier lorsque l'heure de début n'est pas précisément connue comme c'est le cas dans les accidents du réveil. Dans ce cas, la présence d'une occlusion artérielle et d'un *mismatch* (figure 1), c'est-à-dire une anomalie de perfusion plus étendue que l'anomalie de diffusion, et l'absence d'anomalie importante en FLAIR, sont des éléments qui laissent supposer le caractère récent de l'occlusion artérielle, l'absence de lésion constituée étendue, et un bénéfice potentiel de la thrombolyse [25] associée à une meilleure réponse au rt-PA. Néanmoins, il n'y a pas, à ce jour, d'étude montrant que la perte de temps induite par l'IRM par rapport au scanner est compensée par la qualité supérieure de l'information lorsque l'examen est pratiqué en routine. La durée de l'examen est environ vingt minutes supérieure à scanner, et seulement une partie de ces vingt minutes peut être récupérée en effectuant pendant l'IRM certaines démarches faites antérieurement avant le scanner ou entre le scanner et l'injection (figure 2).

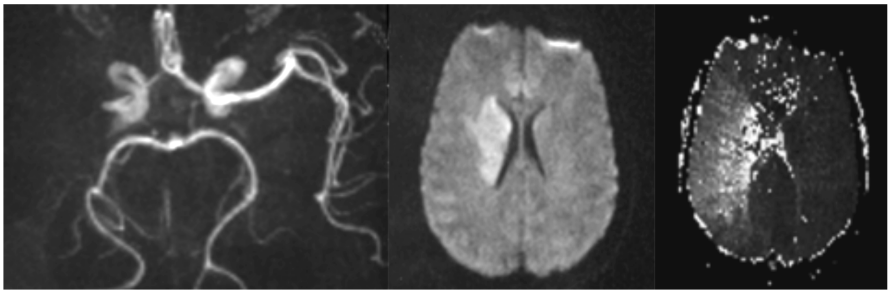


Fig. 1. — IRM en phase aiguë d'une ischémie cérébrale montrant en séquences TOF une occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne (gauche), en diffusion un hypersignal limité au territoire profond respectant le territoire superficiel (centre) et en perfusion une anomalie de tout le territoire superficiel et profond de l'artère cérébrale moyenne (droite).

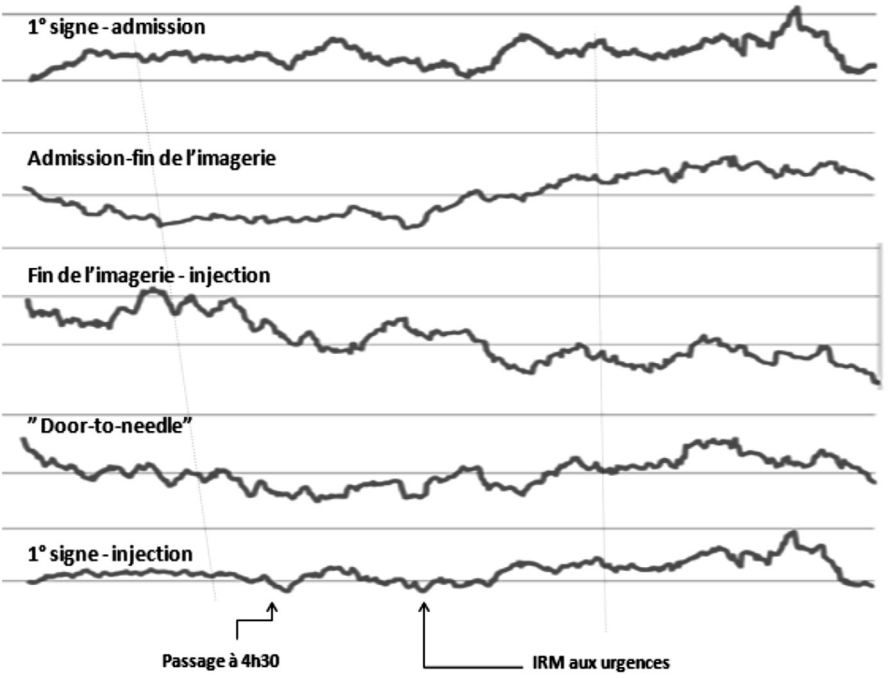


FIG. 2. — Évolution des délais de prise en charge au CHU de Lille depuis la publication de ECASS 3 permettant l'extension de la fenêtre thérapeutique à 4h30 et l'utilisation de l'IRM en urgence en routine. Les valeurs présentées sont les valeurs médianes des délais étudiés moyennées sur les 30 derniers patients. L'IRM utilisée en routine aux urgences a été responsable d'une augmentation du délai « admission — fin de l'imagerie » mais celle-ci a été compensée par une réduction presque équivalente du délai « imagerie — injection » grâce à l'utilisation du temps de l'imagerie. Le « *door-to-needle time* » (délais admission — injection) a progressivement retrouvé ses valeurs antérieures à l'utilisation de l'IRM.

Les autres techniques de désobstruction artérielle

Thrombectomie mécanique

La thrombectomie mécanique dans les occlusions aiguës du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne, de la terminaison de la carotide intra-crânienne, ou du tronc basilaire pourrait être une voie d'avenir pour les patients qui ne peuvent être traités par le rt-PA dans les délais, ou en complément de la voie intra-veineuse dans les occlusions proximales où la thrombolyse intraveineuse est moins efficace. Des données préliminaires non suggèrent qu'elles permettent un taux de recanalisation plus important [26], mais les résultats des essais randomisés sont attendus pour savoir si cela se traduit par un bénéfice clinique. Les limites sont le coût et la nécessité de disposer d'une équipe de radiologie interventionnelle ce qui ne concerne que peu

de centres [16]. Un fonctionnement en réseau des unités neurovasculaires permettant une thrombolyse intra-veineuse dans le centre le plus proche du patient, et un transfert médicalisé vers une unité de recours régionale pour la réalisation dans un second temps pour une thrombectomie mécanique mérite d'être évaluée et est dès à présent une technique de sauvetage dans les occlusions aiguës du tronc basilaire [16].

Nouveaux agents thrombolytiques

De nouveaux fibrinolytiques ayant une affinité plus marquée pour le caillot sont actuellement en cours d'investigation. Ils pourraient exposer à un risque hémorragique moindre. Des résultats encourageants ont été récemment publiés avec la ténecteplase, qui dans une petite étude de phase 2B suggère un taux de recanalisation supérieur à celui observé avec le rt-PA et un effet clinique supérieur à 24 heures [27]. Ce résultat nécessite une évaluation dans un essai de phase 3.

Autres techniques

Les données concernant la thrombolyse intraveineuse assistée par ultrasons, et le traitement par les antifibrinogènes, sont encore préliminaires.

Les médicaments antithrombotiques

L'aspirine n'est indiquée que dans certaines ischémies artérielles. A la phase aiguë, l'aspirine (160 à 300 mg) évite neuf récidives ou décès pour mille patients traités [28, 29]. Les contre-indications étant rares, cet effet marginal à l'échelon individuel, est important en terme de santé publique [1]. En dehors des circonstances où l'administration de rt-PA est possible, l'administration de 300 mg d'aspirine doit être la plus précoce possible. Les autres antiplaquettaires n'ayant jamais été testés dans cette indication, ils n'ont pas de place à ce stade. Une mention particulière doit être faite de l'association aspirine-clopidogrel : une analyse en sous groupe de l'étude CHARISMA suggère que l'association de clopidogrel à l'aspirine prescrit en phase aiguë d'une ischémie cérébrale apporterait un bénéfice supplémentaire, qui nécessite toutefois d'être évalué dans des études de plus grande taille [30].

Dans les ischémies constituées présumées artérielles, l'étude IST [29] n'a pas montré d'effet bénéfique de l'administration précoce d'héparine. La méta-analyse des essais d'héparine de bas poids moléculaire ou équivalent [31] a montré une réduction d'incidence de phlébites et d'embolies pulmonaires, mais un excès d'hémorragies cérébrales. Il n'y a donc pas de base à une la prescription d'héparine en phase aiguë de l'ischémie cérébrale constituée, y compris dans la fibrillation auriculaire, où l'anticoagulation peut être différée de quelques jours.

La chirurgie en phase aiguë

Les indications de la chirurgie en phase aiguë de l'ischémie cérébrale sont très limitées. Elles comportent d'une part la dérivation ventriculaire ou la chirurgie par

abord direct dans les infarctus pseudo tumoraux du cervelet, et d'autre part l'hémicraniectomie décompressive dans les infarctus étendus (145 cm^3 d'anomalie de diffusion ou plus en IRM, ou équivalent en scanner) du territoire de l'artère cérébrale moyenne chez des sujets de moins de 60 ans [16, 32]. Cette chirurgie doit être effectuée avant que l'effet de masse ne soit patent et permet d'éviter un décès pour deux malades opérés, sans augmenter la proportion de patients en état de dépendance totale [32].

La neuroprotection

Si de nombreuses molécules neuroprotectrices réduisent la taille des infarctus cérébraux expérimentaux chez l'animal, aucune n'a à ce jour montré la moindre utilité en clinique humaine. Une voie de recherche intéressante pourrait être l'hypothermie.

Mesures non spécifiques

L'AVC est une urgence et certaines mesures générales doivent être appliquées par le premier médecin qui prend en charge le patient, qu'il soit ou non-spécialiste de la pathologie. Elles s'appliquent, parfois quelques nuances, dans tous types d'AVC.

Traiter une urgence vitale immédiate

Il convient de rechercher une urgence vitale immédiate, assez rare en pratique, mais pas toujours évidente : affection simulant un AVC (traumatique, toxique, métabolique ou autre), affection responsable de l'AVC (infarctus du myocarde, dissection aortique) ou complication précoce (inhalation, rhabdomyolyse, hypothermie) [16].

Assurer la normalité des paramètres physiologiques

L'hypoxie, l'hyper- ou l'hypo-glycémie, l'hyperthermie, la baisse du débit cardiaque, l'hypovolémie, et les déséquilibres hydro-électrolytiques aggravent l'ischémie cérébrale : il faut donc dépister et traiter par tout moyen approprié les modifications de ces paramètres, en intervenant même dès une hyperthermie à 37°5 (par le paracétamol) [16].

Seule l'élévation initiale de la pression artérielle doit être respectée en urgence : la perte momentanée de l'autorégulation du débit sanguin cérébral, expose à une baisse de débit sanguin cérébral en cas de baisse de pression artérielle [33]. Il n'y a qu'en cas de défaillance ventriculaire gauche menaçante, d'encéphalopathie hypertensive, ou de thrombolyse, qu'un traitement peut être envisagé dès la phase initiale [16].

Prévenir les complications

La prévention des escarres nécessite un apport calorique suffisant, au besoin par sonde naso-gastrique, une mobilisation précoce, une kinésithérapie, et un matelas

approprié [16]. Les troubles de déglutition nécessitent la pose d'une sonde naso-gastrique [16]. Une héparine de bas poids moléculaire à dose préventive est conseillée dès le début si un déficit moteur d'un membre inférieur est présent, en prévention des thromboses veineuses [16]. Dans les 48 premières heures son bénéfice supposé en prévention des accidents thromboemboliques veineux doit être mis en balance avec le risque d'aggravation de l'hémorragie cérébrale et la prescription doit être prise à l'échelon individuel. Un traitement anticonvulsivant ou antiépileptique peut être nécessaire en cas de crises [16]. Une agitation doit avant tout faire rechercher une douleur, un fécalome, une infection urinaire, un globe vésical, ou un trouble métabolique, et non pas prescrire en première intention un sédatif. Une rééducation précoce, par kinésithérapie et orthophonie est nécessaire [16], avec un lever précoce s'il n'y a pas de sténose carotide serrée [16].

Hospitalisation en unité neurovasculaire

Elle s'impose pour tous types d'AVC. La méta-analyse [34] des essais randomisés comparant un système organisé de soins à une prise en charge conventionnelle, a montré une supériorité des unités neurovasculaires sur tous les critères de jugement. La prise en charge en unités neurovasculaires diminue la mortalité de 20 %, sans augmenter le nombre de patients dépendants [34]. Environ vingt-cinq patients doivent être traités pour prévenir un décès et vingt patients pour permettre un retour à domicile indépendant [34]. Le bénéfice est indépendant de l'âge, du sexe, et de la gravité initiale, se maintient à dix ans [35], et n'est pas associé à une augmentation de récidive ou de handicap à long terme [35]. L'effet favorable de ces unités est sans doute en partie dû à la prise en charge standardisée et spécialisée des patients, permettant des diagnostics plus précis et plus précoces, des investigations plus appropriées et une meilleure prévention des complications. Ces unités réduisent par ailleurs le coût de prise en charge des AVC. Le bénéfice apporté par ces unités a été démontré à une époque où il n'existait pas encore de traitement spécifique.

Le bénéfice est observé indépendamment de l'âge, du sexe, de la gravité de l'AVC, du délai de l'hospitalisation et de la structure de référence. Il n'existe donc pas, dans la méta-analyse [34], de catégories de patients qui ne bénéficient pas d'une hospitalisation en Unité neuro-vasculaire.

COMMENT ORGANISER LA FILIERE DE SOINS AFIN D'OPTIMISER LA PRISE EN CHARGE EN URGENCE ?

Toute mesure thérapeutique débute par la reconnaissance de l'AVC, et surtout la reconnaissance du fait qu'il s'agit d'une urgence médicale, le facteur temps étant le facteur essentiel à ce stade [16].

Pour que le traitement optimal puisse être administré, il faut que le patient arrive au bon endroit, dans les bons délais et dans les meilleures conditions. Cette étape

indispensable à une prise en charge optimale se déroule en cinq phases dont chacune doit être la plus brève possible.

Phase d'alerte

Cette phase d'alerte dépend exclusivement de la capacité de l'entourage (familial, professionnel, amical) à prendre conscience de l'urgence et à avoir la seule attitude adaptée à ce stade : appeler le centre 15.

Les campagnes de reconnaissance des signes d'AVC et d'appel au 15 sont efficaces à condition d'être régulièrement répétées.

C'est principalement l'interrogatoire du patient, de son entourage ou des deux qui suggère la nature vasculaire du tableau neurologique (tableau I). La présentation clinique varie considérablement selon le sujet, et selon la taille et le siège de la lésion. La nature vasculaire d'un déficit neurologique est quasi certaine lorsque quatre critères cliniques sont réunis :

— installation brutale.
— caractère focal du déficit neurologique : les symptômes et les signes peuvent tous s'expliquer par une seule lésion anatomique. Les principaux déficits neurologiques considérés comme focaux ou non focaux sont décrits respectivement dans les tableaux II et III.
— caractère " déficitaire " des symptômes (par exemple : hémiplégie, aphasie, hémianopsie etc.), et non pas " positif " (par exemple : paresthésies, crise focale, scotome scintillant etc.).
— intensité d'emblée maximale.

Si l'association de ces quatre éléments cliniques est hautement évocatrice d'un AVC, certains AVC peuvent toutefois avoir une expression clinique qui ne répond pas à l'une ou l'autre de ces caractéristiques. Dans ces circonstances la plus grande prudence s'impose avant de retenir un diagnostic d'AVC, et l'imagerie joue un rôle encore plus crucial :

— le déficit neurologique peut s'installer en quelques minutes ou heures ;
— l'expression clinique peut-être multifocale en présence de lésions multiples ;
— des symptômes " positifs " (paresthésies, crises) peuvent exister ;
— l'intensité du déficit neurologique peut ne pas être maximale, le patient continuant à s'aggraver pendant quelques heures.

Régulation

L'appel au médecin traitant [36] et l'admission dans un établissement sans unité neurovasculaire sont les deux sources principales de retard à la prise en charge. L'appel au centre 15 permet l'identification précoce du problème et l'orientation

TABLEAU I. — Interrogatoire structuré du patient, de la famille et des témoins (médicaux ou non) face à un AVC.

1. Le début des symptômes :

— Quand ont commencé vos symptômes : quel jour et à quelle heure ?
— Que faisiez vous à ce moment là ?
— Le début a-t-il été brutal ?
— Vos symptômes étaient-ils d'emblée maximaux ou ont ils continué à s'aggraver ou à s'enrichir et si oui, sur quelle durée ? Ont-ils fluctué ?

2. La localisation lésionnelle :

— Quelle partie de votre corps était concernée ?

3. La nature des symptômes :

— Qu'avez vous ressenti ?

4. Les symptômes accompagnateurs :

— Avez vous ressenti autre chose ou le sentiment que quelque chose d'autre n'allait pas ?
— Avez vous eu un hoquet, des maux de tête des nausées, des vomissements, des crises épileptiques, une impression de panique, d'anxiété ou de mort imminente, une douleur thoracique, des palpitations, une difficulté à respirer, une éruption ?

5. Les antécédents personnels

— Avez vous ressenti la même chose ?
— Avez vous déjà présenté un AVC et si oui, comment avait-il évolué ?
— Avez vous (ou êtes vous eu) une HTA, un diabète, du cholestérol, un angor, un infarctus du myocarde, une artérite des membres inférieurs ?

6. Les antécédents familiaux

— Quelqu'un de votre famille a-t-il présenté la même chose ?
— Quelqu'un de votre famille a-t-il présenté une HTA, un diabète, du cholestérol, un angor, un infarctus du myocarde, une artérite des membres inférieurs ?

7. Le mode de vie

— Fumez-vous ?
— Buvez-vous de l'alcool ?
— Consommez-vous des drogues illicites ou des médicaments ?
— Décrivez-moi vos habitudes alimentaires.

Tableau II. — Les déficits neurologiques pouvant être considérés comme focaux

1. Les hémiplégie ou hémiparésies, complètes ou partielles
2. Les hémisyndromes sensitifs
3. Les troubles de la parole :
4. Les symptômes sensoriels :
— Cécité monoculaire
— Hémianopsie ou quadranopsie
— Cécité bilatérale avec anosognosie
— Diplopie (sauf par paralysie du VI)
5. Les symptômes vestibulaires :
— Vertige rotatoire
6. Les symptômes comportementaux et cognitifs :
— Troubles praxiques, gnosiques, phasiques

Tableau III. — Les déficits neurologiques ne pouvant pas être considérés comme focaux

1. Sensation généralisée de faiblesse motrice ou anesthésie
2. Lipothymies
3. Phosphènes
4. Acouphènes
5. Pertes de connaissances brèves
6. Coma
7. Incontinence sphinctérienne
8. Confusion mentale
9. Les symptômes suivants s'ils sont isolés :
— Troubles de l'équilibre (ataxie)
— Impression vertigineuse
— Acouphènes
— Dysphagie
— Diplopie par paralysie du VI

d'emblée vers la structure la plus appropriée. La notification préhospitalière permet par ailleurs de réduire les délais intrahospitaliers [37-40].

On ne peut exiger du médecin régulateur — dont le diagnostic dépend de la qualité de l'information donnée par un entourage parfois paniqué — une pertinence diagnostique de 100 %. Les deux erreurs à ne pas commettre sont soit de lui demander de n'alerter que pour des diagnostics certains (le risque dans ce cas est de ne pas identifier d'authentiques AVC), soit de n'ignorer aucun AVC (dans ce cas le risque est de saturer les unités neurovasculaires de nombreux patients aux pathologies non vasculaires ou non neurologiques). Des procédures partagées et régulièrement révisées sont le meilleur garant d'efficacité.

Transport

Organisé par le centre 15, le transport n'a généralement pas besoin d'être médicalisé sauf s'il y a un trouble de vigilance. C'est la rapidité d'arrivée dans l'établissement approprié qui doit être privilégiée.

Une expérience berlinoise [41] en cours consiste à développer un système de transport médicalisé avec un neurologue formé aux urgences dans des ambulances équipées d'un scanner, d'un laboratoire et d'un système de télémédecine afin de réduire le délai alerte — traitement. L'hypothèse testée est celle d'un gain de vingt minutes dans l'administration du traitement.

Admission dans le service d'accueil des urgences

Dans les circonstances idéales où il y a eu une régulation, l'admission peut se faire d'emblée sur le plateau d'imagerie. Sinon, un passage par la zone d'accueil des urgences et l'identification du problème par l'infirmière d'accueil et le praticien urgentiste est une phase indispensable.

L'utilisation d'une échelle d'évaluation de la sévérité du déficit neurologique, comme l'échelle du *National Institute of Health (NIH)* [6] permettra une évaluation quantifiée et plus objective. Les fonctions supérieures et en particulier le langage doivent faire l'objet d'une étude spécifique et systématique indispensable à une évaluation correcte du profil évolutif.

Les premiers éléments du bilan causal sont recueillis dès les urgences (ECG, biologie, antécédents)

Imagerie cérébrale

Lorsque l'IRM encéphalique est disponible en urgence et n'est pas susceptible d'induire une perte de temps.

Son utilisation est alors hautement souhaitable, avec les séquences suivantes : T_2, T_1, FLAIR, écho de gradient pour reconnaître une hémorragie, diffusion, perfusion, et 3D TOF [16].

L'IRM apporte des informations sur deux éléments cruciaux [42, 43], la zone à risque et l'occlusion artérielle, et permet par ailleurs différencier ischémie et hémorragie sur les séquences en écho de gradient.

La diminution du débit sanguin cérébral dans le territoire ischémique a pour conséquence un gonflement cellulaire par œdème cytotoxique. Il en résulte une diminution de la diffusion de l'eau au sein de l'espace interstitiel. Dès les premières minutes suivant l'infarctus cérébral, le coefficient apparent de l'eau (CDA) est effondré et apparaît en hypersignal sur des séquences IRM spécifique en séquences de diffusion. Ces anomalies de signal sont plus précoces que sur les séquences

classiques en T1, T2 ou FLAIR. L'IRM de perfusion, qui étudie les effets de premier passage d'un traceur (gadolinium) au sein de la microcirculation cérébrale, permet la mesure sélective des paramètres de la perfusion cérébrale. En combinant l'IRM de diffusion et de perfusion au début de l'ischémie cérébrale, il est théoriquement possible de séparer la zone supposée nécrosée détectée en diffusion, de la zone hypoperfusée détectée en perfusion au sein d'une même région anatomique qui représente une véritable zone à risque, cible de toutes les mesures thérapeutiques en phase aiguë. L'angiographie par résonance magnétique (ARM) permet d'identifier une occlusion au niveau des vaisseaux intracrâniens grâce aux séquences en " temps de vol ", appelées TOF (pour *time of flight*). La combinaison de ces séquences pourrait permettre d'identifier un sous-groupe de patients qui, même dans les 3 heures ont peu de chances de bénéficier de la thrombolyse en raison du petit volume de la zone à risque, ou de l'absence d'occlusion artérielle. Inversement, il devrait être possible d'identifier un sous-groupe de patients qui pourraient encore tirer bénéfice d'une thrombolyse au-delà de la 3e et la 6e heure, en raison d'un volume important de zone à risque, et d'une occlusion artérielle.

L'IRM présente cependant ses contre-indications propres (pace-maker, claustrophobie, agitation), et est malheureusement rarement située à proximité des services d'urgence. Par ailleurs, toutes les machines ne disposent pas encore des séquences de diffusion-perfusion.

Lorsque l'IRM encéphalique est n'est pas disponible en urgence, lorsqu'elle est susceptible de faire perdre du temps, ou lorsqu'il y a une contre-indication : le scanner devient l'examen de première intention.

L'imagerie de l'encéphale est confiée au scanner sans injection de produit de contraste [58]. Il a surtout pour intérêt de différencier immédiatement l'ischémie de l'hémorragie.

Dans l'ischémie cérébrale, il est souvent normal. Il peut toutefois, même moins de trois heures après l'installation du déficit, déjà révéler des signes précoces d'ischémie cérébrale [44] : disparition des limites du noyau lenticulaire, signe du ruban insulaire, disparition avec ou sans œdème des limites entre la substance grise et la substance blanche. Ces signes précoces traduisent habituellement un infarctus cérébral étendu, et un risque d'hémorragie plus élevé en cas de thrombolyse, en particulier lorsque le territoire pathologique dépasse un tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne [44]. Le scanner peut aussi visualiser l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne qui apparaît alors hyperdense [44]. Les essais thérapeutiques de fibrinolytiques intraveineux ont jusqu'à ce jour utilisé le scanner comme seul moyen d'imagerie lors de l'inclusion des malades. Le scanner détecte mal les infarctus de petite taille, et les infarctus de la fosse postérieure à la période aiguë. Dans l'hémorragie cérébrale, le scanner cérébral révèle immédiatement la présence d'une hyper densité spontanée intra parenchymateuse.

Ainsi, deux renseignements importants ne sont pas apportés par le scanner cérébral au moment où doit être prise une décision de thrombolyse : – dans le déficit

neurologique, quelle est la responsabilité respective de la zone de nécrose définitive et de la zone de pénombre encore réversible ? – une occlusion artérielle est-elle encore présente ?

COMMENT OPTIMISER LA FILIÈRE ?

Le fonctionnement optimal de la filère d'une unité neurovasculaire nécessite :

— Des conventions entre l'unité neurovasculaire et les services cliniques situés en amont (centre 15, SAU), en aval (rééducation, soins de suite) ou en " dérivation " (neurochirurgie, réanimation, biologie, imagerie).

— Un service d'accueil des urgences

— Une accessibilité en urgence à un plateau technique comprenant une IRM et un scanner cérébral, et les explorations ultrasonores (vasculaires et cardiaques)

— Des protocoles écrits de prise en charge des patients (qui fait quoi et comment ?) avec des *check lists* pré-imprimées pour ne rien oublier, à chaque étape de la prise en charge. De tels protocoles réduisent la durée d'hospitalisation, le coût, et surtout, limite les complications.

— Un programme d'éducation du personnel médical et paramédical.

— La disponibilité 24h/24 d'un neurologue et d'un radiologue.

CONCLUSION

Le diagnostic d'AVC est très probable en présence d'un déficit neurologique focal, brutal, et d'emblée maximal, mais seule l'imagerie différencie l'ischémie de l'hémorragie cérébrale. L'imagerie par résonance magnétique avec séquences de diffusion-perfusion et exploration du polygone de Willis, est appelée à remplacer le scanner cérébral : elle permet, même à un stade précoce d'apporter des arguments positifs en faveur d'une ischémie cérébrale, des éléments pronostics, et de visualiser l'occlusion artérielle, aidant ainsi la prise en charge thérapeutique ; les séquences d'écho de gradient identifient les hémorragies. Chez un patient présentant une ischémie cérébrale aiguë, nous disposons de moyens thérapeutiques efficaces pour réduire la mortalité, les séquelles et les récidives. En phase aiguë d'un AVC le traitement repose, pour tous les malades, sur — l'application de mesures générales (traiter une urgence vitale immédiate, assurer le maintien des paramètres physiologiques sauf la pression artérielle, et prévenir les complications) et — l'admission en unité neurovasculaire, qui diminue le risque de décès et de handicap indépendamment de tout traitement. De rares malades, présentant généralement une hémorragie et exceptionnellement une ischémie, peuvent nécessiter un geste chirurgical décompressif en urgence. Dans le cas particulier de l'ischémie cérébrale deux autres mesures sont nécessaires : — la thrombolyse intraveineuse par rt-PA chez les patients admis dans

les 4 à 5 heures en l'absence de contre indication, si les conditions locales le permettent, et — chez ceux qui ne sont pas éligibles pour le rt-PA, l'aspirine (160 à 300 mg) réduit les récidives précoces et la mortalité, y compris dans la fibrillation auriculaire.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Hankey G.J., Warlow C.P. — Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet,* 1999, *354*, 1457-1463.

[2] Murray C.J., Lopez A.D. — Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet,* 1997, *349*,1436-1442.

[3] Leys D., Ringelstein E.B., Kaste M., Hacke W. — Facilities available in European hospitals treating stroke patients. *Stroke,* 2007, *38*, 2985-2991.

[4] Hacke W., Donnan G., Fieschi C. *et al.* — Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet,* 2004, *363*, 768-774.

[5] Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. *et al.* — Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.,* 2008, *359*, 1317-1329.

[6] The national institute of neurological disorders and stroke RT-PA Stroke study group — Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl. J. Med.,* 1995, *333*, 1581-1587.

[7] Hacke W., Kaste M., Fieschi C. *et al.* - Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. *JAMA,* 1995, *274*, 1017-1025.

[8] Hacke W., Kaste M., Fieschi C. *et al.* — Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet,* 1998, *352*, 1245-1251.

[9] Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. *et al.* — Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA,* 1999, *282*, 2019-2026.

[10] Clark W.M., Albers G.W., Madden K.P., Hamilton S. — The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thromblytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke,* 2000, *31*, 811-816.

[11] Lansberg M.G., Schrooten M., Bluhmki E. *et al.* — Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke,* 2009, *40*, 2079-2084.

[12] Lees K.R., Bluhmki E., Von Kummer R. *et al.* — Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet,* 2010, *375*, 1695-1703.

[13] Davis S.M., Donnan G.A., Parsons M.W. *et al.* — Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol.,* 2008, *7*, 299-309.

[14] Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. *et al.* — Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet,* 2007, *369*, 275-282.

[15] Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. *et al.* — Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet,* 2008, *372*, 1303-1309.

[16] The European stroke organisation (ESO) executive committee — Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.,* 2008, *25*, 457-507. (updated at: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO %420Guidelines_update_Jan_2009.pdf).

[17] Hill M.D., Buchan A.M. — Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ,* 2005, *172*, 1307-1312.

[18] Engelter S.T., Reichhart M., Sekoranja L. *et al.* — Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology,* 2005, *65*, 1795-1798.

[19] Engelter S.T., Dallongeville J., Kloss M. *et al.* — Thrombolysis in Cervical Artery Dissection — Data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur. J. Neurol.*, 2012, *19*, 1199-1206.

[20] Engelter S.T., Rutgers M.P., Hatz F. *et al.* — Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke,* 2009, *40*, 3772-3776.

[21] Sarikaya H., Arnold M., Engelter S.T. *et al.* — Intravenous thrombolysis in nonagenarians with ischemic stroke. *Stroke*, *42*, 1967-1970.

[22] Strbian D., Meretoja A., Ahlhelm F.J. *et al.* — Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score. *Neurology*, 78, 427-432.

[23] Zinkstok S.M., Vergouwen M.D., Engelter S.T. *et al.* — Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. *Stroke*, *42*, 2515-2520.

[24] Paciaroni M., Balucani C., Agnelli G. *et al.* — Systemic Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: The ICARO Study. *Stroke,* 2012, *43*, 125-130.

[25] Schellinger P.D., Thomalla G., Fiehler J. *et al.* — MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke,* 2007, *38*, 2640-2645.

[26] Mazighi M., Serfaty J.M., Labreuche J. *et al.* — Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.,* 2009, *8*, 802-809.

[27] Parsons M., Spratt N., Bibard A. *et al.* — A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, *366*, 1099-1107.

[28] Cast-collaborative-group- CAST : randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischeaemic stroke. *The Lancet,* 1997, *349*, 1641-1649.

[29] International-stroke-trial-collaborative-group — The International Stroke Trial (IST): a randomised trial if aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet,* 1997, *349*, 1569-1581.

[30] Hankey G.J., Johnston S.C., Easton J.D. *et al.* — Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke: a substudy of the CHARISMA trial. *Int. J. Stroke,* 2011, *6*, 3-9.

[31] Bath P.M., Iddenden R., Bath F.J. — Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke,* 2000, *31*, 1770-1778.

[32] Vahedi K., Hofmeijer J., Jüttler E. *et al.* — Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.,* 2007, *6*, 215-222.

[33] Baron J.C. — Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc. Dis.,* 2001, *11 Suppl. 1*, 2-8.

[34] Stroke unit trialists'collaboration — Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.,* 2002, CD000197.

[35] Indredavik B., Bakke F., Slordahl S.A. *et al.* — Stroke unit treatment. 10-year follow-up. *Stroke,* 1999, *30*, 1524-1527.

[36] Derex L., Adelaine P., Nighoghossian N. *et al.* — Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke,* 2002, *33*, 153-159.

[37] Mehdiratta M., Woolfenden A., Chapman K. *et al.* — Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can. J. Neurol. Sci.,* 2006, *33*, 214-216.

[38] Kim Y.S., Park S.S., Bae H.J. *et al.* — Stroke awareness decreases prehospital delay after acute ischemic stroke in Korea. *BMC Neurol.,* 2011, *11*, 2.

[39] Patel M.D., Rose K.M., O'Brien E.C., Rosamond W.D. — Prehospital notification by emergency medical services reduces delays in stroke evaluation: findings from the North Carolina stroke care collaborative. *Stroke,* 2011, *42*, 2263-2268.

[40] Evenson K.R., Foraker R.E., Morris D.L., Rosamond W.D. — A comprehensive review of prehospital and in-hospital delay times in acute stroke care. *Int. J. Stroke,* 2009, *4*, 187-199.

[41] Stemo Consortium. — Phantom-S: the prehospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke patients — study. *Int. J. Stroke,* 2012.

[42] Schellinger P.D., Chalela J.A., Kang D.W. *et al.* — Diagnostic and prognostic value of early MR Imaging vessel signs in hyperacute stroke patients imaged <3 hours and treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR Am. J. Neuroradiol.,* 2005, *26*, 618-624.

[43] Schellinger P.D., Fiebach J.B., Jansen O. *et al.* — Stroke magnetic resonance imaging within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia. *Ann. Neurol.* 2001, *49*, 460-469.

[44] Moulin T., Cattin F., Crepin-Leblond T. *et al.* — Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology,* 1996, *47,* 366-375.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 927-937, séance du 24 avril 2012

COMMUNICATION

Au-delà du cœur, une sensibilisation nécessaire du public aux urgences vitales

Mots-clés : Traitement d'urgence. Arrêt cardiaque. Mort subite

Beyond the heart : towards greater public awareness of life-threatening emergencies

Key-words (Index medicus) : Emergency treatment. Heart arrest. Death, sudden

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

Pierre CARLI *

RÉSUMÉ

Plus que toute autre circonstance, les urgences vitales nécessitent une prise en charge rapide et appropriée. L'implication du public est bien souvent un déterminant essentiel du pronostic. En effet, la victime, elle-même, son entourage, ou un simple témoin spectateur fortuit, s'il a la bonne réaction peut potentialiser l'intervention des Services d'Urgences. La mort subite de l'adulte est l'un des domaines où l'implication du public a été mise le plus en exergue. En partant de cet exemple, l'objectif de cet article est d'analyser la possibilité d'extension de cette implication à d'autres urgences vitales et de décrire les effets qu'ils induisent dans le domaine de la santé publique et même de la société.

SUMMARY

More than any other circumstances, life-threatening emergencies require rapid and appropriate management. Public involvement is, in many cases, essential for optimal outcome. The victim, a relativeor a bystander, if they do the right thing, can facilitate emergency service intervention. Adult sudden cardiac death is one area where public involvement has been particularly encouraged. Based on this experience, the aim of this article is to examine possible extension to other life-threatening emergencies, as well as the consequences of this involvement in terms of public health and community awareness.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, SAMU de Paris, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres — 75007 Paris ; e-mail : pierre.carli@nck.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Pierre Carli, même adresse
Article reçu le 16 avril 2012, accepté le 23 avril 2012

INTRODUCTION

L'urgence vitale par excellence est représentée par l'arrêt cardiaque (AC). Dans sa prise en charge chaque minute compte. La nécessité de sensibiliser le public a donné lieu à des campagnes d'information dont les objectifs étaient la reconnaissance de l'AC, l'incitation au déclenchement de l'alerte, et la réalisation des premiers gestes. Une analyse de l'implication du public dans la prise en charge des arrêts cardiaques survenant sous la forme d'une mort subite de l'adulte permet d'envisager l'effet sur la prise en charge immédiate des victimes et l'impact d'un tel engagement en termes de santé publique.

Arrêt cardiaque et mort subite de l'adulte : le prototype de l'urgence vitale

La mort subite constitue le type même de l'urgence vitale où le public a un rôle déterminant à jouer. Précédée d'une douleur thoracique témoignant d'un syndrome coronarien aigu, elle peut être anticipée, mais le plus souvent elle survient de manière inopinée. Une attitude préventive est alors impossible. On estime à environ 50 000, les morts subites survenant ainsi en France. Leur survie est directement liée à l'organisation de leur prise en charge. Elle est illustrée par le concept de la de la « Chaîne de Survie ». Cette chaîne comprend quatre maillons, interdépendants, qui correspondent à quatre actions déterminantes [1] :

— La reconnaissance de l'AC et l'alerte par les témoins afin de déclencher les secours institutionnels,
— La réanimation cardiopulmonaire (RCP) de base immédiatement débutée par les témoins,
— La défibrillation la plus précoce possible,
— La réanimation médicalisée sur le terrain et la réanimation post arrêt cardiaque poursuivie à l'hôpital.

Cette chaîne de survie démontre bien le rôle essentiel des témoins de l'AC. Leur implication est majeure dans ses trois premiers maillons. Malgré les progrès importants réalisés dans la réanimation spécialisée des AC, la rapidité avec laquelle les premiers gestes sont réalisés, reste le facteur pronostic le plus fort. Ainsi, le temps écoulé entre l'effondrement de la victime et les premières compressions thoraciques appelé « No Flow » à un poids pronostic beaucoup plus lourd que la durée totale de la réanimation appelée « Low Flow ». Le « Low Flow » peut parfois dépasser cent minutes chez certains survivants alors qu'un « No Flow » de dix minutes ne permet pas, le plus souvent, la survie. Cette notion est confirmée par les travaux récents sur l'introduction de la circulation extracorporelle par ECMO dans la prise en charge des AC [2, 3]. La réduction du « No Flow » est donc toujours l'objectif principal de l'amélioration de la prise en charge, et qui dépend exclusivement de l'implication du public.

Une adaptation pragmatique de la réanimation pour le public

L'importance de l'action du public dans les premiers maillons de la Chaîne de Survie a conduit à une modification sensible des recommandations internationales. Des simplifications pragmatiques ont été introduites pour faciliter la réalisation des gestes de base par un public peu ou pas formé.

Ainsi les recommandations internationales et nationales [4, 5] ont introduit notamment :

— La suppression de la prise du pouls pour le diagnostic d'AC, ce geste s'étant révélé trop compliqué et de réalisation trop lente. Il a donc été remplacé par le constat d'absence de signes de vie (absence de mouvement spontané, de réponse à la stimulation, et de respiration normale) beaucoup plus simple à expliquer et à effectuer.

— La réalisation du massage cardiaque externe sans ventilation par le bouche à bouche. Ce geste n'est en effet pas essentiel dans les premières minutes qui suivent un AC par fibrillation ventriculaire en particulier puisqu'il n'y a pas de dette initiale en oxygène. Il n'a pas fait pour ce type d'AC la preuve d'une amélioration sur la survie. Même si le bouche à bouche reste indispensable pour les AC d'origine respiratoire ceux-ci étant beaucoup plus rares chez l'adulte, l'effet sur la survie est statistiquement moins important. Sa réalisation par des intervenants peu expérimentés est de mauvaise qualité, elle représente une source de complications et conduit à des interruptions prolongées du MCE très néfastes sur plan hémodynamique. Enfin, le contact physique qu'il implique est un frein important à sa réalisation et donc à toute forme d'implication du public. Le choix pragmatique de ne plus pousser le public à le réaliser s'est donc imposé. La figure 1 montre l'algorithme de RCP simplifié, et actuellement recommandé pour le public non formé.

— Le développement de la défibrillation automatisé externe par le public. Il permet un geste essentiel pour le rétablissement de la circulation spontanée des patients victimes d'AC par fibrillation ventriculaire sans attendre les secours organisés. Il a conduit à la création et au développement de Défibrillateurs Automatisés Externes (DAE) très simples à utiliser et peu coûteux et à leur mise à disposition du public dans de nombreux lieux fréquentés par du public ou éloignés de tout service de secours.

Plus récemment, c'est l'organisation de la réponse aux appels d'urgence qui a été adaptée à l'intervention du public. La reconnaissance de l'AC dès l'appel d'urgence est devenue une priorité auprès des centres d'appels et de régulation des SAMU. Elle procure une forte incitation des témoins par le centre d'appel d'urgence pour qu'ils réalisent le MCE [6]. Cette « RCP guidée par téléphone » donne lieu à une formation spécifique des médecins régulateurs et de leurs assistants. Elle est le meilleur garant d'une connexion étroite entre les intervenants de proximité et les secours spécialisés.

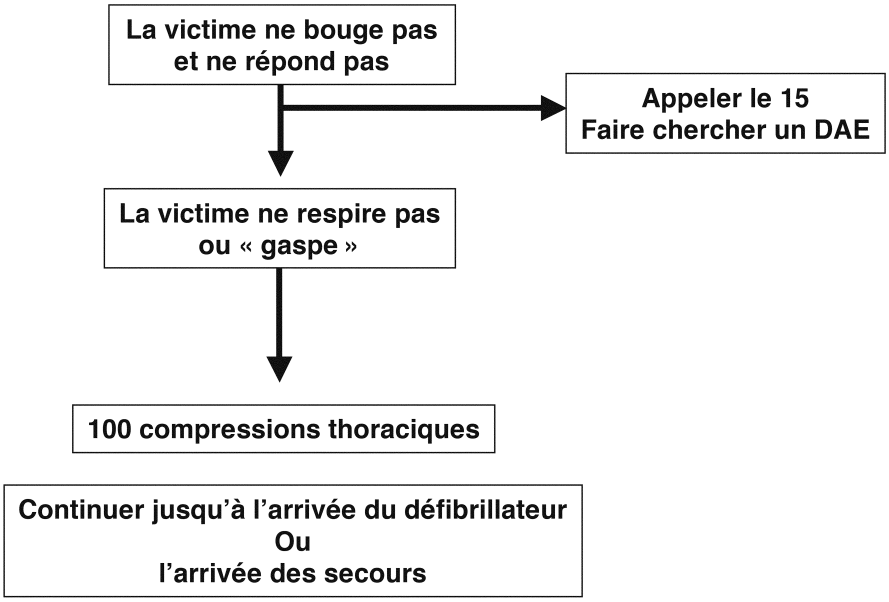


Fig. 1. — Algorithme de la RCP par le public non formé.

À noter l'absence de prise du pouls et de ventilation par le bouche à bouche.

La France a été un des pays les plus impliqués dans l'adaptation de la RCP au public d'autant plus que cette pratique était peu développée par rapport à certains pays anglo-saxons. Dès 2007, le rapport de l'Académie nationale de médecine [7] est un des premiers à établir clairement une stratégie destinée au public et résumée en trois mots : Appeler — Masser — Défibriller. Elle a donné lieu, pour la première fois en France, au développement de campagnes de sensibilisation telles que celle :

— de la Fédération Française de Cardiologie (FFC) : « Une vie, trois gestes » http://www.fedecardio.com/1vie3gestes/

— du Train du cœur de l'association du RMC-BFM http://www.associationrmcbfm.fr/fr/operations/train-du-cœur)

Ces campagnes ont commencé à porter leurs fruits, et une meilleure implication du public a été constatée. L'enquête récente de la FFC montre, qu'en 2010, 90 % des interrogés donnent l'alerte et plus de 50 % commencent le MCE, près de 90 % savent aussi ce qu'est un défibrillateur et à quoi il sert. Plus de 45 %, en 2010, se déclarent formés et initiés aux gestes qui sauvent contre 35 % en 2007. Parallèlement des initiatives publiques et privées se sont développées en France pour mettre à la

disposition du public des DAE. A titre d'exemple, la Fondation CNP Assurances a participé au cofinancement de DAE par des municipalités.
(http://www.cnp.fr/Fondation_et_Mecenat/Fondation_CNP_Assurances/Arret_cardiaque_et_premiers_secours.htm)
Plusieurs centaines de DAE ont ainsi été mis à la disposition du public.

Plus récemment, des outils multimédia ont été créés pour faciliter la localisation des DAE par le public (plan et géo localisation interactive sur Smartphone par exemple).

Un recensement des DAE à la disposition du public est aussi en cours. Enfin, plusieurs initiatives parlementaires ont pour objet de rendre obligatoire la présence d'un défibrillateur dans certains lieux, notamment les entreprises, les sites sportifs et ceux recevant du public.

Le DAE un produit « d'appel » de la RCP

La médiatisation de la DAE et l'engouement du public qui en a résulté, ont présenté un double effet positif. D'une part, ils ont atteint leur objectif principal, en réduisant le temps séparant la survenue de l'AC et la réalisation du premier choc électrique externe, et d'autre part ils ont promotionné les autres gestes réalisés par le public. L'item numéro trois du triptyque « Appeler-Masser-Défibriller » s'est comporté comme le produit « d'appel » des deux autres faisant ainsi bénéficier les deux premiers maillons de la chaine de survie de la notoriété qu'il a acquis. Ainsi, attiré par la DAE, le public entend le message sur l'alerte et le massage cardiaque qui jusque-là n'avait pas bénéficié d'une telle écoute. De ce fait le programme de DAE a donc un effet bénéfique indirect sur tous les AC y compris ceux liés à d'autres causes cardiaques ou même extracardiaques d'inefficacité circulatoire car l'alerte et la réalisation du MCE améliorent aussi leur pronostic. Il est probable que les programmes de DAE pour le public en France permettent de combler en partie, par comparaison avec les USA ou l'Europe du Nord, le retard historique pris sur la participation du public aux deux premiers maillons de la chaîne de survie.

La valence sociale de la réanimation des morts subites

La réanimation des morts subites et les programmes de DAE par le public qui en sont l'expression la plus visible, présentent du point de vue social plusieurs caractéristiques intéressantes.

La mort subite, brutale et imprévisible, frappant dans la rue ou dans un lieu public une personne en apparence en bonne santé interpelle le public. Tout le monde peut facilement s'identifier à une victime potentielle de cette urgence gravissime et désirer bénéficier de l'aide du public. C'est en miroir une motivation pour s'engager à assister les autres.

La notion de gestes d'urgence est aussi un facteur de mobilisation et de responsabilisation du public. Elle comporte l'idée de rapidité et d'action physique. Une attitude compatissante mais attentiste des témoins conduit la victime à une mort inéluctable. Contrairement à d'autres urgences comme les syndromes coronariens, donner l'alerte n'est pas suffisant. Il faut s'engager physiquement pour sauver la victime. Rien ne peut remplacer les précieuses minutes de la RCP débutée par les témoins. La mort subite pousse donc le témoin, spectateur passif, à devenir un acteur volontaire de la prise en charge en réalisant les premiers gestes. Cette urgence à agir est d'autant plus nette que la victime elle-même ne peut rien faire, et même pas donner l'alerte ! Elle dépend donc totalement des autres. Ce point prend un relief particulier en France où le public est très largement convaincu et, à juste titre, de la performance du système d'urgence pré-hospitalier. Les SAMU et SDIS sont connus et appréciés par le public qui s'en remet à eux pour la prise en charge des urgences vitales. Il est possible que l'énorme investissement de notre pays dans les urgences pré-hospitalières ait eu paradoxalement un effet pervers sur le public. Mis en confiance par le développement des services d'urgences performants et spécialisés, le public n'a probablement pas assez ressenti la nécessité de son intervention : Pourquoi tenter de réaliser des gestes qui seront beaucoup mieux faits par un secouriste bien entraîné ? À contrario dans les pays anglo-saxons, le rôle du système d'urgence préhospitalier n'est pas aussi prépondérant et l'implication du public est depuis longtemps beaucoup plus importante.

En plus de son aspect mobilisateur, la lutte contre la mort subite a un effet social fédérateur. La mise en place de DAE à la disposition du public amène la collectivité qui est à l'origine de cet investissement, à réfléchir sur la prise en charge des urgences vitales. Quelques exemples illustrent cette tendance :

— Dans une entreprise, l'acquisition d'un DAE est fréquemment demandée par le Comité d'Entreprise et tout particulièrement par les représentants du personnel. Elle s'accompagne d'un contrat d'utilisation dans l'entreprise : mise à jour des consignes d'intervention en cas d'urgence, recrudescence du volontariat pour le secourisme d'entreprise.
— Dans une copropriété, l'acquisition d'un DAE est devenue courante. Là encore, elle provoque une prise de conscience de la communauté dans la réaction face à l'urgence et le positionnement de chacun dans la chaine de survie.
— L'existence d'un DAE conduit rapidement à désigner une personne responsable de cet équipement. Celui qui en a la charge, ou qui est à l'origine de l'achat du défibrillateur, signale son existence par le sigle DAE sur la devanture de son magasin, de son entreprise ou de l'entrée de sa résidence. Il peut déclarer son existence pour géolocaliser l'appareil. Il rend donc visible son engagement dans la lutte contre la mort subite.

L'implication du public dans la réanimation des morts subites dépasse donc le simple cadre médical, elle l'associe directement à la réponse à un problème de Santé

Publique. Elle introduit aussi une dimension sociale en fédérant les intervenants et les rendant acteurs de leur propre système de soins d'urgence.

Les limites de la mort subite en tant que type de description de l'urgence vitale

L'exemple de la participation du public à la prise en charge des morts subites a cependant quelques facteurs limitants. En effet, malgré l'effet mobilisateur et fédérateur qu'il exerce il ne permet pas un trait d'union simple entre l'urgence vitale et sa prévention.

Dans près de 80 % des cas, la cause de la mort subite est la maladie coronarienne. Cependant, l'aspect inaugural de cet accident, survenant inopinément sans même l'apparition d'une douleur thoracique gène la compréhension par le public de cette relation de causalité. Contrairement à la survenue d'un infarctus du myocarde, la mort subite n'est pas l'argument le plus direct pour la prévention de l'athérome. Elle est en quelque sorte une complication de la complication qu'est déjà le syndrome coronarien aigu. À contrario, la survenue d'une mort subite chez un sujet jeune est beaucoup plus rare, mais elle est porteuse d'un message de prévention beaucoup plus direct. En effet, elle est souvent sur ce terrain due à une pathologie héréditaire (telle que la dysplasie arythmogène du ventricule droit, un syndrome du QT long...). Sa survenue conduit donc à une enquête familiale, et parfois au dépistage de sujets à risque dans la fratrie.

Une sensibilisation nécessaire aux urgences vitales

Nous avons vu en analysant les conséquences de l'implication du public dans la prise en charge des morts subites de l'adulte que cette mobilisation avait potentiellement plusieurs aspects positifs. La valeur mobilisatrice des urgences vitales est exceptionnelle. La mise en jeu du pronostic vital est comprise par tous et justifie une action exceptionnelle. Les urgences fonctionnelles, tout aussi dépendantes de la rapidité et de la spécificité de leur prise en charge même si elles s'accompagnent d'une lourde morbidité n'ont pas un impact aussi prononcé. Au-delà de la mort subite et des urgences cardio-vasculaires l'élargissement de la sensibilisation du public à d'autres urgences vitales permet donc un double bénéfice. D'abord direct en améliorant le pronostic par une intervention précoce, une alerte adaptée et la réalisation de traitements initiaux à fort potentiel pronostic. Mais elle a aussi un avantage indirect en amenant le public à s'impliquer dans le parcours de soins du patient, et dans une prévention individuelle et collective.

Ainsi, l'implication dans la prise en charge d'une l'urgence vitale développe la connaissance du fonctionnement du système d'urgence préhospitalier et hospitalier. Elle permet donc une meilleure compréhension des objectifs thérapeutiques et une meilleure utilisation de ce système y compris dans d'autres circonstances. Cela peut éviter le recours inadapté au SAMU mais aussi aux urgences hospitalières pour des

pathologies bénignes et au contraire privilégier un traitement ambulatoire par la permanence des soins, plus simple et moins coûteux.

La prise en charge des urgences vitales donne aussi un effet indirect sur la prévention individuelle et collective. La constatation des premiers signes permet d'anticiper l'aggravation d'une pathologie potentiellement dangereuse et d'agir en conséquence. Cet aspect préventif peut aussi être plus général. La connaissance du risque de complications graves permet une prise de conscience du danger et limite les attitudes à risque par une vision en miroir, chez un autre, de leurs conséquences.

On peut donc considérer que l'urgence vitale est une porte d'entrée grande ouverte pour une utilisation rationnelle du système de soins. Dans le contexte d'une maîtrise obligatoire des dépenses de santé cette orientation mérite d'être étudiée. Elle peut induire pour le public un cercle vertueux allant de la compréhension d'un risque vital à sa prévention.

Une application possible à de nombreuses urgences vitales

En plus des exemples du syndrome coronarien aigu, et des pathologies vasculaires cérébrales, la plupart des urgences vitales figurant dans le rapport 2012 de l'ANM sont un domaine possible pour une nouvelle implication du public.

Les polytraumatisés et les blessés graves des accidents de la voie publique peuvent bénéficier d'une intervention adéquate des premiers témoins. L'alerte immédiate, la protection des victimes contre un suraccident, le contrôle d'une hémorragie extériorisée, la protection de l'axe tête-cou-tronc en évitant toute manipulation intempestive de la victime sont des gestes simples et accessibles au public. L'acquisition de ces connaissances de base est le prélude pour le public, et notamment pour les jeunes conducteurs, à une prise de conscience de la gravité potentielle des accidents de la voie publique. Cette connaissance peut avoir aussi un effet positif sur leur comportement ultérieur au volant et sur la prévention des attitudes à risque comme la consommation d'alcool ou de stupéfiants.

Les réactions allergiques sévères sont aussi une urgence vitale impliquant le public à plusieurs niveaux. La constatation des premiers signes d'allergie conduit chez un sujet à risque à une réaction immédiate. Un auto traitement par une injection d'adrénaline peut être indiqué. L'entourage de ces patients participe aussi activement à cette prise en charge par la connaissance des premiers signes d'alerte, la mise en route des thérapeutiques et l'appel des secours si la victime en est elle même incapable. Enfin, la prévention de la récidive par l'observance du traitement préventif et l'exclusion de l'allergène est une conséquence évidente d'une prise de conscience du risque.

La détresse respiratoire aiguë de l'overdose d'opiacés est aussi un exemple où l'intervention immédiate des témoins ou de proches peut avoir un effet déterminant sur le pronostic. La mise en route d'une ventilation par le bouche à bouche, l'appel des secours sont des gestes indispensables à la prévention de l'arrêt respiratoire voire

de l'arrêt cardiaque. Elle est aussi une porte d'entrée pouvant faire comprendre les dangers multiples de la toxicomanie et plus généralement de l'addiction.

Une grille d'analyse très simple permet de préciser les urgences qui pourraient être l'objet de futures actions destinées au grand public. Les trois items suivants sont facilement accessibles :

— Pertinence en termes pronostiques d'une intervention d'urgence par le public,
— Public concerné : le patient/victime, son entourage, n'importe quel spectateur,
— Simplicité du message de prévention

Cette analyse est indispensable pour choisir les domaines qui seraient potentiellement les plus porteurs pour de nouvelles campagnes de prévention des urgences vitales destinées au public

Quelle sensibilisation aux urgences vitales pour le public ?

Paradoxalement, avant même de mobiliser le public par de grandes campagnes d'information et de sensibilisation au demeurant coûteuses, des pistes simples peuvent être, dès maintenant, exploitées :

Dans le domaine des études médicales, il est frappant de constater que les urgences vitales sont ignorées dans le programme du concours de la PAES (première année des études de santé). Il s'agit pourtant de la porte d'entrée commune des carrières de Santé. Seul un nombre restreint d'étudiants deviendront médecins et bénéficieront en DCEM2 d'un enseignement sur l'urgence. Tous les autres constituent un public privilégié pour l'initiation concrète aux urgences vitales dans un programme constitué en grande partie de notions beaucoup plus abstraites.

L'école, le permis de conduire et de nombreux passages obligés de la vie en collectivité procurent des occasions où une initiation aux urgences vitales pourrait être intégrée en plus des initiatives qui existent à l'heure actuelle.

Les messages à destination du public relayés par les médias ne sont pas clairs

La multiplication des séries télévisées à caractère médical, est le vecteur de nombreuses imprécisions voire d'erreurs déroutantes pour un public par définition non averti. Par exemple dans le domaine de l'AC, une analyse des principales séries télévisées médicales diffusées aux USA a montré une grande différence entre la réalité et la télévision. L'âge des victimes, les circonstances de survenue et le pronostic diffère sensiblement dans la série télévisée par rapport à la réalité pouvant conduire à une mauvaise interprétation du pronostic et du contexte par le public [8]. De même, les séries anglo-saxonnes traduites en français conduisent à des erreurs dans la compréhension de l'organisation des urgences préhospitalières françaises. En cas d'urgence vitale, dans ces séries, on « appelle une ambulance » ce qui est un contresens dangereux et devrait être remplacé par on « appelle le 15 ». Une recom-

mandation de ces traductions pourrait être un facteur de progrès dans la compréhension de la prise en charge des urgences vitales.

Enfin, certaines campagnes de sensibilisation du public ont été entreprises et focalisées sur un problème de santé très précis. Elles ne s'inscrivent pas dans un contexte plus large, et elles peuvent même être porteuses de « messages » spécifiques en apparence peu cohérents voire à contradictoires à celui d'autres campagnes consacrées à d'autres urgences. Une stratégie globale de la sensibilisation aux urgences vitales reste donc à créer. Une telle stratégie n'a pas pour but de transformer tous les Français en « secouristes ». Il existe pour cela des formations adaptées et performantes. Même si elle est complémentaire et s'approche des conclusions du rapport de l'ANM sur le secourisme en France en 2010, elle n'a pas les mêmes objectifs. En effet, elle s'adresse à un public très large pour lequel seule une initiation est possible. Elle a pour but de permettre au plus grand nombre de comprendre et de réagir simplement pour potentialiser l'action des services d'urgence. Il est nécessaire pour chaque type d'urgence vitale de déterminer les gestes qui peuvent être accomplis pragmatiquement par un public peu ou pas formé et de les intégrer dans la prise en charge globale du patient. Cette stratégie pourrait prendre la forme d'une recommandation nationale.

CONCLUSION

L'urgence vitale constitue un domaine de la santé où l'implication du public se justifie par une amélioration potentielle du pronostic mais aussi par ses effets indirects sur le bon usage du système d'urgence. L'urgence vitale comme le laisse penser les expériences récentes peut constituer un véritable « fil d'Ariane » qui guide le public du stade de simple « spectateur » à celui « d'acteur » ou même de celui « d'assisté » à celui « d'assistant » de sa prise en charge. Cette implication est la source d'une prise de conscience permettant de capitaliser la connaissance acquise en lui donnant une dimension de prévention aussi bien individuelle que collective. Au-delà de l'urgence cardio-vasculaire et plus récemment cérébro-vasculaire, une réflexion médicale sur les urgences vitales pourrait s'inscrire dans cette dynamique de prévention et pourrait représenter un axe essentiel de solidarité et de citoyenneté.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Cummins R.O., Ornato J.P., Thies W.H., Pépé P.E. — Improving survival from sudden cardiac arrest : the " chain of survival " concept. A statement for health professionals of the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation,* 1991, *83*, 1832-1847.

[2] Riou B., Adnet F., Baud F., Cariou A., Carli P., Combes A., Devictor D., Dubois-Randé J.L., Gérard J.L., Gueugniaud P.Y., Ricard-Hibon A., Langeron O., Leprince L., Lon-

GROIS D., PAVIE A., POUARD P., ROZÉ J.C., TROCHU J.N., VINCENTELLI A. — Guidelines for indications for the use of extracorporeal life support in refractory cardiac arrest. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 2009, *28*, 182-190.

[3] LE GUEN M., NICOLAS-ROBIN A., CARREIRA S., RAUX M., LEPRINCE P., RIOU B., LANGERON O. — Extracorporeal life support following out of hospital refractory cardiac. *Crit. Care*, 2011, *15*, R29.

[4] HAZINSKI M.F., NOLAN J., BILLI E., BÖTTIGER B.W., BOSSAERT L. — 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations Part 1: Executive Summary, *Circulation,* 2010, *122,* S250-S275.

[5] Société Française d'anesthésie et de réanimation, Société de réanimation de langue française, Recommandations Formalisées d'Experts — Prise en charge de l'arrêt cardiaque (coordonnateur P. Carli), sept 2006.

[6] BERDOWSKI J., BEEKHUIS F., ZWINDERMAN A.H., TIJSSEN J.G.P., KOSTER R.W. — Importance of the first link: description and recognition of an out-of-hospital cardiac arrest in an emergency call. *Circulation*, 2009, *119*, 2096-2102.

[7] VACHERON A., GUIZE L. *et al.* — Académie Nationale de Médecine. Recommandations de l'Académie Nationale de Médecine concernant la prise en charge extrahospitalière de l'arrêt cardio-circulatoire. Paris, 30 janvier 2007.

[8] DIEM S.J., LANTOS J.D., TULSKY J.A. — Cardiopulmonary resuscitation on television: miracles and misinformation. *N. Engl. J. Med.,* 1996, *334*, 1578-1582.

[9] LARCAN A., JULIEN H. — Rapport de l'Académie Nationale de Médecine « Secourisme en France : Bilan et perspectives » commission IX Juin 2010.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 939-952, séance du 22 mai 2012

CONFERENCE INVITÉE

Inégalités de santé, inégalités de soins dans les territoires français

Mots-clés : Organisations et économie des soins de santé. Disparités d'accès aux soins. Politique de santé

Territorial and social healthcare inequalities in France

Key-words (Index medicus) : Healthcare economics and organizations. Healthcare disparities. Health policy.

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article. Il précise toutefois que l'étude dont l'article est partiellement issu a été soutenue par Sanofi-Aventis — France.

Emmanuel VIGNERON *

RÉSUMÉ

Au cours de l'histoire, l'approche territoriale des questions de santé a occupé une place importante. Souvent conduite par les médecins eux-mêmes sous la forme d'observations, cette approche s'est progressivement effacée au cours du XXe *siècle en raison du progrès clinique et en dépit de la poursuite de travaux de recherche. Pourtant, les inégalités territoriales de santé se sont maintenues et récemment approfondies en relation avec la crise sociale et économique. Cette situation est d'autant plus sensible en France, que l'égalité de traitement est la règle sur laquelle repose l'organisation du système de santé. La distance est un facteur important de renoncement aux soins. La concentration de la population dans les grandes aires urbaines et péri-urbaines implique d'apporter des solutions à la prise en charge de ceux qui en demeurent éloignés, géographiquement ou socialement. Le système de santé a pour justification d'aider ainsi la médecine à mieux s'exercer au profit de tous et d'abord de ceux qui en ont le plus besoin.*

* Géographie et Aménagement. Université Montpellier III.

Tirés à part : Professeur Emmanuel Vigneron. Voie romaine — 30120 Bréau et Salagosse ;
e-mail : emmanuel-vigneron@nft.fr
Article reçu le 25 avril 2012, accepté le 21 mai 2012

SUMMARY

Geographic analyses of health-related issues have a long tradition in France, and have often consisted of observational studies conducted by practitioners themselves. Such geographic approaches were gradually abandoned during the 20th century as the pace of clinical progress increased. The few healthcare studies conducted by geographers have had little impact among the medical community. However, our studies show that geographic inequalities in health still persist. During the last 10 years or so, the social and economic crisis has dangerously accentuated health inequalities at every level. In France, where equality is supposed to be the watchword of the entire healthcare system, this situation is particularly regrettable. Access to care decreases with distance from medical services. With the increasing urban and suburban concentration of the population, public healthcare policy must focus on finding solutions for people living in remote areas or too poor to access medical care. Geographic analyses of healthcare organization can help to make medical care available for all, especially those who need it most.

INTRODUCTION

L'approche géographique des questions de santé [1] a permis de montrer que les inégalités territoriales de santé sont importantes en France. Leur approche historique permet d'en mesurer l'évolution et les tendances. Les réalités simples et concrètes qui se révèlent à celui qui veut bien observer les faits permettent d'exprimer trois assertions :

Les inégalités territoriales de santé demeurent trop marquées pour satisfaire l'idéal républicain d'égalité qui gouverne notre système de santé.

Elles se sont longtemps réduites mais elles se creusent depuis une dizaine d'années et contribuent ainsi à accuser ce que l'on a désigné par ailleurs sous l'expression de fracture territoriale.

Elles offrent une nouvelle configuration : ces inégalités ne se limitent plus à la classique opposition France du Nord/France méridionale mais se retrouvent à toutes les échelles géographiques selon un dispositif général centre/périphérie.

Plusieurs études descriptives de ces inégalités ont été publiées [2-7]. Il existe également de profondes inégalités sociales de santé qui ont été largement décrites [8-12]. Même si les unes et les autres se recouvrent en partie du fait de la distribution spatiale des classes sociales, les inégalités territoriales de santé ne sont pas réductibles aux inégalités sociales car s'y ajoute l'effet de la distance, géographique comme dans les zones rurales ou sociale comme dans les banlieues des grandes villes [13], et l'organisation du système de soins et de santé doit permettre d'y apporter les correctifs nécessaires par ce qui relève en propre d'un aménagement sanitaire du territoire [14, 15].

Les travaux des géographes de la santé tirent leur source d'une histoire médicale ancienne que les progrès fulgurants de l'art médical au XXe siècle ont cependant

quelque peu négligée. Les crises et les mutations des territoires justifient un intérêt soutenu pour une telle approche dont le but est d'assurer à chacun, où qu'il se trouve, l'accès à une prévention et à des soins de qualité.

Les inégalités d'état de santé sont marquées en France

L'exemple pris sera celui de la mortalité prématurée, c'est-à-dire de la mortalité avant 65 ans. Les raisons du choix de cet exemple sont évidemment nombreuses : c'est un indicateur internationalement reconnu pour lequel on dispose de séries longues et qui n'est pas difficile à calculer ; il est par ailleurs sensible à la qualité du système de soins et de santé ou à des comportements que l'on peut prévenir. Par rapport aux taux de mortalité ou de morbidité incluant les âges supérieurs à 65 ans, il minimise en outre le biais introduit par les mouvements migratoires internes à un pays, puisqu'il élimine la part devenue si importante de ce biais que représentent les migrations de retraite.

Avec un taux comparatif de mortalité prématurée de 200 pour 100 000, contre 180 en moyenne en Europe Occidentale, la France demeure, aujourd'hui (2006) comme hier (années 1980) très mal placée en termes de mortalité survenant avant 65 ans. Celle-ci concerne surtout les hommes : parmi ceux qui sont décédés en 2009, 27 % sont morts avant 65 ans contre 13 % pour les femmes. Cela a concerné 107 000 personnes en 2009 soit 20 % des décès, et plus de 176 000 si l'on considère qu'il n'est pas « normal » de mourir avant 75 ans ? Imagine-t-on que compte tenu de l'espérance de vie à 65 ans observée aujourd'hui, cela représente 3,6 millions d'années potentielles de vie perdues ?

La première planche cartographique permet d'opposer les cantons en situation de surmortalité par rapport à la moyenne nationale à ceux en situation de sous mortalité. On retrouve une disposition d'ensemble décrite depuis les années soixante-dix du XXe siècle avec une zone de surmortalité dessinant un croissant dans la partie septentrionale du pays, de la Bretagne à la Lorraine et très marqué dans le Nord. Cette zone se prolonge de l'Argonne au sud du Massif Central en passant par le Morvan. À l'inverse la sous mortalité est affirmée en Ile de France, dans le Centre-Ouest et dans l'ensemble oriental et méridional du pays, de l'Alsace à l'Aquitaine en passant par Rhône-Alpes et les régions méditerranéennes avec un maximum en Midi-Pyrénées et une situation moins assurée en Languedoc-Roussillon ou dans la Provence intérieure. Au total, le risque de décéder une année donnée, à âge et sexe égal varie grandement, le rapport inter-décile à l'échelle des cantons étant de 2,7 pour les hommes et de 3 pour les femmes.

Au-delà de cette disposition d'ensemble, classiquement reconnue, on note que la disposition des zones de surmortalité correspond souvent, à l'échelle régionale, aux départements les plus éloignés du département siège de la métropole régionale. Ainsi, par exemple de la Nièvre au regard de la Côte d'Or, de l'Ariège vis-à-vis de la Haute-Garonne ou encore du Finistère par rapport à l'Ile-et-Vilaine. À l'échelle

infra-départementale, la surmortalité se cantonne souvent dans les périphéries des départements et l'on remarque une disposition en auréoles tout à fait spectaculaire. Ceci est, par exemple, très visible dans la Sarthe, le Loir et Cher, la Vienne ou encore dans l'Hérault et dans l'Aude ainsi que dans l'Allier ou le Puy de Dôme. On note enfin, à l 'échelle des grandes métropoles, une opposition entre Sud et Nord comme à Lyon et à Marseille ou entre Nord-Est et Sud-Ouest comme à Paris et en région parisienne.

Les inégalités de santé se creusent

La carte précédente de la mortalité prématurée dans la deuxième moitié de la décennie 2000 peut être mise en perspective avec des données plus anciennes. Entre les deux périodes 1991-1997 et 2001-2007, le taux comparatif de mortalité prématurée est passé de 2,66 ‰ à 2,15 ‰, soit une baisse de 19 %, supérieure à celle de 16 % enregistrée par la mortalité à tous âges. Les gains ont tout particulièrement concerné la population d'enfants et de jeunes adultes. Pour certains, ces évolutions favorables signent l'effet positif de diverses politiques publiques et confirment la valeur informative de cet indicateur, très sensible aux actions entreprises comme les campagnes relatives aux facteurs de risques : couchage des nourrissons, conduite automobile, accidents domestiques, tabac, alcool, alimentation... mais elle n'empêchent pas le creusement des inégalités sociales et territoriales [16].

Pourtant, derrière ces progrès d'ensemble, on relève une dégradation des écarts à la moyenne. Les zones de forte mortalité prématurée s'enracinent en s'accusant dans leurs bastions traditionnels : la Bretagne, la Haute-Normandie, la Picardie, le Nord, la Lorraine et dans la « diagonale du vide » des Ardennes au Cantal. Mais la situation se dégrade aussi dans des régions et des départements jusqu'alors épargnés, comme l'Ouest intérieur, le piémont pyrénéen et, de façon spectaculaire, le Midi méditerranéen et la Corse.

D'une période à l'autre, malgré la baisse générale, 94 cantons sur 3 168 ont vu leur taux de mortalité prématurée augmenter et 1 897 ont connu une évolution moins favorable que la moyenne : au total, plus de 60 % des cantons, regroupant par ailleurs plus de la moitié de la population métropolitaine ont ainsi connu une évolution moins favorable que la moyenne du pays. Pour beaucoup, ces cantons sont situés dans des zones rurales considérées jusque-là comme en situation la plus favorable, dans le sud-ouest. Ils sont aussi concentrés de façon caractéristique, dans les arrière-pays, aux limites départementales ou régionales. Ceci pose clairement la question de la ségrégation socio-spatiale et de l'apparition de véritables zones de relégation en même temps que cela doit interpeller les acteurs sur l'accès à la santé des habitants de ces zones et sur un effort tout particulier à accomplir en leur faveur.

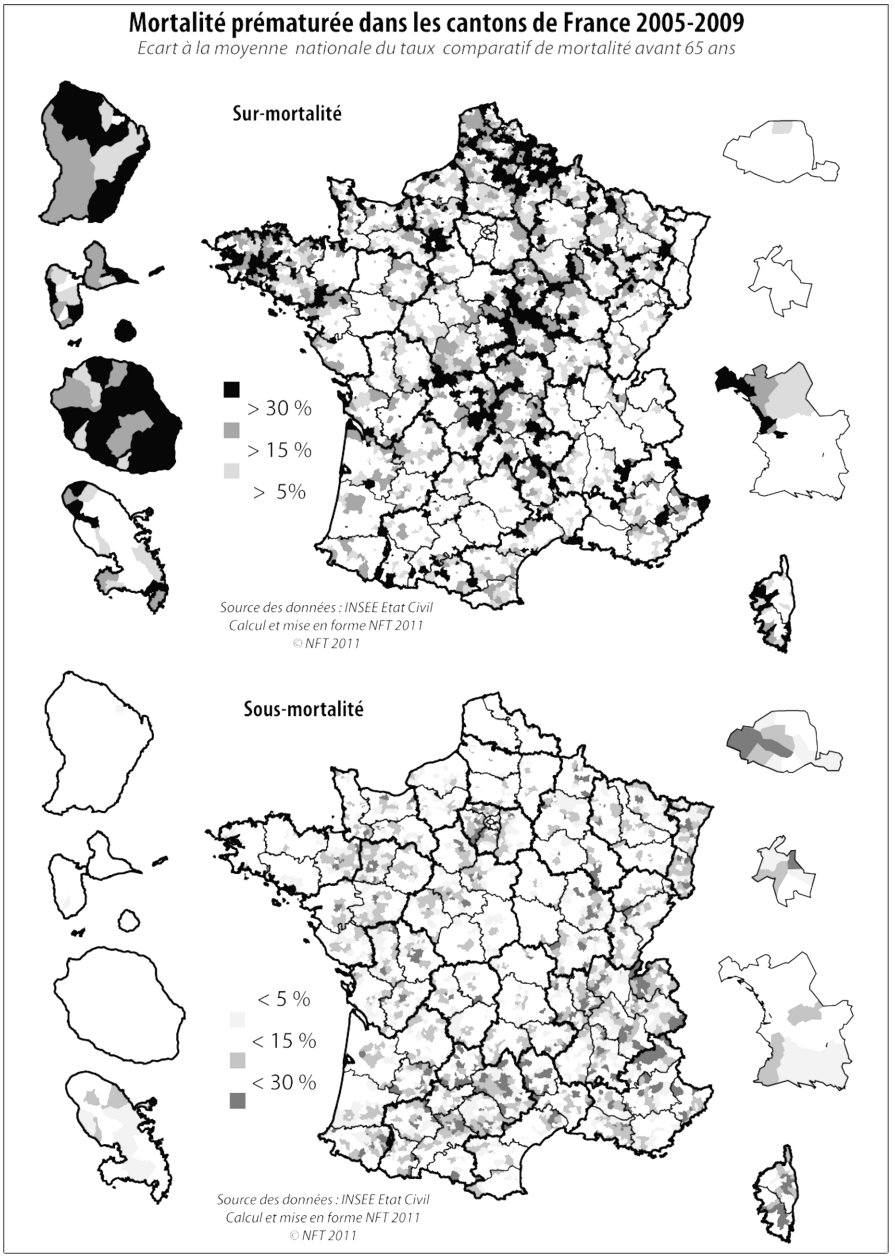

Mortalité prématurée dans les cantons de France 2005-2009
Ecart à la moyenne nationale du taux comparatif de mortalité avant 65 ans
Sur-mortalité
> 30 %
> 15 %
> 5%
Source des données : INSEE Etat Civil
Calcul et mise en forme NFT 2011
© NFT 2011
Sous-mortalité
< 5 %
< 15 %
< 30 %
Source des données : INSEE Etat Civil
Calcul et mise en forme NFT 2011
© NFT 2011

FIG. 1

Les inégalités d'offre de santé en France sont très fortes : déserts médicaux et concentration des équipements

D'un point de vue territorial, les inégalités de la répartition des professionnels de santé sont également très marquées. La situation devient préoccupante dans de nombreux territoires, fréquemment ruraux ou dans les banlieues défavorisées des grandes métropoles. Ces situations ne concernent plus seulement quelques cantons isolés mais bien des départements entiers, voire des régions entières. Une large part de la Lorraine, le sud de la Champagne-Ardennes, l'Oise et l'Aisne, ainsi que la baie de Somme en Picardie, la Haute-Normandie, mais aussi une large part de la région Centre ou de la Bourgogne sans compter le nord des Pays de la Loire, avec la Mayenne et la Sarthe. Le Poitou-Charentes, avec le nord Deux-Sèvres ou la Charente intérieure, le Limousin avec la Creuse, l'Aquitaine avec la Dordogne et le Lot-et-Garonne, le Languedoc-Roussillon avec la Lozère, Rhône-Alpes avec l'Ain ou la Franche-Comté avec le Jura... sans compter le Nord-Pas-de-Calais ou la Corse avec la Haute-Corse, il n'est plus de région qui ne soit concernée, y compris outre-mer avec la Guyane et la Martinique ou même au cœur même du pays avec la Seine-et-Marne aux portes de Paris.

La série de cartes sur la répartition des médecins depuis le XIXe siècle indique clairement que le déséquilibre de la répartition des médecins a au moins un siècle et demi d'existence. Au cours de cette longue période, les positions économiques respectives des territoires ont beaucoup évolué et se sont même parfois totalement inversées notamment sous l'effet des mutations industrielles. Mais le Midi, de la Gironde aux Alpes Maritimes, loin par ailleurs d'appartenir à la France industrielle classique a, pour sa part, conservé sa position. Si on observe plus en détail ces cartes, on constate que les départements les mieux placés sont, pour l'essentiel et surtout à partir du milieu du XXe siècle, des départements sièges de faculté de médecine. Malgré la multiplication de ces dernières, la position du Midi ne faiblit pas. L'instauration du *numerus clausus* a permis de réduire les disparités régionales qui sont aujourd'hui moins importantes que par le passé. Pourtant ce rééquilibrage, outre qu'il n'a pas effacé les grands déséquilibres Nord-Sud et Est-Ouest, est resté limité aux départements (et dans les faits aux aires urbaines) des villes sièges de facultés de médecine alors qu'il avait une visée de rééquilibrage régional. Ce phénomène de métropolisation de l'offre de santé ne concerne pas seulement les médecins mais aussi les équipements hospitaliers.

La distance d'accès aux soins est bien un facteur d'inégalité de santé

La confrontation des cartes précédentes, encore qu'elle ne marque pas de relation systématique qui entraînerait une explication simple, suggère néanmoins que la distance aux soins n'est pas sans relation avec l'état de santé. Nous en jugerons ici au travers de la chirurgie de la cataracte. C'est une intervention fréquente avec 650 000 interventions en 2010, fort bien codifiée et tout à fait bénéfique aux patients,

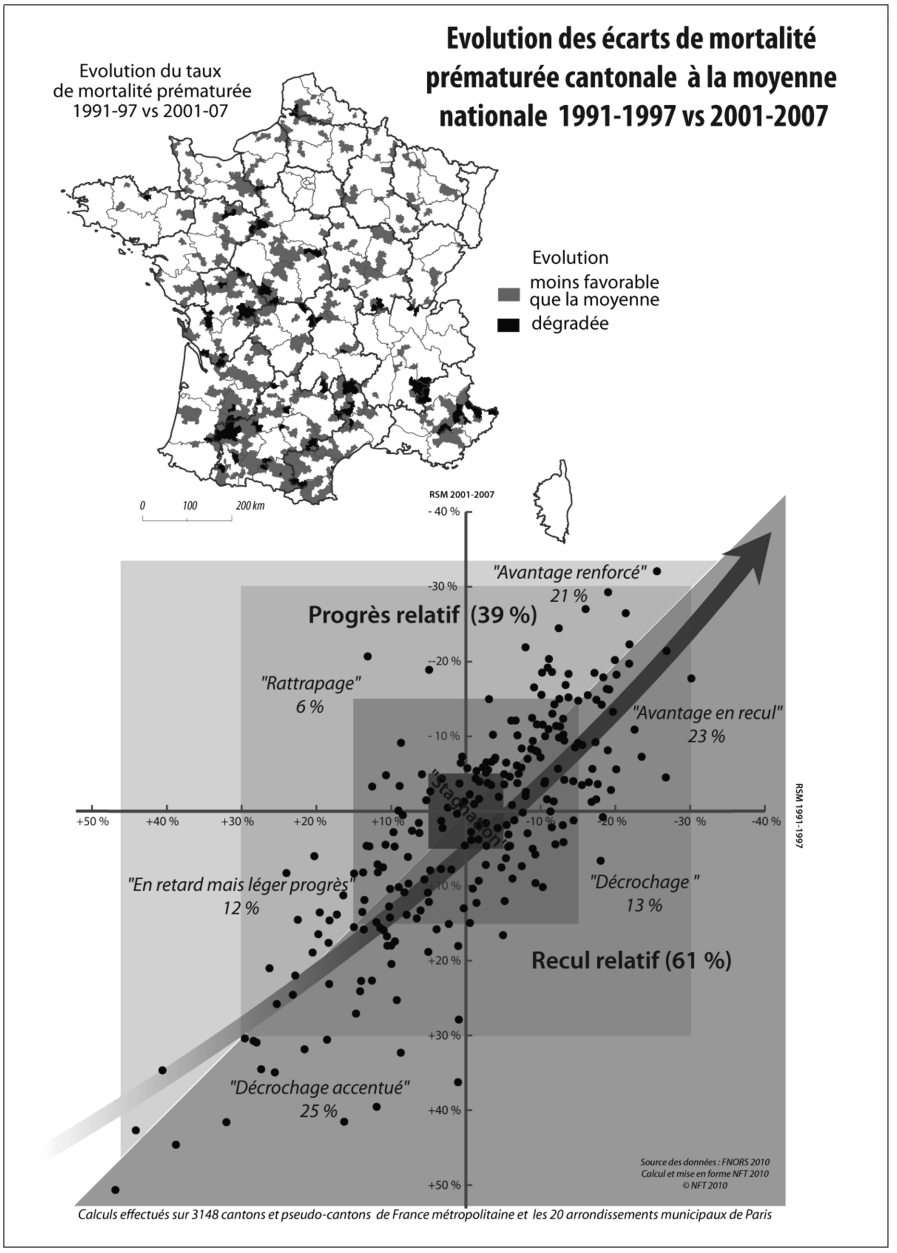

Evolution des écarts de mortalité prématurée cantonale à la moyenne nationale 1991-1997 vs 2001-2007
Evolution du taux de mortalité prématurée 1991-97 vs 2001-07
Evolution
moins favorable que la moyenne
dégradée
0 100 200 km
RSM 2001-2007
- 40 %
-30 %
-20 %
- 10 %
+10 %
+20 %
+30 %
+40 %
+50 %
+50 %
+40 %
+30 %
+20 %
+10 %
-10 %
-20 %
-30 %
-40 %
RSM 1991-1997
"Avantage renforcé"
21 %
Progrès relatif (39 %)
"Rattrapage"
6 %
"Avantage en recul"
23 %
"En retard mais léger progrès"
12 %
"Décrochage "
13 %
Recul relatif (61 %)
"Décrochage accentué"
25 %
Source des données : FNORS 2010
Calcul et mise en forme NFT 2010
© NFT 2010
Calculs effectués sur 3148 cantons et pseudo-cantons de France métropolitaine et les 20 arrondissements municipaux de Paris

FIG. 2

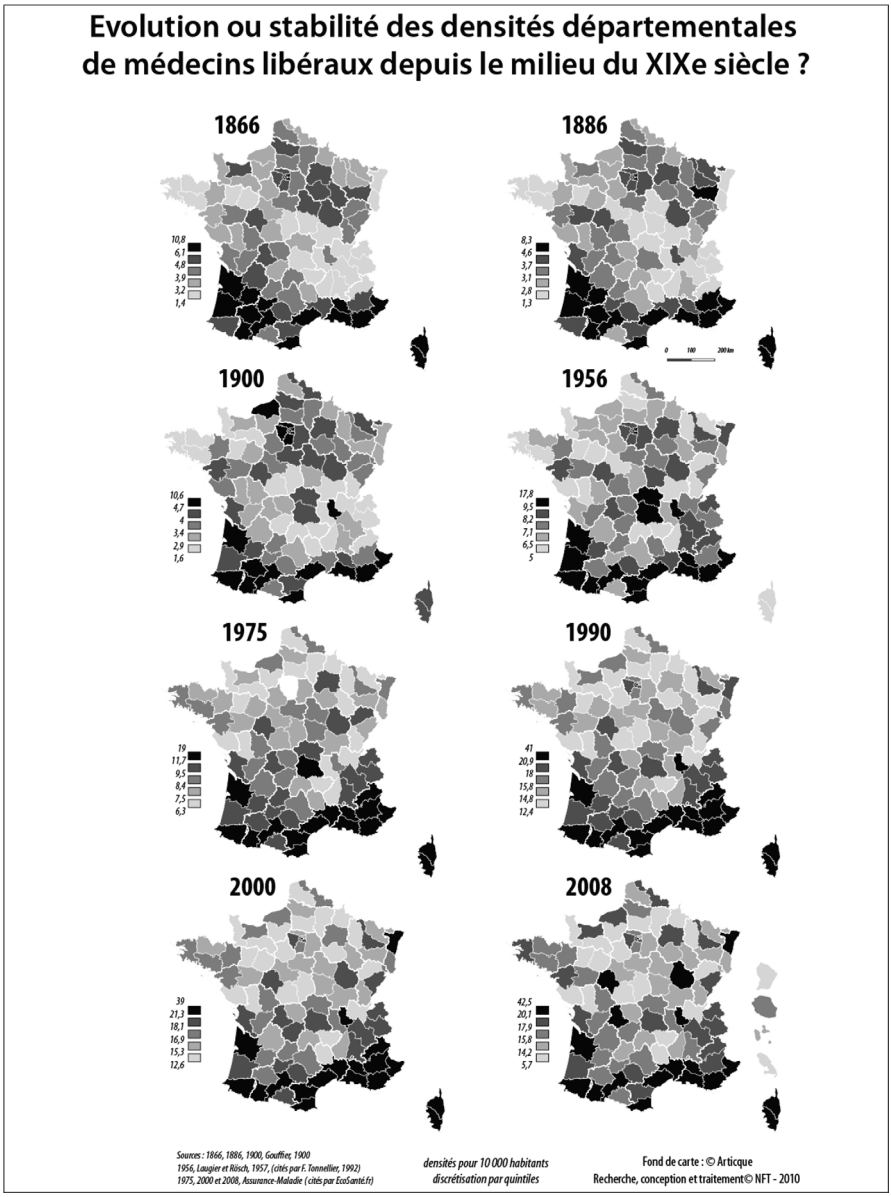


Fig. 3

conduisant à une amélioration certaine de l'état de santé. Il n'y a donc pas de raison pour que ceux qui sont loin des lieux d'intervention n'en bénéficient pas, d'autant qu'une vue satisfaisante est une condition du maintien à domicile des personnes

âgées et que, justement, les territoires les plus vieillissants sont aussi souvent les plus isolés. La chirurgie de la cataracte constitue en outre l'archétype de l'intervention vis-à-vis de laquelle la distance paraît a priori secondaire pour le patient. D'autre part, à la suite de diverses études, la situation décrite peut être replacée dans une longue durée, ce qui assure aux interprétations que l'on peut en faire une certaine solidité. Enfin, en France, plus de 80 % des interventions sur le cristallin concernent des personnes âgées de 60 à 84 ans : les variations éventuelles de consommation n'ont donc pas ou peu de justification épidémiologique — les effets du vieillissement étant ici contrôlés — et peuvent être mises plus aisément en relation avec l'offre de soins et son organisation.

Les données rétrospectives [17] montrent que la chirurgie de la cataracte, concentrée dans les années 90 et 2000, l'est restée aujourd'hui. Tout se passe comme si la diffusion de cette pratique nouvelle dans les années 90 s'était arrêtée au cours de la décennie, se renforçant dans ses bastions initiaux sans parvenir à toucher les habitants des territoires éloignés. La chirurgie de la cataracte est concentrée sur les littoraux atlantique et méditerranéen ainsi que dans les aires métropolitaines et autour de certains centres plus secondaires. A l'inverse, de larges pans du territoire ne sont pas couverts en Normandie, dans les Ardennes, en Lorraine, dans le Morvan et le Massif Central. Outre ces clivages nationaux, le contraste local entre zones urbaines et périurbaines d'un côté et zones rurales de l'autre est très visible notamment dans les régions riveraines de l'Atlantique et de la Méditerranée alors même que les effets liés à l'âge sont, rappelons-le, pris en compte sur cette carte.

Ces cartes voisinent avec celles de la répartition des ophtalmologues libéraux, à l'origine de l'essentiel des indications chirurgicales. La concentration de ces derniers a pour corollaire un éloignement important d'une partie de la population, avec des temps d'accès susceptibles de décourager l'accès à cette spécialité médicale. Aujourd'hui, plus de 2,3 millions d'habitants sont à plus d'une heure aller-retour de l'ophtalmologiste le plus proche. De la relation statistique entre ces deux séries de données nous pouvons établir que le niveau de recours à la chirurgie de la cataracte est lié à l'accessibilité des ophtalmologistes libéraux. Les analyses montrent en effet une décroissance continue des taux d'intervention chirurgicale pour la cataracte selon la distance de la résidence à l'ophtalmologiste libéral le plus proche. D'autre part, le niveau d'intervention est d'autant plus élevé que la densité de médecins libéraux l'est aussi. Cette association est plus forte pour les médecins exerçant en secteur 2 que pour les seuls ophtalmologistes exerçant en secteur 1.

La très inégale répartition de la chirurgie de la cataracte est donc liée à celle des ophtalmologistes libéraux. Leur absence, au moins relative mais souvent totale des zones rurales exclut de fait du bénéfice de cette chirurgie les patients de ces zones. Il convient donc de favoriser l'accès de ces derniers aux lieux où la première se pratique dans des conditions de qualité. Des efforts ont sans doute été entrepris en ce sens, mais ils demeurent, en l'état, très insuffisants.

Annexe 1 : Tableau 1

temps d'accès	indice comparatif de chirurgie de la cataracte		
Secteurs Postaux du PMSI	Hommes	Femmes	Ensemble
inférieur à 30'	102	104	103
de 30 à 60'	94	98	96
de 60 à 90'	83	86	85
supérieur à 90'	79	78	79
Zones d'emploi	Hommes	Femmes	Ensemble
inférieur ou égal à 20'	120	116	117
de 20 à 30'	98	99	98
plus de 30 minutes	95	96	95

Du diagnostic au traitement, la territorialisation nécessaire des politiques de santé et de l'exercice de la médecine

La question des inégalités territoriales de santé et particulièrement de l'accès aux soins et à la santé est donc bien aujourd'hui un sujet de préoccupation pour le système de santé. Les inégalités sociales de santé se recoupent et se potentialisent aves les inégalités territoriales de santé. Il est nécessaire de traiter les deux bouts de la question. Si traiter les inégalités sociales de santé suppose la mise en œuvre de politiques très ambitieuses et peut-être trop ambitieuses pour les finances publiques, le traitement des inégalités territoriales de santé relève davantage de l'organisation du système de santé. Il en va de sa responsabilité propre tout autant que de celle de la qualité des soins dans l'hôpital. Beaucoup a déjà été fait en ce sens mais il faut bien convenir, au vu de la réalité contemporaine, que les résultats ne sont pas au rendez-vous et qu'il est nécessaire d'aller encore plus loin en matière d'organisation territoriale du système de santé. Ceci est d'autant plus nécessaire que la France n'est plus le pays peu mais continûement peuplé qu'elle était encore dans les années 1960 et auquel la répartition régulière des établissements, calquée sur la départementalisation répondait ; la France est devenue un pays bien plus peuplé mais de façon très inégale, marqué par quatre tendances de fond : littoralisation, métropolisation, périurbanisation et ségrégation socio-spatiale. Un effort d'adaptation du niveau de la présence de l'offre à la géographie des besoins de santé s'impose désormais. Pour ce faire, tout en respectant les impératifs de qualité, il faut envisager les moyens de toucher ces populations éloignées par une prévention plus proche des gens mais aussi par la projection de moyens dans les parties périphériques des territoires. De ce point de vue, il y a beaucoup de leçons à tirer de l'organisation de la médecine tropicale et pasteurienne du XXe siècle comme de celle d'autres pays très inégalement peuplés. Si la Corrèze n'est toujours pas le Zambèze, ce qui se fait en Australie, en Finlande, au Québec ou ailleurs doit également nous intéresser.

L'Histoire témoigne aussi de l'intérêt d'une approche géographique et historique des questions de santé et, à vrai dire, les liens entre ces disciplines furent longtemps assez étroits et... féconds. En effet, si l'œuvre d'Hippocrate consista notamment à

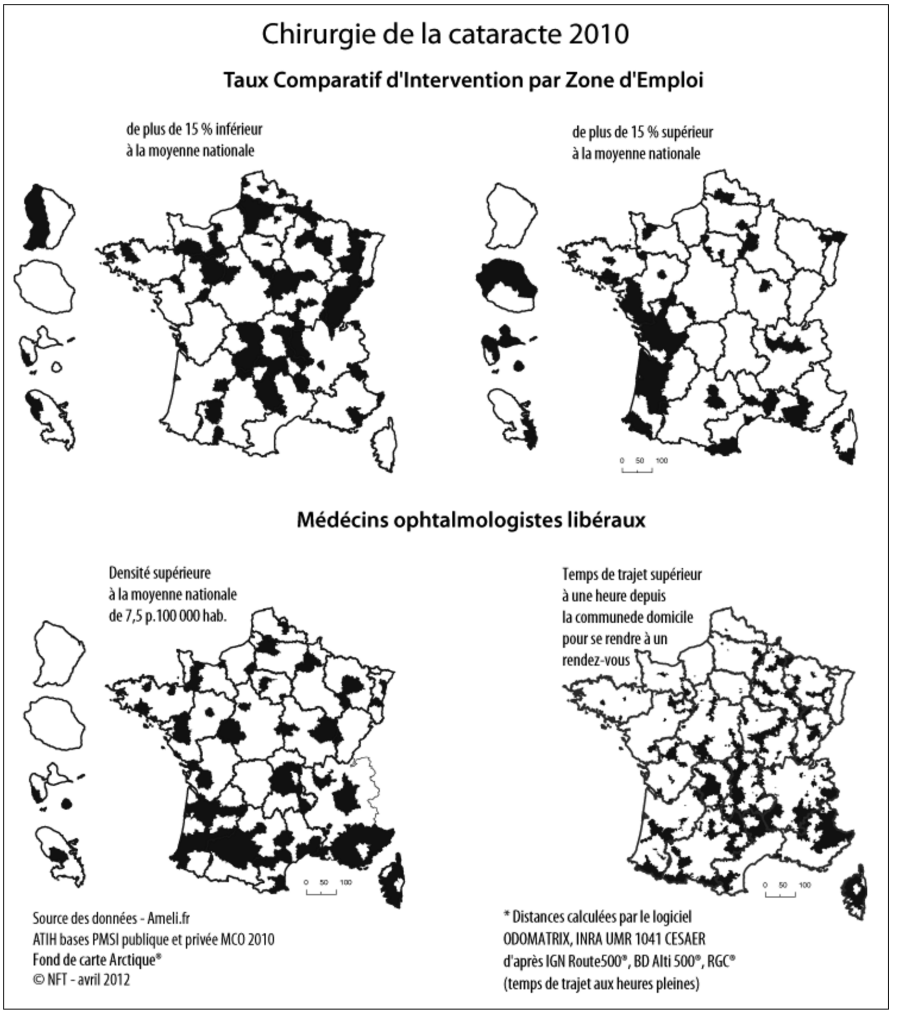


Fig. 5

faire de la médecine une discipline autonome, il fut aussi l'auteur du premier traité de géographie médicale, car l'on peut qualifier ainsi son ouvrage des Eaux, des Airs, des Lieux, dans lequel il pose au fond les principes d'une observation de l'environnement du sujet malade [18]. En miroir, c'est à un historien-géographe, Thucydide, que nous devons des observations intéressantes pour l'épidémiologie et les politiques sanitaires avec son récit de la peste d'Athènes en 430 av. JC [19].

Sautons les siècles et considérons le XIXe siècle. La science médicale progresse alors à pas de géants mais elle dispose encore de peu d'armes tandis que les maladies

infectieuses continuent leurs ravages. Comment ne pas signaler ici que c'est par une approche géographique que Louis Villermé mit en relation la surmortalité dans certains quartiers de Paris avec la densité et le niveau social de leurs habitants, reconnaissant ainsi l'existence des inégalités sociales de santé [20]. Comment ne pas souligner non plus que dans les même années où à Vienne, Semmelweis posait les bases de l'asepsie, un autre médecin à Londres, John Snow [21], par le moyen d'une cartographie extrêmement précise permettait de reconnaître le rôle de l'eau de consommation dans la transmission du choléra et comment il parvint ainsi à juguler l'épidémie qui ravageait la capitale britannique.

De la fin du XVIIIe siècle à celle du XIXe, les médecins multiplièrent les observations géographiques et environnementales. En témoignent les très nombreuses thèses et ouvrages parus sous le nom de Topographie Médicale [22, 23]. En témoignent aussi les observations rassemblées par Louis-Eugène Boudin [24] ou plus tard par Émile-Léon Poincaré [25] ou Louis-Adolphe Bertillon [26]. De même, on relève aisément la contribution de la géographie aux progrès de la médecine tropicale.

Le recul des maladies infectieuses décrit sous le nom de transition épidémiologique [27-29], les progrès spectaculaires de la biologie, de la chimie et de l'instrumentation expliquent l'effacement de ces approches dans le cours de la deuxième moitié du XXe siècle. Peu nombreux sont, en France, ceux qui ont maintenu le flambeau de cette approche et en ont assuré la transmission. Il faut ici citer les travaux de Maximilien Sorre, entre 1930 et 1950 [30], de Henri Picheral [31] dans le dernier quart du XXe siècle ou encore de Mirko Grmek [32]. Cet effacement a plusieurs causes objectives. C'est en effet une période au cours de laquelle, le progrès était rapide et semblait devoir se diffuser partout et pour tous conduisant à une attention davantage portée aux moyennes qu'aux écarts-types. Ajoutons à cela et dans le même esprit, la centralisation à la française, des assurances sociales fondées sur les métiers et non sur la résidence. Enfin, il faut aussi mentionner, tant du côté des cliniciens que du côté des géographes et des historiens français, une réticence à l'égard des approches quantitatives et de la généralisation, attitude, il est vrai, confortée, par les risques d'erreur écologique ou atomiste que présentent les études de groupe et les corrélations que l'on y constate. Mais attitude allant à l'envers de celle adoptée dans les pays anglo-saxons plus ouverts aux approches quantitatives et modélisatrices en épidémiologie comme en sciences humaines. Ajoutons-y enfin la recherche d'une qualité des soins toujours accrue, la spécialisation croissante de la médecine et son coût croissant pour la société.

L'approche géographique et historique occupe sans doute une place très modeste dans le processus heuristique mais aujourd'hui comme hier, cette approche est d'autant plus nécessaire que les individus malades sont aussi des habitants touchés par des crises économiques, sociales ou même politiques et que les territoires qu'ils peuplent sont eux mêmes parcourus par des fractures qui menacent leur cohésion. Les inégalités territoriales de santé en France sont profondes et se creusent, au moins sur le court terme. Elles sont demeurées largement méconnues, au moins jusqu'aux années les plus récentes et, en réalité, tout se passe comme s'il avait fallu

attendre que les fractures territoriales soient très marquées pour qu'enfin on veuille bien s'en occuper. Les travaux de géographie et d'histoire de la santé ont permis de documenter la question, d'en révéler l'ampleur et de favoriser l'intérêt désormais porté aux territoires dans les politiques de santé.

CONCLUSION

L'approche territoriale des questions de santé n'a ainsi d'autres prétentions que de se placer au rang, parmi d'autres sciences de l'observation raisonnée des faits, de les établir, de guider l'action par l'identification de territoires à risque ou délaissés et d'aider ainsi la médecine à mieux s'exercer au profit de tous et d'abord de ceux qui en ont le plus besoin. C'est peu mais c'est nécessaire et encore utile malgré les progrès des sciences biologiques et chimiques.

Bien plus que par le passé, l'organisateur du système de santé doit aujourd'hui dans un contexte accru de difficultés sociales, économiques et territoriales s'efforcer de faciliter, par tous les moyens dont il peut disposer, l'exercice d'un art médical parvenu à un niveau de savoir et de moyens extraordinaires. En effet, aujourd'hui encore, comme déjà du temps d'Aristote, nous devons nous souvenir que *le progrès ne vaut rien s'il n'est pas partagé*.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Vigneron E. — Les inégalités de santé dans les territoires français. État des lieux et voies de progrès. Paris, Elsevier/Masson, 2011, 195 p.

[2] Lucas V., Tonnellier F., Vigneron E. — *Une typologie des paysages socio-sanitaires en France*, Paris, CREDES 1998, 115 p.

[3] Tonnellier F., Vigneron E. — Géographie de la santé en France, Paris, PUF, *coll. QSJ* ? 1999. 128 p.

[4] Salem G. Rican S. Jougla E. — Atlas de la Santé en France. Tome 1. La mortalité et 2 Morbidité et maladies.Paris, *Johnn Libbey Eurotext*, 1999. 2006.

[5] Kervasdoué J., Picheral H. — Santé et territoire Carnet de Santé de la France 2004. Paris, Dunod, 2004.

[6] Trugeon, Fontaine, Lémery, Fnors — 2006 (*Inégalités socio-sanitaires en France, de la région au canton*, Paris, Masson) Nouvelle Edition 2010.

[7] Vigneron E., Haas S. — Solidarités et Territoires. Atlas Santé Autonomie. Paris FEPAP/Le Moniteur, oct. 2010, 146p., 24, 32.

[8] Surault P. — L'inégalité devant la mort, analyse socio-économique de ses déterminants. Paris Economica, 1979, 140 p.

[9] Lebas J., Chauvin P. — Précarité et santé. Paris, Flammarion, 1998, 299 p.

[10] Leclerc A. *et al.* — Les inégalités sociales de santé. Paris, Inserm/La Découverte et Syros, 2000, 448 p.

[11] Fassin D. — Inégalités et Santé. Paris, la documentation française. *Problèmes Politiques et Sociaux,* n° 960, mai 2009, 135 p.

[12] Aïach P. — *Les inégalités de santé- Ecrits*. Paris, Economica, Anthropos, avril 2010.

[13] Vigneron E. — Distance et Santé. La question de la proximité des soins. (préface de J.L. Guigou) Paris, PUF, octobre 2001, 128 p.

[14] Vigneron E. — Pour une approche territoriale de la santé. Paris, DATAR/Aube, Bibliothèque des Territoires. Préface de Claude Evin, 2003-287 p.

[15] Vigneron E. — Santé et Territoires : une nouvelle donne. Paris, DATAR/Aube, Bibliothèque des Territoires. Préface de Jacques Barrot, 2003 — 239 p.

[16] Peretti-Watel P., Moatti J-P. — Le principe de prévention, le culte de la santé et ses dérives. Seuil, La république des idées, Paris, 2010, 128 p.

[17] Vigneron E. — Cataracte. *Revue hospitalière de France*, novembre 2009.

[18] Chailly J-N. — Traité d'Hippocrate des Airs, des Eaux et des Lieux. Paris, Delalain, 1817, 182 p.

[19] Œuvres de Thucydide, édition et traduction de Jacqueline de Romilly, en coll. avec Louis Bodin et Raymond Weil, 5 vol., Les Belles Lettres, 1953-1972. réédition 2009, tome 1, XXVIII, 420 p. Biblio, cartes.

[20] Villerme L-R. — La mortalité dans les divers quartiers de Paris, réédition de l'édition princeps de 1830 dans les *Annales d'hygiène et de médecine légale*, Paris, La Fabrique Editions, 2008, 125 p.

[21] Snow J. — 1854. On the mode of communication of cholera, 2nd edn, London, Churchill Livingstone.

[22] Vincens Planchu et Baumes J-B. — Topographie de la ville de Nîmes et de sa banlieue, Vincens Saint-Laurent, Nîmes, An X-1802, XXIV-588 p.

[23] Lachaise Cl. — Topographie médicale de Paris ou examen général des causes qui peuvent avoir une influence marquée sur la santé des habitants de cette ville. Paris, 1822, IV-336 p.

[24] Boudin JCM. — Traité de géographie et de statistiques médicales. Paris Baillière, 1847, Tome 1, 647 p. et tome 2, 770 p.

[25] Poincaré L. — Prophylaxie et géographie médicale des principales maladies tributaires de l'hygiène. Paris, Masson, 1884, in 8, 500 pp., 24 cartes hors text en couleur. Broché, couverture imprimée (réf. 39023)

[26] Bertillon LA. — La démographie figurée de la France ou étude statistique de la population française. Paris, Masson, 1874, in folio XLIV p. + 48 photos.

[27] Omran AR. — The epidemiological transition. Milbank Mem. Fund Quaterly, 1971, vol. 49, n° 4, pp. 509-538.

[28] Vigneron E. — The epidemiological transition in an overseas territory : disease mapping in french Polynesia. *Social science and medicine*, *29,* n° 8, Aug. 1989, pp. 913, 922.

[29] Picheral H. — Géographie de la transition épidémiologique. *Annales de géographie*, 1989, n° *546,* pp. 131-151.

[30] Sorre M. — Les fondements écologiques de la géographie humaine. Essai d'une écologie de l'homme, Paris, 1971, A. Colin, réédition de l'édition de 1941, 447 p.

[31] Picheral H. — Espace et santé. Géographie médiale du Midi de la France. Montpellier 1976, Le paysan du Midi, 425 p.

[32] Grmek M. — Géographie médicale et histoire des civilisations. *In Annales, Economies, Sociétés, Civilisations,* 1963, 18e année, *n° 6*, pp. 1071-1097.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 953-976, séance du 22 mai 2012

COMMUNICATION

Diabète et précarité : enquête en Languedoc

Mots-clés : Enquêtes de santé. Diabète. Classe sociale. Habitudes alimentaires. Disparites d'accès aux soins.

Diabetes and social deprivation

Key-words (Index medicus) : Health surveys. Diabetes mellitus. Social class. Food habits. Healthcare disparities

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

Claude JAFFIOL *, Annick FONTBONNE **, Denyse VANNEREAU ***,
Jean-Paul OLIVE ****, Serge PASSERON *****

RÉSUMÉ

Objectifs de l'enquête : *— Préciser, au sein d'une population majoritairement précaire, la prévalence des diabètes déclarés, découverts et des hyperglycémies intermédiaires. — Analyser les divers aspects de la vie socio économique et alimentaire en fonction du degré de précarité évalué par le score EPICES. — Déterminer les conséquences de la précarité et de ses composantes socio économiques et alimentaires sur le dépistage du diabète, sur l'équilibre glycémique, le suivi, la prise en charge, le vécu de la maladie dans une population diabétique de type 2 (DT2). — Evaluer le bénéfice apporté par un réseau de soins en fonction du degré de précarité.* ***Méthodologie*** *: le degré de précarité a été évalué par le score EPICES (cinq paliers : Q1/Q3 non ou peu précaires, Q4 précaires, Q5 très précaires). Une série de paramètres ont été recueillis par l'examen clinique et par questionnement direct en ambulatoire chez 1686 sujets. Sur l'ensemble des sujets recrutés, ont été calculés ou mesurés le pourcentage de diabètes déclarés et découverts, d'hyperglycémies intermédiaires, d'antécédents de diabète gestationnel, de fumeurs, la tension artérielle (TA), l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille (TT). Ces valeurs ont été comparées en fonction du degré de précarité. Les données socio économiques et alimentaires ont été recueillies chez 564 sujets représentatifs de la population générale (diabétiques déclarés ou découverts, hyperglycémies intermédiaires, témoins normo-glycémiques). Les valeurs des divers para-*

* Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : c.jaffiol@wanadoo.fr
** Médecin épidémiologiste, chargée de recherche à l'INSERM.
*** Médecin diabétologue, coordinatrice de l'enquête.
**** Médecin responsable du réseau AUDIAB de Narbonne.
***** Responsable de l'Association PRESPODIA, associé à la coordination de l'enquête.

Tirés à part : Professeur Claude Jaffiol, même adresse
Article reçu et accepté le 21 mai 2012

mètres socio économiques et alimentaires ont été comparées entre sujets non ou peu précaires et précaires. Dans la population des diabétiques déclarés (n = 163), de nombreuses données caractérisant le diabète ont été comparées entre précaires et non ou peu précaires. Les diabétiques du réseau de soins AUDIAB de Narbonne (n = 126) ont été comparés aux diabétiques hors réseau (n = 163) prenant en compte l'ensemble des sujets, puis, sélectivement les précaires et peu ou non précaires. L'exploitation statistique des données a recouru aux tests paramétriques usuels avec ajustement sur les facteurs de confusion et à une analyse multivariée lorsque cela était nécessaire. ***Résultats*** *: 1 686 personnes diabétiques ou non ont été recrutées à Montpellier (1 648 dossiers exploitables) et 154 à Narbonne toutes diabétiques. Les sujets les plus précaires de la population montpelliéraine sont plus jeunes, majoritairement célibataires, de sexe masculin, fumeurs, avec un IMC supérieur à celui des non précaires. 163 sujets (8,1 %) ont déclaré être diabétiques. Avant 65 ans, le pourcentage de diabètes connus est plus élevé chez les précaires que chez les non ou peu précaires (6,9 % vs 4,4 %). Il en est de même pour les hyperglycémies intermédiaires (22,8 % chez les précaires avant 65 ans vs 19,5 % chez les non ou peu précaires), ces deux résultats s'inversant après 65 ans. Le pourcentage de diabètes découverts n'est pas différent entre précaires et non ou peu précaires. L'enquête socio économique et alimentaire confirme que la population la plus précaire est plus jeune, masculine, célibataire, avec un fort taux de tabagisme et un niveau d'instruction secondaire et universitaire supérieur à celui des non précaires plus âgés. Leur IMC et TT sont plus importants. Le groupe le plus précaire présente d'importantes différences avec le groupe des non ou peu précaires : fréquence des affections dentaires, difficultés socio économiques, alimentation carencée en poisson, viande, légumes verts, fruits, laitages et fromages et une surconsommation de féculents et de sodas sucrés, recours à l'aide alimentaire. Les conséquences de la précarité sur le diabète ont été étudiées chez 161 sujets DT2. Les diabétiques précaires comparés aux non ou peu précaires sont plus jeunes, plus souvent célibataires, de sexe masculin, fumeurs et avec un niveau d'instruction secondaire et universitaire plus élevé. Leur diabète a été plus rarement découvert par dépistage systématique, il est moins bien équilibré avec plus d'hypoglycémies, de comas et une HbA1c plus élevée. Ils présentent plus de problèmes podologiques et dentaires. Ils sont plus souvent sans régime ni traitement et sont moins souvent sous insuline. Ils consultent moins fréquemment le généraliste, le cardiologue, le dentiste et respectent moins souvent le contrôle biologique biannuel. Ils sont demandeurs d'éducation. Leurs conditions de vie socio économiques et alimentaires sont défavorables et le recours à l'aide alimentaire beaucoup plus fréquent que chez les non ou peu précaires avec des difficultés pour se déplacer. Les repas sont irréguliers et le grignotage fréquent. Le ressenti de leur maladie et leurs conditions de vie sont défavorables avec un important pourcentage d'états anxio-dépressifs à l'origine desquels la précarité joue un rôle déterminant sensibilisé par les hypoglycémies. La précarité et plusieurs de ses composants socio économiques contribuent à influencer défavorablement l'équilibre glycémique avec une relation démontrée entre le taux d'HbA1c et certains paramètres (étude multivariée). Le bénéfice apporté par un réseau de soins est probant quelque soit le degré de précarité.*

SUMMARY

Background *: Diabetes prevalence is frequently associated with low socioeconomic status (SES), but little is known about the relationship between SES and diabetes control, follow-up and quality of life. We evaluated SES by using the EPICES score, an individual index of deprivation (Evaluation de la Précarité et des Inégalités de Santé dans les Centres d'Examen de Santé ; Evaluation of Precariousness and Inequalities in Health Examination*

Centers). A total of 1686 subjects aged from 25 to 85 years were selected at random in Montpellier and 154 in Narbonne, of whom 126 were managed by a care network including diabetologists, general practitioners and nurses. Capillary glycemia, the body mass index (BMI), waist circumference (WC), and blood pressure were measured in all the subjects. HbA1c was measured in subjects with above-normal glycemia. Five hundred sixty-four subjects from the study population (190 diabetic patients, 292 subjects with non diabetic hyperglycemia, and 86 euglycemic subjects) were clinically evaluated and asked to complete a questionnaire covering socioeconomic status and diet. The data were then compared between deprived and non deprived subjects. One hundred sixty-one diabetic patients had a clinical examination and completed a detailed questionnaire including their history, therapy, control and follow-up of diabetes, perception of diabetes, quality of life, socioeconomic status and diet. The data were then compared between deprived and non deprived patients. One hundred twenty-six diabetic subjects managed by the AUDIAB care network were compared with 163 diabetics recruited in Montpellier, based on the same investigations and the same questionnaires. The data were compared between the overall patients and between deprived and non deprived patients. In the overall population, deprived subjects were younger and more frequently smokers, and had higher BMI than non deprived subjects. The overall prevalence of type 2 diabetes was 8.1 %. Among patients younger than 65 years, deprived subjects had a higher prevalence of diabetes and non diabetic hyperglycemia than non deprived subjects (6.9 % vs 4.4 % and 22.8 % vs 19.5 %). More are unmarried males and 33 % present with a significant level of education (secondary or university). Deprivation was associated with transport difficulties, vehicle acquisition, living in a private house, employment. More have few income to buy food and a large number use economic stores. They eat few proteins, fresh vegetables, fruits, dairy products and more often rice, pasta, tea, coffee and soft drinks. Most have their meals outside in economic restaurants. Dental problems are very common. 161 diabetic patients were evaluated. Deprived diabetics were younger, more frequently males, more smokers with an increased BMI and WC. Among deprived diabetic patients, diabetes was diagnosed later on and less often by a systematic inquiry than in the non deprived group. Deprived patients presented with a poorer glycaemic control, more hypoglycaemic and ketosis events than non deprived subjects. They present with more difficulties to accept dietary and antidiabetic drugs. Insulin was less frequently used. Quality of life was impaired with an increased prevalence of anxiety and depression. Diabetic patients treated in the <<Réseau de soins AUDIAB>> presented with a better control of their disease and a better quality of life than patients treated out of the <<Réseau>>. These data were confirmed whatever the level of deprivation.

Plusieurs publications ont rapporté une prévalence ou une incidence accrues du diabète chez les sujets vivant dans des conditions précaires. Nous-mêmes, avons participé à une étude confirmant ce fait dans la région francilienne [1]. Mais, plus rares sont les travaux qui se sont attachés à préciser l'influence de la précarité, sur la prévalence des états prédiabétiques, sur le dépistage, l'équilibre glycémique, la qualité du suivi, le vécu de la maladie en analysant dans le détail le rôle des facteurs socio économiques et alimentaires. Aucune étude, à notre connaissance, n'a évalué le bénéfice apporté par un réseau de soins à la prise en charge des diabétiques en fonction de leur degré de précarité.

Nous avons entrepris une enquête en Languedoc, **avec trois objectifs :**

Recruter une population plus ou moins précaire et analyser ses caractères, ses conditions de vie socio économiques, ses comportements alimentaires et son statut glycémique en fonction du degré de précarité.

Déterminer les conséquences de la précarité sur le dépistage, l'équilibre glycémique, les complications, la qualité du suivi et le vécu de la maladie diabétique.

Évaluer le bénéfice apporté par un réseau de soins sur l'équilibre, la prise en charge, le suivi et le vécu du diabète chez des sujets présentant des degrés divers de précarité. Le choix du Languedoc se justifiait par le taux élevé de pauvreté dans cette région (11,7 % vs 8 % pour la population nationale).

La finalité de cette enquête était de proposer aux institutions et pouvoirs publics une série de recommandations visant à améliorer la prise en charge des diabétiques vivant dans des conditions précaires.

MÉTHODOLOGIE

L'enquête a été soumise aux accords du Comité de protection des personnes, Sud Méditerranée IV (Montpellier) et de la CNIL

Conditions de recrutement

Le recrutement s'est fait sur la base du volontariat après signature d'une fiche de consentement éclairé. Un contact direct entre enquêteurs et les personnes concernées visait à apporter une plus grande fiabilité dans les réponses et à mieux faire comprendre certaines questions. La durée de chaque entretien accompagné des examens prévus dans le protocole variait selon les personnes entre 15 et 45 minutes. Ce procédé a été très productif, évitant de nombreuses erreurs et l'absence de réponses. Il a certainement amélioré la crédibilité de l'enquête en comparaison avec celles réalisées par téléphone ou par courrier. Les refus s'expliquent par divers motifs : crainte de la piqûre au doigt, de la découverte d'une maladie, non respect de l'anonymat, manque de temps, rejet du monde de la santé. La population recrutée était âgée de vingt-cinq ans ou plus.

Lieux choisis pour l'enquête

Ils étaient censés recevoir des sujets en plus ou moins grande précarité selon la spécificité d'accueil. Tous se situaient en ville, le milieu hospitalier ayant été écarté en raison de biais liés à une prise en charge ne reflétant pas les conditions dans lesquelles sont habituellement suivis les sujets précaires qui évitent bien souvent l'hôpital. Nous n'avons pu étendre l'enquête aux zones rurales. Les grands précaires ont été recrutés dans des structures spécialisées dans l'accueil des personnes désocialisées (Médecins du monde, Croix rouge, Secours catholique, SAMU social,

l'Avitarelle). Ces divers centres ont été regroupés sous la dénomination <<Associations Grands précaires>> pour simplifier l'analyse statistique.

Les autres sujets, peu ou pas précaires, ont été recrutés parmi des personnes relevant du RMI puis du RSA dans les antennes du Conseil Général de l'Hérault, dans les CCAS de Montpellier et de Narbonne. Les diabétiques suivis en réseau de soins sont ceux du réseau AUDIAB de Narbonne auquel participent de nombreux généralistes et spécialistes de ce département. Le pilotage est assuré par les docteurs JP. Courrèges et JP. Olive. Le même protocole que celui suivi à Montpellier a été appliqué.

Évaluation de la précarité

Elle est fondée sur le score EPICES. Cet outil a été validé par les centres d'examen de santé depuis 1998. Il repose sur onze questions et sur l'indexation des réponses selon un barème préétabli. Plus le score est élevé, plus la précarité est grande. Divers degrés de précarité se succèdent selon une répartition en quintiles de l'échelle des réponses allant de la situation la meilleure (quintile 1) à la plus défavorable (quintile5). Nous avons regroupé les quintiles 1 à 3 incluant les sujets non ou peu précaires, le quintile 5 comportant les individus très précaires. Le quintile Q4 (précaires) a été isolé afin de différencier clairement les populations en situation de grande précarité de celles non ou peu précaires.

Questionnaires

Ils comportent trois documents : le premier était destiné à l'ensemble de la population enquêtée. Le deuxième était réservé à un échantillon de cette population incluant les diabétiques déclarés ou dépistés, les sujets présentant une hyperglycémie intermédiaire et un groupe témoin normo —glycémique. Le troisième questionnaire ne s'adressait qu'aux diabétiques déclarés.

Recherche des anomalies glycémiques

Deux techniques ont été utilisées, la mesure de la glycémie capillaire (Gc) et le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Les mêmes appareils ont été utilisés pour toutes ces mesures. Pour la glycémie capillaire, nous avons retenu comme normales les valeurs inférieures ou égales à 1,5 g/l moins de 2h après un repas et à 1,2 g/l plus de 2H après. Les hyperglycémies intermédiaires étaient comprises entre ces chiffres et moins de 2g/l lorsque le sujet s'était alimenté ou entre 1,10 g/l et 1,25g/l s'il était à jeun Un diabète était attesté par une glycémie égale ou supérieure à 2g/l après un repas ou 1,26g/l à jeun. Pour l'HbA1c, le seuil était de 6,5 % au delà duquel le sujet était considéré comme diabétique. La combinaison des deux mesures a augmenté la sensibilité et la spécificité du dépistage.

Exploitation statistique

Les données recueillies dans les questionnaires ont été vérifiées manuellement et saisies sur informatique avec le logiciel 4DV11SQL. Le fichier résultant a été exporté sous Excel pour être analysé par le logiciel statistique SPSS pour Windows, version 13.

Sur l'ensemble des sujets recrutés à Montpellier, nous avons calculé le pourcentage de diabètes déclarés, de diabètes découverts, d'hyperglycémies intermédiaires, d'antécédents de diabète gestationnel, ainsi que de fumeurs. Par ailleurs, ont été déterminées les moyennes de plusieurs paramètres : tension artérielle (TA), indice de masse corporelle (IMC), tour de taille (TT**).** Ces valeurs ont été comparées en fonction du lieu de recrutement et du degré de précarité.

Les données socio économiques et les habitudes alimentaires ont été recueillies dans un échantillon incluant les diabétiques déclarés ou découverts lors de l'enquête, les sujets présentant une hyperglycémie intermédiaire, et le groupe témoin normoglycémique. Ces trois groupes ont été préalablement comparés pour confirmer leur homogénéité en ce qui concerne le degré de précarité évalué par le score EPICES et la répartition entre eux des caractères socio économiques et alimentaires. Dans un deuxième temps, les valeurs des divers paramètres socio économiques et alimentaires ont été comparées sur l'ensemble des sujets des trois sous groupes entre la population non ou peu précaire (Q1-Q3), très précaire (Q5) et un groupe intermédiaire précaire (Q4).

Dans la population des diabétiques déclarés, de nombreuses données caractérisant le diabète, équilibre, suivi, ressenti etc., ont été comparées en fonction du degré de précarité évalué par le score EPICES.

Les diabétiques suivis dans le réseau de soins AUDIAB ont été comparés aux diabétiques hors réseau suivis à Montpellier ou recrutés au CCAS de Narbonne. La même comparaison a été réalisée pour les sous groupes de diabétiques précaires ou très précaires (Q4, Q5) et peu ou non précaires (Q1 à Q3).

Tous les tests réalisés sont des tests paramétriques usuels (chi deux, t de Student, Anova) avec ajustement sur les facteurs de confusion (âge, sexe) quand cela était approprié.

RÉSULTATS

Les sujets vus à Montpellier, diabétiques ou non diabétiques, étaient collectés au hasard dans les centres qui nous avaient donné leur accord administratif.

Les sujets vus à Narbonne étaient tous des diabétiques de type 2 : 126 étaient inclus dans le réseau AUDIAB tandis que 28 étaient collectés hors de ce réseau, au CCAS de Narbonne.

Analyse de la population recrutée à Montpellier (figure 1)

1 648 personnes composent cet effectif recueilli dans sept centres.

Cinq, comme cela a été signalé ci-avant, accueillaient de très grands précaires, Médecins du Monde, Croix rouge, Secours catholique, SAMU Social, l'Avitarelle. Ils ont été regroupés sous la dénomination <<ASS. Grands précaires >> rassemblant 460 personnes. Dans ce groupe, la valeur moyenne du score EPICES est de 74,7 ± 18,3 correspondant à 92,6 % de sujets très précaires (Q5).

807 personnes ont été vues dans les locaux du Conseil Général de l'Hérault avec une moindre précarité (score EPICES : 60,8 ± 19,8) mais comportant malgré tout 77 % de sujets en grande précarité (Q5).

381 sujets ont été recrutés au CCAS de Montpellier avec un degré de précarité encore plus faible (score EPICES : 38,7 ± 24,9) et 42,5 % de sujets peu ou pas précaires (Q1-Q3).

Plusieurs paramètres diffèrent en fonction du degré de précarité (tableaux 1 et 2)

Les sujets les plus précaires(Q5) sont plus jeunes, de sexe masculin, fumeurs et leur IMC est supérieur à celui des moins précaires. Compte tenu des refus rencontrés lors de l'enquête, nous n'avons pas considéré les pourcentages calculés de sujets diabétiques et hyperglycémiques comme répondant réellement à des taux de prévalence. Cette réserve faite, il est cependant intéressant de faire quelques commentaires sur ces valeurs :

Le pourcentage de diabètes déclarés pour la totalité des sujets enquêtés est de 8,1 %. Il est plus élevé dans le groupe non ou peu précaire mais ce résultat s'inverse après élimination des sujets de plus de 65 ans confirmant l'effet de l'âge sur la prévalence du diabète.

Le taux de diabètes découverts n'est pas différent entre sujets très précaires et non ou peu précaires.

Le pourcentage de glycémies capillaires anormales est supérieur à 2O %, quel que soit le degré de précarité atteignant 28,4 % dans le groupe Q1-Q3 où se situent les sujets les plus âgés. Après exclusion des plus de 65 ans, le résultat s'inverse, les grands précaires (Q5) présentant le taux le plus important (22,8 %) de glycémies capillaires anormales.

Les antécédents de diabète gestationnel sont plus fréquents chez les femmes en situation de grande précarité par rapport à celles moins précarisées (14,3 % vs 8,9 %).

Analyse des données socio économiques et des habitudes alimentaires en fonction du degré de précarité évalué par le score EPICES (Tableaux 3, 4, 5 et 6)

Cette partie de l'étude concerne un échantillon de la population recueillie à Montpellier incluant les diabétiques déclarés ou découverts lors de l'enquête (190 cas), les sujets présentant une hyperglycémie intermédiaire (292 cas) et un groupe témoin normo-glycémique (86 cas) soit, au total, 568 personnes. Comme pré-requis, nous nous sommes assuré*s* que le taux de précarité n'était pas différent entre ces trois groupes ; les diabétiques se différenciaient des témoins par une fréquence plus élevée de complications podologiques et dentaires, un IMC et un TT plus élevés. Sur l'ensemble des sujets, la population la plus précaire (Q5) est plus jeune, avec une prépondérance masculine, plus souvent isolée et un fort taux de tabagisme par rapport aux moins précaires. Cette population très précaire connait des difficultés de logement, de transport, avec peu de revenus pour se nourrir. Le régime alimentaire est très éloigné des recommandations du Plan National Nutrition Santé (PNNS) : il est pauvre en protéines animales, légumes frais, fruits, laitages et fromages et riche en pâtes, riz, thé, café et boissons sucrées ; ces dernières sont plus abondamment consommées par les plus précaires et plus particulièrement par ceux chez lesquels a été découverte une hyperglycémie pathologique méconnue annonciatrice d'un diabète. Les achats se font majoritairement dans des centres commerciaux économiques ; les repas sont le plus souvent pris dans des restaurants sociaux ou dans la rue pour les plus précaires. Les rythmes alimentaires sont irréguliers, le grignotage fréquent et un tiers des précaires se plaignent de difficultés pour mastiquer. 82,1 % des plus précaires ont des problèmes dentaires et 47,6 % des anomalies podologiques. Le TT et l'IMC ajustés sur l'âge et le sexe sont supérieurs chez les grands précaires.60,2 % d'entre eux ont fait des études au delà du primaire et 15,7 % ont suivi un cursus universitaire.

Ces données confirment une évolution de la grande précarité qui concerne actuellement des sujets jeunes, souvent instruits, célibataires, mal logés et mal nourris et en grande détresse financière.

Influence de la précarité sur le diabète (Tableaux 7-14).

163 diabétiques déclarés ont été inclus dans cette partie de l'enquête, 135 à Montpellier et 28 au CCAS de Narbonne. 97 étaient de grands précaires (Q5), 45 des non ou peu précaires (Q1 Q3), 19 appartenaient au quintile 4 jouant le rôle de frontière entre les extrêmes, Q1 et Q5. Deux personnes ont été exclues car le score EPICES n'était pas interprétable. Les diabétiques les plus précaires sont plus jeunes, de sexe masculin, plus souvent fumeurs avec un IMC et un TT plus importants. L'attention qu'ils portent à leur santé est moindre : ils consultent moins souvent leur médecin généraliste, le cardiologue, l'ophtalmologiste, le dentiste et subissent plus rarement que les non ou peu précaires un contrôle biologique biannuel.

Les diabétiques les plus précaires ont été découverts à un âge plus précoce et plus rarement par dépistage systématique. Ils sont moins bien équilibrés, présentent plus d'hypoglycémies, de comas diabétiques et ont un taux d'HbA1c plus élevés que les moins précaires. Ils sont plus souvent dépourvus de régime ou de traitement et moins souvent insulinés ; leur sommeil est de moins bonne qualité avec ronflements plus fréquents. Ils regardent plus longtemps la télévision.

Il n'existe pas de différence entre précaires et moins précaires dans la fréquence des complications qui affectent cependant le tiers des sujets, mais ces dernières étaient souvent ignorées ou négligées par les plus grands précaires ce qui rend la comparaison entre les deux groupes peu significative.

Le vécu de la maladie est moins bon chez les diabétiques précaires, avec de plus grandes difficultés pour suivre leur régime, leur traitement. Ils ont des problèmes dans leur vie affective, sexuelle et dans l'accomplissement de leurs démarches administratives. 55,4 % insistent sur l'impact défavorable de leurs faibles revenus. 49 % souhaitent pouvoir pratiquer un auto contrôle glycémique et 62,8 % réclament de séances d'éducation.

Un nombre important se plaint d'anxiété, dépression, irritabilité, agressivité. Une analyse de variance confirme le rôle déterminant de la précarité dans ces troubles et l'action sensibilisante des hypoglycémies plus fréquentes chez les grands précaires sur les états dépressifs et probablement sur les épisodes d'agressivité malgré la non-significativité statistique.

L'analyse des conditions de vie socio économiques et alimentaires retrouve les difficultés et les troubles nutritionnels observés dans l'échantillon témoin étudié dans le chapitre précédent. Une analyse multivariée a pu mettre en évidence les facteurs liés à un niveau élevé d'HbA1c : un degré de précarité important, le manque de moyens pour acheter des aliments, l'absence de logement stable, l'insuffisance d'apport de légumes verts, l'irrégularité des repas, le grignotage.

Bénéfice apporté par un réseau de soins sur le cours du diabète en fonction du degré de précarité. (Tableaux 15-21).

Nous avons comparé les diabétiques suivis dans le réseau AUDIAB aux diabétiques suivis hors réseau. Les diabétiques suivis en réseau ont un taux de précarité moins important avec des conditions socio économiques et alimentaires meilleures. Leur diabète est mieux équilibré et mieux suivi que chez les diabétiques hors réseau.

Cette différence est retrouvée lorsque l'on compare, d'une part, les diabétiques précaires et très précaires (Q4, Q5) et, d'autre part, les diabétiques qui sont non ou peu précaires (Q1, Q3), suivis en réseau et hors réseau. Cette différence est retrouvée quel que soit le degré de précarité.

CONCLUSIONS

La grande précarité affecte des sujets jeunes, fréquemment isolés, souvent instruits, qui connaissent des difficultés importantes pour se loger et s'alimenter correctement avec tabagisme élevé.

La précarité a une incidence défavorable sur l'équilibre, le suivi, le vécu du diabète dont le dépistage est insuffisant. L'éducation à la santé est désirée par un nombre important de diabétiques précaires.

La grande précarité génère des difficultés socio économiques et alimentaires qui rendent difficile la prise en charge correcte de la maladie diabétique. Les épiceries sociales et les restaurants sociaux répondent, pour partie, à ces difficultés.

Les réseaux de soins sont susceptibles d'améliorer significativement le cours du diabète chez les plus précaires.

DISCUSSION

Méthode d'études

Recrutement de la population et évaluation du degré de précarité.

Nous avons délibérément choisi de réaliser cette étude en milieu extra hospitalier pour nous rapprocher le plus possible des conditions de vie quotidienne des sujets enquêtés. Ce choix a entraîné certaines difficultés de contact liées au contexte social, linguistique et, pour certains sujets, à une attitude de rejet de toute action d'ouverture à leur égard. Nous sommes convaincus que l'enquête en face à face a évité beaucoup de malentendus et d'erreurs d'interprétation. C'est, entre autres, le cas pour plusieurs questions concernant les habitudes alimentaires ou la vie socio économique.

Le taux de refus n'a pu être évalué avec précision, mais il est important comme dans toute étude menée dans des populations précaires dont l'approche s'avère difficile. Nous avons interrogé les personnes sur les raisons motivant leur non participation à l'enquête ; il s'avère que leur choix dépendait de facteurs aléatoires, principalement le temps disponible, la crainte d'une piqûre, d'apprendre l'existence d'une maladie. Subjectivement, ni le degré de précarité, ni l'existence d'un diabète n'ont paru dicter les refus. Plusieurs résultats de notre enquête son conformes aux données de la littérature ce qui constitue un gage supplémentaire en faveur de leur fiabilité.

Nous avons utilisé le score EPICES établi par l'ensemble des centres d'examens de santé de la CNAM et validé [*2*]. Ce score permet d'individualiser les populations socialement fragilisées en établissant des degrés de précarité. Il apporte un avantage

reconnu par rapport aux critères utilisés dans de nombreuses publications qui retiennent comme principaux indicateurs le niveau d'éducation, le lieu de résidence ou les entrées financières. Le niveau d'éducation ne saurait, dans la société actuelle, refléter à coup sur le risque de précarité. Dans notre étude, 17,9 % des plus grands précaires ont fait des études secondaires et 15,7 % ont un bagage universitaire. Cela s'explique probablement par l'aggravation du chômage qui concerne de plus en plus des adultes jeunes diplômés et une population immigrée avec ou sans papier dont le parcours universitaire s'est effectué dans leur pays d'origine, voire en France. Le lieu de résidence souvent choisi comme critère de précarité dans plusieurs publications anglo-saxonnes peut être un indicateur lorsque existe dans une cité une ségrégation géographique marquée entre les classes sociales mais cela n'est pas valable pour toutes les villes, en particulier celles qui ont établi un plan de mixité sociale. Les entrées financières chiffrées sont sujettes à caution dans la mesure où leur réalité n'est pas garantie, a fortiori dans les enquêtes téléphoniques. L'avantage du score EPICES est de diversifier les questions qui recouvrent la majorité des conditions de vie, matérielles, psychologiques et sociales. Dans notre étude, il existe une bonne concordance entre les valeurs du score EPICES et l'orientation des lieux de recrutement à accueillir des sujets en plus ou moins grande précarité ce qui confirme la fiabilité du score.

Recherche des anomalies glycémiques

Elle a eu recours à deux types de mesures, la glycémie capillaire et le taux d'HbA1c.

La glycémie capillaire a été évaluée dans la très grande majorité des cas chez des sujets qui n'étaient pas à jeun, toujours avec le même appareil. Nous avons retenu comme pathologiques les valeurs proposées par l'ANES [3], soit 1,5 g/l moins de deux heures après un repas et 1,20 g/l plus de deux heures après. Ont été considérés comme diabétiques les sujets présentant une glycémie égale ou supérieure à 1,26 g/l, s'ils se déclaraient à jeun et supérieur ou égale à 2g/l quelle que soit l'heure du contrôle. Une hyperglycémie intermédiaire était retenue chez ceux avec une glycémie répondant aux valeurs préconisées par l'ANES.

La mesure de la glycémie veineuse à jeun est la méthode la plus couramment utilisée pour dépister les diabètes méconnus et les hyperglycémies intermédiaires mais cette technique était inutilisable dans la population que nous avons ciblée car la très grande majorité des personnes aurait refusé de se rendre à un laboratoire même gratuitement. La technique de référence pour dépister les états prédiabétiques ou diabétiques est l'épreuve d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) avec mesure de la glycémie avant et deux heures après une charge orale de 75 grammes de glucose [4, 5]. Plusieurs publications, entre autres, l'étude DECODE, ont confirmé que, par rapport à l'HGPO, la mesure de la glycémie à jeun méconnaissait un nombre non négligeable de diabètes ou de prédiabétes. La même critique peut être faite lorsque la mesure de la glycémie capillaire est utilisée chez un sujet qui a absorbé un repas dont l'apport glucidique est méconnu. Nous considérons toutefois

que la découverte d'une glycémie égale ou supérieure à 2g/l est pathologique et signe un diabète avéré.

Les réserves précédentes nous ont conduits à doubler la mesure de la glycémie capillaire par le dosage de l'HbA1c au moyen d'un appareil DCA 2000 identique à ceux utilisés par les laboratoires d'analyse médicale. Ce dosage a été limité aux glycémies supérieures à 1,6 g/l avant un repas ou 1,8 g/l après, cette limitation nous étant imposée par le coût des consommables. La mesure de l'HbA1c a été récemment proposée comme critère diagnostique du diabète [6]. Selon l'American Diabetes Association (A.D.A), un état diabétique authentique est défini par un seuil de 6,5 %, tandis que des valeurs comprises entre 5,7 % et 6,5 % caractérisent un état prédiabétique [5]. Nous avons retenu le seuil de 6,5 % pour éviter un trop grand nombre de faux positifs. Des avis contradictoires concernent la supériorité du dosage de l'HbA1c en termes de sensibilité pour le dépistage des états diabétiques par rapport à la glycémie à jeun ou l'HGPO. La combinaison des deux mesures, glycémie capillaire et HbA1c, nous a, toutefois, paru susceptible d'améliorer la sensibilité et la spécificité diagnostiques pour le dépistage des diabètes et prédiabétes méconnus.

Analyse de la population recrutée à Montpellier

Les sujets les plus précaires sont plus jeunes, plus souvent de sexe masculin, présentant un tabagisme plus important. Une liaison entre consommation tabagique et précarité est confirmée par d'autres auteurs [7-9] mais n'est pas retrouvée dans l'étude de Larranaga [10]. Les sujets les plus précaires ont un IMC plus élevé. La TA systolique des non précaires est supérieure à celle des grands précaires mais cette différence s'explique, très certainement, par l'écart des âges.

Le taux de diabètes connus est de 8,1 % sur l'ensemble des sujets recrutés, supérieur à celui rapporté dans la population française par l'étude ENTRED [11, 12], soit 3.9 % pour les diabètes de type 2. Dans notre enquête, le pourcentage de diabètes déclarés est paradoxalement plus élevé chez les non ou peu précaires mais ce résultat s'inverse après élimination des sujets de plus de 65 ans, confirmant l'effet bien connu de l'âge sur la prévalence de la maladie. De nombreux travaux rapportent une prévalence accrue du diabète chez les sujets les plus précaires avec d'importantes variations dans les chiffres qu'il s'agisse d'études françaises [2, 13, 14] ou étrangères [15-19]. Dans une enquête conduite dans la région francilienne avec Louis. Guize, portant sur 48 813 sujets, nous avions observé une corrélation significative entre le degré de précarité évalué par le score EPICES et la prévalence du diabète dans les deux sexes [1]. Les résultats de l'étude actuelle sont moins significatifs mais cela est probablement du à la différence des effectifs entre nos deux enquêtes et à la proportion relativement faible de sujets non ou peu précaires par rapport au nombre élevé de très précaires (Q1-Q3 : 14,4 % vs Q5 : 71,7 %). Par ailleurs, les différences de prévalence rapportées dans la littérature sont difficiles à interpréter en raison des critères de précarité variables d'une étude à l'autre.

Le pourcentage de diabètes méconnus chez les sujets de moins de 65 ans n'est pas différent, quel que soit le degré de précarité. Les valeurs trouvées (2,8 %, Q1/Q3 et 1,9 %, Q5) sont toutefois supérieures à celles rapportées dans une étude française [20].

Le pourcentage de glycémies capillaires anormales dites encore hyperglycémies intermédiaires est supérieur chez les grands précaires comparé à celui observé chez les non ou peu précaires (22,8 % vs 19,5 %) lorsque sont exclus les sujets de plus de 65 ans .Cette différence s'inverse si l'on inclut la totalité des sujets (23 % vs 28,4 %), en raison de l'effet défavorable du vieillissement sur la tolérance glycémique. Le pourcentage de glycémies capillaires anormales dans notre étude est beaucoup plus élevé que celui rapporté dans l'étude Nutrition Santé, (5,6 %), mais la méthode de recherche était différente [20].

Les antécédents de diabète gestationnel sont plus importants chez les femmes en grande précarité que chez les moins ou non précaires (14,3 % vs 8,9 %). Ces taux sont supérieurs aux chiffres retenus dans la littérature variant de 3,8 à 6,1 % en France avec de larges variations dans le monde, pouvant atteindre des valeurs jusqu'à 22 % en Inde, Sardaigne, moyen Orient, 7,6 % dans l'île de la Réunion, 15,7 % à Bondy. Toutefois, ces différences doivent être interprétées avec prudence en raison de l'évolution des critères diagnostiques du diabète gestationnel [21].

Mode de vie socio économique et alimentaire en fonction du degré de précarité évalué par le score EPICES.

Cette partie de l'étude concerne un échantillon de sujets représentatifs de l'ensemble de la population recrutée, comportant trois groupes : les diabétiques déclarés ou découverts lors de l'enquête, les sujets présentant une hyperglycémie intermédiaire que l'on peut considérer comme pré-diabétiques et une population témoin normoglycémique soit un total de 568 personnes. Nous avons poursuivi deux objectifs : — Comparer les particularités de la vie socio économique et alimentaire entre ces trois sous groupes pour vérifier leur homogénéité tout en précisant leur niveau respectif de précarité. — Analyser les conditions de vie socio économiques et alimentaires en fonction du degré de précarité de l'ensemble des sujets constituant les sous groupes précédents.

La comparaison intergroupe des diabétiques (déclarés et découverts), des sujets avec une hyperglycémie intermédiaire et des témoins normoglycémiques confirme la similitude de la population diabétique et prédiabétique en termes de précarité par rapport aux témoins non diabétiques ; la fréquence plus élevée de certaines complications dentaires et podologiques dans la population diabétique et chez les sujets présentant une hyperglycémie intermédiaire parait liée à la dysrégulation glycémique.

L'analyse des conditions de vie socio économiques et alimentaires s'est attachée à préciser la relation entre, d'une part, le degré de précarité évalué par le score

EPICES et d'autre part le niveau de vie et les modes alimentaires de l'ensemble des sujets constituant l'échantillon de 564 sujets, 4 ayant été exclus de l'analyse en raison de l'insuffisance des données.

La population la plus précaire (Q5) est plus jeune, avec une prépondérance masculine, isolée, accusant un fort taux de tabagisme (43,3 %) par rapport aux sujets les moins ou non précaires (Q1,Q3) (7,8 %). L'excès de consommation de tabac par les sujets précaires est retrouvé par plusieurs études [7-9).

Cette population connaît des difficultés de logement, de transport, avec peu de revenus pour se nourrir.

L'alimentation est pauvre en protéines animales, légumes frais, fruits, laitages et fromages mais riche en pâtes, riz, boissons sucrées, thé ou café. La réduction de la consommation de légumes et fruits frais est retrouvée par plusieurs enquêtes [22, 23]. Dans notre étude, les quantités consommées de légumes sont inférieures aux recommandations du Plan National Nutrition Santé (PNNS) quelque soit le degré de précarité (Q1-Q3 : 8,3 ± 4,7 vs Q5 : 4,2 ± 3,7) Il en est de même pour les fruits (Q1-Q3 : 11,9 ±6,3 vs Q5 : 6,3 ± 6,3). Plusieurs études ont souligné le rôle des facteurs alimentaires dans les décès prématurés et la place importante des légumes frais pour garantir une excellente santé. Les facteurs déterminant leur niveau de consommation serait l'âge et le statut socio économique [24,25]. Il croît jusqu'à 65 ans puis diminue. Les possibilités financières sont un élément important comme le montre notre enquête et ce, d'autant plus, que le prix des légumes frais a considérablement augmenté. Par ailleurs, la consommation des légumes se heurte à d'autres facteurs tenant au temps nécessaire pour leur préparation, à la possibilité de les cuisiner et à leur périssabilité, facteurs qui prennent tous une dimension encore plus grande chez les sujets en état de précarité. C'est aussi un facteur limitant pour les épiceries sociales.

Il est intéressant de remarquer que la consommation de boissons sucrées est plus importante dans les populations très précaires présentant une hyperglycémie intermédiaire avec un risque de devenir ultérieurement diabétiques. A l'opposé, les diabétiques déclarés prennent moins de boissons sucrées et plus de sodas allégés, probablement parce qu'ils sont mieux informés des inconvénients que font courir ces produits sur l'équilibre de leur diabète.

Les achats se font majoritairement dans des centres commerciaux économiques (78,8 %) et les repas sont pris dans des restaurants sociaux, midi (65,8 %) et soir (46,9 %) ou dans la rue (13,9 %) pour les plus précaires. Il est intéressant de comparer nos résultats à ceux de l'étude ABENA [23] qui a analysé les consommations alimentaires dans une population précaire tout-venant. Cette enquête met en évidence, comme la notre, le rôle capital de l'aide alimentaire qui constitue la principale sinon l'unique source d'approvisionnement.

Nos résultats confirment que les sujets les plus précaires (Q5) ont des rythmes alimentaires irréguliers, grignotent plus fréquemment en fonction des occasions offertes et que 30 % se plaignent de difficultés pour mastiquer. Plusieurs travaux ont

souligné l'importance de la barrière économique lorsqu'il s'agit d'acquérir une alimentation diversifiée et de qualité [24-27]. 82,1 % des sujets les plus précaires (Q5) ont des problèmes dentaires contre 57,3 % chez les non ou moins précaires (Q1, Q3) ce qui aggrave les difficultés nutritionnelles.
47,6 % présentent des ennuis podologiques ce qui retentit sur leurs possibilités de déambulation et de déplacement vers les centres où ils pourraient se procurer de la nourriture.

Le TT et l'IMC ajustés sur l'âge et le sexe sont supérieurs chez les grands précaires, notion retrouvée dans d'autres études avec toutefois une prépondérance féminine [1-10].

Très peu de travaux ont analysé les conditions de vie socio économiques et alimentaires en fonction du degré de précarité comme le permet le score EPICES. La plupart retiennent pour définir un état de précarité des critères administratifs ou se réfèrent au niveau d'études, aux entrées financières, aux taux d'imposition ou au lieu de vie. Le degré d'instruction n'est pas forcément un bon repère. Dans notre enquête, 60,2 % des grands précaires ont fait des études au delà du primaire et 15,7 % ont fréquenté l'université. L'étude ABENA [22] retrouve des chiffres comparables, 19,6 % des sujets en état de précarité avaient un niveau bac ou plus. Toutefois, ces résultats concernent une population vivant dans une ville universitaire avec un taux de chômage important chez les diplômés. Cette remarque est aussi valable pour de jeunes étrangers attirés par la ville et par son climat. Nous avons effectivement constaté une évolution importante de la grande précarité qui affecte actuellement des sujets jeunes, souvent instruits, célibataires en grande détresse financière et psychologique. Il est regrettable que cette étude ait exclu les moins de 25 ans en raison de l'impossibilité d'obtenir des informations auprès des autorités en charge de cette population.

Influence de la précarité sur le diabète

Cette partie de l'enquête constitue un des objectifs principaux de notre étude.

Nous avons recensé, pour ce faire, 163 diabétiques connus, 135 à Montpellier et 28 au CCAS de Narbonne suivis hors réseau. 97 étaient de grands précaires (Q5), 45 des non ou peu précaires (Q1, Q3) tandis que 19 faisaient partie du quintile Q4, jouant le rôle de frontière entre les extrêmes.

Les diabétiques les plus précaires (Q5) sont plus jeunes, de sexe masculin, plus souvent fumeurs, avec un IMC et un TT plus importants, ont plus de problèmes dentaires et podologiques. L'attention qu'ils portent à leur santé est moindre : ils consultent moins souvent leur généraliste (88,5 %), l'ophtalmologiste (59,8 %), le cardiologue (38,1 %), le dentiste (51,5 %) et subissent plus rarement une prise de sang biannuelle (76,8 %). Il est intéressant de comparer ces chiffres aux moyennes rapportées dans l'étude ENTRED 2009 [11, 12] : en France, 93 % des DT2 sont suivis par leur médecin généraliste, l'examen ophtalmologique avec fond d'œil est

réalisé chez 71 %, un bilan cardiologique chez 57 % et des soins dentaires chez 38 %. Les chiffres correspondants chez les non ou peu précaires de notre étude sont respectivement 97,8 % pour le médecin généraliste, 77,8 % pour l'ophtalmologiste, 68,9 % pour le cardiologue et 77, 8 % pour le dentiste. Toujours selon ENTRED 2009 [11, 12], 50 % des diabétiques ont eu trois dosages d'HbA1c dans l'année et 96 % au moins un dosage. Chez nos sujets les moins ou non précaires le pourcentage de contrôles biannuels est de 84,4 %. Moins *d'un* tiers des diabétiques de notre enquête consultent un diabétologue retrouvant les données d'ENTRED (20 %) [11, 12]. Toutefois, il convient de nuancer ces comparaisons, la méthodologie des deux enquêtes étant différente, celle d'ENTRED reposant sur un questionnaire téléphonique et postal adressé aux patients et un questionnaire destiné aux médecins avec un taux de réponse de 28 % seulement de l'échantillon total de sujets où ne sont pas différenciés les précaires et les non précaires, alors que nos données reposent sur un contact direct et prolongé entre l'enquêteur et le diabétique.

Dans notre étude**,** les diabétiques les plus précaires ont été découverts à un âge plus jeune que les non ou moins précaires (46,3 ± 13,7 vs 58,4 ± 17 ans)(Q5 vs Q1,Q3), plus rarement par dépistage systématique (54,2 % vs 79,5 %), plus souvent à l'occasion d'une pathologie intercurrente, de complications ou de symptômes évocateurs.

Ils sont moins nombreux à être bien équilibrés (29,9 % vs 75,16 %), avec plus d'hypoglycémies (51,5 % vs 26,7 %), de comas diabétiques (10,3 % vs 4,4 %) et des taux d'HbA1c plus élevés (7,74 2,02 vs 6,990,79).

Dans l'étude ENTRED, le diabète a été découvert par dépistage systématique chez 67 % des diabètes de type 2. L'HbA1c médiane se situait à 6,9, au même niveau que nos diabétiques peu ou non précaires mais 41 % ont des valeurs supérieures à 7.

Les diabétiques précaires suivent moins souvent un régime ou un traitement (17,7 % vs 4,4 %) et sont moins souvent traités par insuline (19,8 % vs 31,1 %)**.** Dans l'étude ENTRED [11, 12], 90 % de la population étudiée reçoit un traitement antidiabétique, en majorité mono ou bithérapie et 17 % des DT2 sont insulinés.

Nous n'avons pas observé de différence significative dans la prévalence des hospitalisations, pourtant plus fréquentes chez les grands précaires, (34 % vs 24,4 %), de la sédentarité (42,3 % vs 31,3 %), de la qualité du sommeil moins bonne chez les précaires (50 % vs 44,5 %) ; 31 % des Q5 ronflent contre 17, 1 % des Q1Q3. Nous avons été surpris de ne pas trouver de différence dans la fréquence des complications entre diabétiques très précaires (Q5) et non ou peu précaires (Q1, Q3), en opposition avec les conclusions d'un travail de H. Bihan et *al.* qui ont observé une prévalence significativement accrue de la neuropathie et de la rétinopathie chez les sujets les plus précaires qui avaient par ailleurs un taux d'HbA1c plus élevé [28]. Cette différence peut s'expliquer par les conditions de mise en œuvre de notre étude. Notre enquête concernait des sujets vus en ambulatoire qui n'ont pu, pour des raisons matérielles, faire l'objet d'un examen neurologique, ophtalmologique ou biologique complet et qui, dans la majorité des cas, ignoraient s'ils avaient des complications ; tout au

contraire, les patients d'H. Bihan avaient été hospitalisés pour subir ces explorations complémentaires.

Par contre, nous avons constaté, comme H. Bihan, une corrélation entre le score EPICES, l'équilibre glycémique et le taux d'HbA1c.

Une liaison a été établie entre précarité et taux de mortalité par plusieurs études [29-32] expliquée par de multiples facteurs qui fragilisent la vie des diabétiques. Parmi eux la sédentarité, facilitée par les séances de télévision et les difficultés de déplacement causées, entre autres, par les lésions des pieds. Rappelons ici nos constatations : les sujets précaires regardent plus souvent la TV que les non ou peu précaires (34,4 % vs 11,1 %).

Le vécu de leur maladie est nettement moins bon**.** Les plus précaires soulignent des difficultés pour suivre leur régime, leur traitement, dans leur vie affective et sexuelle, pour réaliser les démarches administratives. 55,4 % insistent sur l'impact défavorable du diabète sur leurs revenus. Les relations avec leur médecin sont bonnes pour 67,7 %, supérieures à celles des moins ou non précaires (40 %). Cela est probablement du au fait de la possibilité qu'ils rencontrent de dialoguer avec un tiers et de la prise en considération de ces gens en grande précarité par des médecins qui acceptent de recevoir des patients de la C.M.U., voire sans ressources. Un nombre important se plaint d'anxiété, de dépression, d'irritabilité, d'agressivité. Une liaison entre diabète et dépression est bien établie dans la littérature [33-35) ; certains travaux mettent en évidence une prévalence accrue de ces symptômes chez les sujets dont l'équilibre glycémique est le moins satisfaisant [35]. Toutefois, rares sont les publications qui analysent dans le détail le rôle des facteurs socio économiques et alimentaires chez les diabétiques les plus précaires comme agents impliqués dans le mauvais équilibre, les difficultés de suivi et de prise en charge de la maladie**.** Les conditions de vie plus difficiles et certaines carences alimentaires sont susceptibles d'expliquer la plus grande fréquence des états dépressifs chez les précaires. Nous avons analysé l'incidence respective des hypoglycémies et de la précarité pour expliquer la plus grande fréquence des troubles psychologiques observés chez les sujets les plus précaires. L'analyse multivariée confirme le rôle majeur de la précarité dans la survenue de ces troubles**.** Il n'est cependant pas exclu que les hypoglycémies, beaucoup plus fréquente chez les grands précaires, ne puissent majorer l'effet délétère des conditions de vie défavorables sur l'état psychologique. Dans un sens opposé, il convient de souligner la fâcheuse incidence des états anxio-dépressifs sur le cours du diabète : ces sujets auront moins tendance à suivre correctement leur régime, leur traitement et à se plier à des règles contraignantes d'hygiène de vie. Les résultats très significatifs de notre enquête relayés par les données de la littérature doivent inciter à ne pas négliger les troubles psychologiques des diabétiques avec un regard particulièrement attentif sur ceux en grande précarité.

Notre enquête confirme que 49 % des grands précaires désirent pratiquer l'auto contrôle glycémique contre 27,8 % des moins ou non précaires qui, majoritairement, en bénéficient déjà. 62,8 % souhaitent bénéficier de séances d'éducation.

Nous n'avons pu pour des raisons réglementaires individualiser la population d'origine étrangère. Plusieurs études ont souligné la prévalence accrue du diabète dans certains groupes ethniques : hispaniques, maghrébins, noirs américains. Un travail récent apporte des arguments en faveur du rôle de l'environnement socio économique plutôt que celui d'un facteur ethnique pour expliquer cette prévalence accrue du DT2 [36].

Nous avons tenté de préciser, par une analyse multivariée, l'incidence respective de divers marqueurs de précarité sur l'équilibre glycémique à travers le dosage de l'HbA1c seul critère réellement objectif. Si l'on prend comme référence la valeur moyenne d'HbA1c, une liaison significative est établie avec le degré de précarité établi par le score EPICES, l'absence d'un logement stable, la faiblesse des possibilités financières pour acheter de la nourriture, la faible consommation de légumes, l'irrégularité des horaires de repas et le grignotage. Si l'on prend comme références trois valeurs seuil d'HbA1c (<6,5 %, <7 %, >8 %), on retrouve une liaison entre ces mêmes paramètres et le seuil >8 % traduisant un mauvais équilibre glycémique. L'effet minorant des hypoglycémies sur le chiffre de l'HbA1c est significatif à précarité égale et indépendant du degré de précarité.

Les données précédentes confirment la complexité des mécanismes par lesquels la précarité affecte l'équilibre et la qualité de vie des diabétiques bien analysée dans une revue de Brown *et al* [37]. Notre étude met en relief l'importance des facteurs socio économiques, tels l'absence de logement stable et des carences alimentaires. Ces observations seront le support des recommandations que nous formulerons à l'issue de cette étude.

Intérêt du suivi en réseau pour le contrôle du diabète quelque soit le degré de précarité

Les réseaux de soins pour diabétiques connaissent un large développement et une reconnaissance officielle fondée sur une prise en charge multi-partenariale et dont le centre d'intérêt est le patient.

Leur objectif est d'assurer une coordination entre les divers partenaires de soins en privilégiant l'éducation et la motivation des patients. Ce type de structure prend en compte non seulement le versant médical du diabète mais aussi ses multiples dimensions, psychologiques, familiales et socio économiques qui font la complexité de cette maladie.

Longtemps confidentiel, le phénomène réseau s'est développé lorsque les responsables politiques ont pris conscience de son intérêt économique à travers la recherche d'une meilleure prise en charge, condition indispensable pour limiter les complications, principales sources de l'accroissement des dépenses de santé.

Le bénéfice apporté par les réseaux de soins est, cependant, difficile à évaluer en raison de l'hétérogénéité de ces structures rendant complexes les comparaisons inter réseaux et par la multitude des biais dans le recueil des données et dans les programmes d'analyse statistique avec des groupes témoin [38].

Cependant, des données récentes semblent confirmer leur intérêt à travers quelques modèles tels le réseau DIABAIX d'Aix en Provence (2007), les programmes ANCRED, REVERSIAB. A notre connaissance, aucune étude ne s'est attachée à analyser le bénéfice de l'effet réseau en fonction du degré de précarité.

Dans un premier temps, nous avons comparé un groupe de diabétiques suivis dans le réseau AUDIAB de l'Aude à un groupe de patients suivis hors réseau à Montpellier et Narbonne.

Les diabétiques suivis en réseau sont plus âgés, ont un niveau socio économique supérieur, une alimentation plus diversifiée, fument moins, ont un TT et un IMC inférieurs et ont moins de problèmes podologiques et dentaires. Leur diabète est mieux équilibré avec une HbA1c moins élevée, moins de malaises hypoglycémiques, un meilleur suivi et une qualité de vie supérieure. Ces résultats paraissent confirmer l'intérêt des réseaux de soins mais pourraient être remis en cause par un facteur confondant lié aux différences de niveau socio économique entre les patients AUDIAB peu ou non précaires et les sujets suivis hors réseau majoritairement précaires. On peut, en effet, s'interroger sur un éventuel effet de sélection, si l'on fait l'hypothèse que seuls les malades les plus motivés recourent à ces réseaux, ce qui pourrait être la source d'un biais statistique faussant l'évaluation du bénéfice thérapeutique. En fait, les patients sont admis dans le réseau dont ils ignorent, en général, l'existence, par leur médecin traitant qui, de par la charte établie régissant le fonctionnement de la structure, ne tient pas compte du niveau socio économique ni de la motivation mais seulement du besoin d'éducation et de soins. On peut également s'interroger sur le degré de motivation de la population diabétique suivie hors réseau à être prise en charge le mieux possible. Il est intéressant de noter que 62,8 % des plus précaires souhaitent bénéficier de séances d'éducation, ce qui va dans le sens d'un bon degré de motivation.

Pour éluder toute incertitude, nous avons procédé à une comparaison de deux sous groupes AUDIAB et non AUDIAB présentant le même degré de précarité.

Si l'on prend en compte les sujets les plus précaires (Q4-Q5), la prise en charge en réseau se révèle également bénéfique par rapport aux sujets suivis hors réseau. La même observation est faite pour les diabétiques les moins précaires.

Les données précédentes semblent donc démontrer l'intérêt d'une prise en charge par un réseau de soins pour tous les diabétiques et plus encore pour les plus précaires

ORIGINALITÉ ET LIMITES DE L'ENQUETE

Originalité de l'enquête

Méthodologie

— Rapport direct enquêteur/enquêté permettant de suivre au plus près la fiabilité des réponses.

— Couplage glycémies/mesure de l'hémoglobine glyquée affinant le diagnostic de diabète méconnu ou d'état prédiabétique.
— Recueil simultané de données classiques (âge, sexe, glycémie, TA...), de données socio économiques et alimentaires.
— Comparaison deux populations de diabétiques suivis en réseau de soins et hors réseau.

Résultats

— Mise en évidence dans la population précaire d'un nombre élevé de sujets jeunes, de sexe masculin, célibataires, possédant un niveau d'études important.
— Fréquence, chez les diabétiques précaires, des états anxio-dépressifs et des hypoglycémies avec leur conséquence sur la dépression et, probablement, sur l'agressivité.
— Excès de consommation de boissons sucrées chez les sujets atteints d'un diabète ou d'un prédiabète méconnus.
— Confirmation du rôle de certains facteurs socio économiques et alimentaires sur l'équilibre glycémique et le taux d'hémoglobine glyquée.
— Influence favorable d'un réseau de soins sur le cours et la prise en charge du diabète quel que soit le degré de précarité.

Limites de l'enquête

— Difficultés de langue, surtout avec les populations d'Europe de l'Est. Manque d'interprètes.
— Une question du score EPICES relative aux départs en vacances n'est pas adaptée aux populations maghrébines : leur retour au pays est souvent utilitaire ou lié à des deuils indépendamment des facteurs économiques ; Cette circonstance diminue artificiellement le niveau du score réduisant le degré de précarité calculé.
— Réponses sujettes à caution : consommation de boissons alcoolisées, de certains aliments, mauvaise compréhension de la notion de grignotage.
— Impossibilité pratique de recruter les jeunes précaires (moins de 25 ans) pour les raisons évoquées dans le présent rapport.
— Sous estimation probable de la fréquence des hypoglycémies dont les symptômes sont souvent ignorés et des complications diabétiques qui n'ont pu être recherchées dans une enquête en ambulatoire, leur existence étant seulement évoquée à l'occasion des réponses.
— Le pouvoir d'achat pour se nourrir ne tenait compte que du nombre d'adultes excluant le nombre d'enfant.

CONCLUSION

La population la plus précaire présente d'importantes différences avec les moins précaires. Elle est plus jeune, masculine, plutôt célibataire, fumant plus, d'un niveau éducatif souvent élevé, avec un taux de surpoids, de diabète et de prédiabète supérieur à celui des non précaires. Ses conditions de vie socio-économiques sont difficiles, avec une alimentation carencée en protéines animales, laitages, fruits, légumes verts et une surconsommation de féculents et sodas sucrés. Les affections dentaires sont fréquentes et mal prises en charge.

La précarité influence défavorablement l'équilibre glycémique, le dépistage, les complications, le suivi et la prise en charge du diabète. La maladie est mal vécue avec un fort pourcentage d'états anxio-dépressifs. L'analyse statistique confirme le rôle délétère de la précarité et de ses composantes sur l'équilibre glycémique au long cours évalué par le taux d'hémoglobine glyquée. Un pourcentage important de diabétiques précaires (62,8 %) est demandeur d'éducation thérapeutique.

Le bénéfice apporté par un réseau de soins est probant quel que soit le degré de précarité de la population diabétique.

REMERCIEMENTS

Pour leur participation financière : l'Académie nationale de médecine, le Haut Commissariat aux solidarités actives, le Conseil Régional Languedoc Roussillon, le Ministère du Travail (DGSA), les laboratoires SANOFI, la Société Générale.

Pour la mise à disposition des locaux et leur accueil : le Conseil Général de l'Hérault, la Mairie de Montpellier, la Croix Rouge, Médecins du Monde, le Secours Catholique, la Pastorale Santé, le SAMU social, Regain, Corus, les CHRS.

Pour le don et le prêt de matériel : les laboratoires MENATINI et SIEMENS.

Pour leur étroite collaboration : Languedoc Mutualité, l'association PRESPODIA.

Pour leur collaboration et leur aide technique : mesdames A Lacroux, M. Delmaere, M.D. Hugot, M.L. Peters, le docteur A. Benouargha-Jaffiol, les médecins, infirmières, assistantes sociales et secrétaires.

Au groupe de travail académique (Commission XI) : Jacques Bringer, Claude-Pierre Giudecelli, Maurice Guéniot, Louis Guize, Claude Jaffiol, Jean-Paul Laplace, M. Tramoni.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Guize L., Jaffiol C., Gueniot M., Bringer J., Giudicelli C., Tramoni M., Thomas F., Pamier B., Bean K., Jego B. — Diabète et précarité. Etude d'une vaste population française. *Bull. Acad. Nation. Med.*, 2008, *192,* 9, 1707-23.

[2] Sass C., Moulin J.J., Gueguen R. — Le score EPICES : un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé dans une population de 197389 personnes. *Bull. Epidémiol. Hebdo,* 2006*, 14,* 93-96.

[3] A.N.A.E.S. — Principes de dépistage du diabète de type 2. *Service évaluation des technologies et service d'évaluation économique*. Février 2003.

[4] Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus — *Diabetes Care*, 2003, *26 (suppl.1)* S 5-20.

[5] American Diabetes Association — Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2010*, 33(suppl.1)* S 62-69.

[6] The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A_1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care,* 2009, *32,* 1327.

[7] Connolly V.M., Kesson C.M. — Socio economic status and clustering of cardiovascular disease risk factors in diabetic patients. *Diabetes Care,* 1996, *19, 4*19-422.

[8] Unwin N., Binns D., Elliott K., Kelly W.F. — The relationship between cardiovascular risk factors and socio economic status in people with diabetes. *Diabet. Med*., 1996*, 13,* 72-79.

[9] Weng C., Coppini D.V., Sonksen P.H. — Geographic and social factors are related to increased morbidity and mortality rates in diabetic patients. *Diabet. Med.,* 2000, *17*, 612-617.

[10] Larrañaga I., Arteagoitia J.M., Rodriguez J.L., Gonzalez F., Esnaolat S., Pinies J.A. — The Sentinel Practice Network of the Basque Country. *Diabet. Med.,* 2005*, 22,* 1047-1053.

[11] Fagot Campagna A., Simon D., Varroud Vial M. *et al.* — Comité scientifique d'ENTRED : Caractéristiques des personnes diabétiques traitées et adéquation de suivi médical du diabète aux recommandations officielles. ENTRED 2001, *Bull. Epidémiol. Hebdo*., 2003*, 43-50,* 238-9.

[12] Ihalimi S. — Les enquêtes ENTRED : des outils épidémiologiques et d'évaluation pour mieux comprendre et maîtriser le diabète. Numéro thématique. *Bull. Epidémiol. Hebdo.,* 2009*, 42-43,* 449-472.

[13] Hercberg S., Brücker G. — Surveillance nutritionnelle des populations défavorisées : premiers résultats de l'étude ABENA. *Bull. Epidémiol. Hebdo.,* N° thématique 2006*, 11-12,* 77-84.

[14] Arnaud A., Laporte A., Fagot Campagna A. — Prévalence du diabète chez les personnes sans domicile fixe fréquentant les centres d'hébergement d'urgence à Paris et caractéristiques des diabètes connus. *Diabètes Métab.,* 2008*, 34,* A16-A18.

[15] Evans M.M., Newton R.W., Ruta D.A., Macdonald T.M., Morris A.D. — Socio economic status, obesity and prevalence of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.,* 2000*, 17*, 478-480.

[16] Andersen A.F., Carson C., Watt H.C., Lawlor D.A., Avlund K., Ebrahim S. — Life course socio economic position, area deprivation and type 2 diabetes: finding from the British women's heart and health study. *Diabet. Med.,* 2008, *25,* 1462-1468.

[17] Stern M.P., Rosenthal M., Haffner S.M., Hazuda H.P., Franco L.J. — Sex difference in the effects of socio cultural status on diabetes and cardiovascular risk factors in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study. *Am. J. Epidemiol.* 1984*, 120,* 834-851.

[18] Tang M., Chen Y., Krewski D. — Gender-related differences in the association between socio economic status and self- reported diabetes. *Int. J. Epidemiol.,* 2003, *32*, 381-385.

[19] Gnavi R., Karaghiosoff L., Costa G., Merletti F., Bruno G. — Socio economic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. *Nutrition Metab. And Cardio vascular Dis.*, 2008, *18*, 678-682.

[20] Bonaldi C., Vernay M., Roudier C. *et al.* — A first national prevalence estimate of diagnosed and undiagnosed diabetes in France in 18 to 74 year-old individuals: the French Nutrition and Health Survey 2006/2007. *Diabetes Metab. 2011, feb, 5 (Epub ahead of print).*

[21] Reece E.A., Leguizamon G., Wiznitzer A. — Gestational diabetes : the need for a common ground. *Lancet*, 2009, *373,* 1789-97.

[22] Surveillance nutritionnelle des populations défavorisées : premiers résultats de l'étude ABENA. *Bull. Epidemiol.* Hebdo. — N^0 thématique 2006, 11-12.

[23] Bellin-Lestienne C., Deschamps V., Nouk Poape A., Darmon N., Hercberg S, Castetbon K. — Consommation alimentaire et place de l'aide alimentaire chez les personnes incluses dans l'étude ABENA 2004-2005. *Bull.Epidemiol. Hebdo.* 2006, *10-11,* 79-81.

[24] Caillavet F., Combris P., Perchard S. — L'alimentation des ménages à bas revenu en France. *Alimentation et Précarité,* 2002, *16* , 8-16.

[25] Kamphuis C.B.M. *et al.* — Environmental determinants of fruit and vegetable consumption among adults. A systematic review. *Brit. J. of Nutrition,* 2006, *96(4),* 620-35.

[26] Turrell G. — Structural, material and economic influences of the food purchasing choices of socio economic groups. *Aust. N.Z.J. Public health,* 1996, *20,* 11-17.

[27] Horowitz C.R., Colson K.A., Herbert P.L. — Disparities in access to healthy foods for people with diabetes. (Abstract) *J. Gen. Int. Med., 2002, 17 (suppl.1) 161.*

[28] Bihan H., Laurent S., Sass C., Nguyen G., Huot C., Moulin J.J., Gueguen R., Le Toumelin PH., Leclesiau H., La Rosa E., Reach G., Cohen R. — Association among individual deprivation, glycemic control and diabetes complications. *Diabetes Care*, 2005, *28,* 2680-85.

[29] Gnavi R., Petrelli A., Demaria M., Spadea T., Carta Q., Costa G. — Mortality and education level among diabetic and non diabetic population in the Turin longitudinal study : a 9 year follow up. *Int. J. Epidemiol.,* 2004, *33,* 864-871.

[30] Nilsson P.M., Johansson S.E., Sundquist J. — Low educational status is a risk factor for mortality among diabetic people. *Diabet. Med.,* 1998, *15,* 213-19.

[31] Robinson N., Lloyd C.E., Stevens L.K. — Social deprivation and mortality in adults with diabetes mellitus. *Diabet. Med.,* 1998, *15*, 205-212.

[32] Roper N.A., Bilous R.W., Kelly W.F., Unwin N.C., Conolly V.M. — Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal population based study. *B.M.J.,* 2001, *322,* 1389-1393.

[33] Lustman P.J. — Anxiety disorders in adults with diabetes mellitus. *Psychiatr. Clin. North Am.,* 1988, *11,* 419-432.

[34] Rubin R.R., Peyrot M. — Psychological issues and treatments for people with diabetes. *J. Clin. Psychol.,* 2001, *57,* 457-78.

[35] Lustman P.J., Anderson R.J. — Depression and poor glycaemic control: a meta-analysis review of the literature. *Diabetes Care,* 2000, *23,* 934-42.

[36] Laveist Th.A., Thorpe R.J., Galagarraga J.E., Bower K.M., Gary-Webb T.L. — Environmental and socio economic factors as contributors to racial disparities in diabetes prevalence. *J. Gen. Intern. Med.,* 2010, *24,* 1144-48.

[37] Brown A.F., Ettner S.L., Piette J., Weinberger M., Gregg E., Shapiro M.F., Karter A.J., Safford M., Waitzfelder B., Prata P.A., Beckles G.L. — Socio economic position and health among persons with diabetes mellitus: a conceptual framework and review of the litterature. *Epidemiol. Rev.,* 2004, *26,* 63-77.

[38] Réseaux de Santé Diabète. *Nutrition et Endocrinologie,* 2009, *7,* 11.
economic position and health among persons with diabetes mellitus: a conceptual framework and review of the litterature. *Epidemiol. Rev.,* 2004, *26,* 63-77.

DISCUSSION

M. Claude DREUX

Les réseaux de soins sont importants, mais ne faudrait-il pas créer des réseaux de prévention, pour rendre plus efficace le dépistage du diabète (et d'autres pathologies) ?

Compte tenu des contraintes économiques, il paraît difficile de créer de nouveaux réseaux. Il serait judicieux d'élargir la compétence des réseaux déjà existants en leur confiant le dépistage et la prise en charge des états prédiabétiques.

M. André VACHERON

Quelle a été la consommation moyenne et la nature de l'alcool utilisé dans cette population précaire ?

Nous n'avons pas pu chiffrer avec exactitude la consommation d'alcool inavouée ou minimisée par ces populations.

M. Jacques-Louis BINET

Pourriez-vous commenter la relation que vous avez observée entre le niveau d'éducation et cette population en état de précarité ? Quelle est la signification de ce chiffre de 33 % avec lequel vous définissez le niveau d'éducation ? Comment expliquer que cette même population souhaite obtenir un niveau supérieur d'éducation ?

Nous avons été surpris par le bon niveau d'éducation rencontré dans une partie de la population précaire. Cela s'explique par l'aggravation du chomage qui frappe préférentiellement des sujets jeunes qui ont fait des études avancées, malheureusement sans débouché ni qualification professionnelle.

M. Pierre GODEAU

Quel est le rôle éventuel des perturbations du sommeil et par suite de la secrétion de mélatonine chez ces populations défavorisées ?

L'abondance et le rythme des prises alimentaires sont corrélés avec des variations de concentrations plasmatiques des hormones contrôlant l'appétit, la ghréline, la leptine. Je ne connais d'études sur la mélatonine et prise alimentaire.

M. Henri ROCHEFORT

Dans votre questionnaire, avez-vous considéré la libération éventuelle de bisphénol A ? D'une part, à partir des emballages alimentaires (par exemple fréquence d'utilisation de boîtes de conserves, de plats prérparés chauffés au micro onde, outre les boissons sucrées dans les bouteilles en plastique que vous signalez ? D'autre part à partir des amalgames dentaires, car vous avez trouvé que le mauvais état dentaire est un facteur de risque ?

***

Cette communication, dans son intégralité, peut être consultée sur le site www.academie-medecine.fr

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 977-981, séance du 22 mai 2012

COMMUNICATION

Néphropathies chroniques et dialyse en Chine

Mots-clés : Insuffisance rénale chronique. Dialyse rénale. Chine

Chronic renal disease and dialysis in China

Key-words (Index medicus) : Renal insufficiency, chronic. Renal, dialysis. China

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

Nan CHEN *

RÉSUMÉ

En Chine, la prévalence des néphropathies chroniques (NC) est estimée à 10 %. Avec leurs complications cardio-vasculaires, elles sont devenues un problème majeur de santé publique. L'incidence des insuffisances rénales chroniques terminales est de l'ordre de 36 par million d'habitants. Le registre national de dialyse faisait état, en 2010, de 310 000 malades dialysés dont 11 000 pour la seule ville de Shanghai. L'âge moyen de ces malades y est de 56 ans et le sexe ratio H/F de 1,82. Une politique gouvernementale de prévention et de dépistage des NC se met en place.

SUMMARY

In China, the prevalence of chronic kidney disease (CKD) prevalence is about 10 %. Together with cardio-vascular disorders, CKD is now a major public health challenge. The annual Chinese incidence of end-stage kidney diseases in China is 36 cases per million inhabiants.. In year 2010, the national dialysis registry, includede 310 000 patients ; 11 000 of them were living in Shanghai mean age 56 years M/F sex ratio 1.82. A governement program is underway to prevent and to detect CKD in China.

Les néphropathies chroniques (NC) sont un problème majeur de santé publique en Chine, ainsi que dans de nombreux autres pays [1]. L'augmentation de leur incidence et de leur prévalence, la morbidité et la mortalité par accidents cardiovascu-

* Vice-présidente de la société chinoise de néphrologie. Chef du département de néphrologie de l'hôpital Ruijin. Professeur de néphrologie, université Jiao Ton, Shanghai ;
e-mai : chen-nan@medmail.com.cn

Tirés à part : Professeur Nan Chen, hôpital Ruijin, 197 Ruijin Er Road, Shanghai 200025, Shanghai, République Populaire de Chine.

laires qu'elles entraînent, ainsi que le coût élevé de leur traitement, constituent un important défit socio-économique. Ils justifient le dépistage et le traitement aussi précoce que possible de ces NC.

Les études épidémiologiques sur les NC en Chine

Des études épidémiologiques sur les NC en Chine étaient d'autant plus nécessaires qu'elles sont favorisées par un vieillissement rapide de la population et qu'elles entraînent un nombre croissant d'insuffisances rénales chroniques terminales (IRCT) nécessitant un traitement par dialyse. L'augmentation importante de l'incidence et de la prévalence des néphropathies diabétiques et hypertensives résulte du nombre élevé de Chinois ayant des facteurs de risque de ces néphropathies : 240 millions d'hypertendus, 150 millions de prédiabétiques et 92 millions de diabétiques [2].

Des études dans trois grandes villes de Chine, dont la population totalise près de 65 millions d'habitants, ont montré une prévalence des NC, aux stades 1 à 5 de la classification nord-américaine de la *kidney disease outcome quality initiative* (K/DOQI), de 10 % à 12 % (tableau 1) [3-6]. Une étude épidémiologique multicentrique nationale plus récente, incluant 47.204 habitants de 13 provinces de Chine, confirme une prévalence des NC du même ordre de grandeur, 10,8 % (IC : [10,4 ; 11,2]) [7].

Tableau 1. — La prévalence des néphropathies chroniques dans trois villes chinoises.

Ville	Année	Age des patients (ans)	Nombre de participants	Prévalence des néphropahies chroniques (IC 95%)
Guangzhou*[3]	2006	>20	6 311	12,1% (11,7- 12,5)
Beijing [4]	2006	≥20	13 626	10,25% (10,00- 10,50)
Shanghai [5]	2006	≥18	2 554	11,8% (11,2- 12,4)
National [7]	2010	≥18	47 204	10,8% (10,2 – 11,3)

* Canton

Une autre étude, réalisée de 2004 à 2007, incluant 5 207 patients hospitalisés dans les services de néphrologie de quinze hôpitaux de Shanghai, a montré que la cause la plus habituelle (55 %) de NC était les glomérulopathies primitives [8]. Parmi celles-ci, les néphropathies à dépôts d'IgA sont les plus fréquentes avec une prévalence de 45 % sur les biopsies rénales alors que le pourcentage de lésions non IgA mésangiales proliératives est de l'ordre de 26 % [9]. Parmi les glomérulopathies secondaires, la néphropathie lupique est la plus fréquente avec une prévalence de 54 %, suivie du purpura de Henoch-Schölein dans 20 % des cas [9].

Morbidité de MRC

Des associations statistiquement significatives existent entre des NC et certaines comorbidités, notamment l'hypertension artérielle et le diabète. Dans l'évaluation

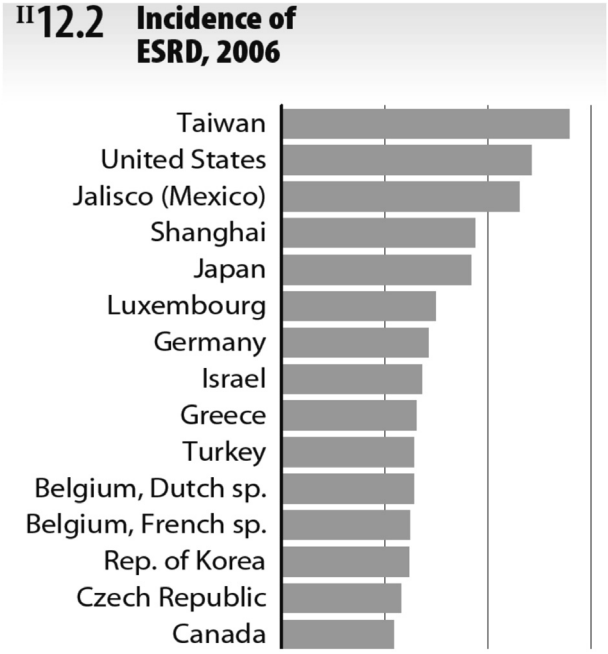


FIG. 1. — D'après [14]. Incidence des insuffisances rénales terminales par million d'habitants. La France venait au 23e rang avec une incidence estimée à un peu moins de 150 par million d'habitants.

ESRD : end-stage renal diseases. Les barres verticales représentent des échelles de 150, 300 et 450 par million d'habitants.

de la morbi-mortalité cardiovasculaire des NC, une étude multicentrique a montré une prévalence des complications cardiovasculaires de 40 % sur un échantillon de 1 806 NC [10]. Une autre étude sur 1 239 cas de NC, réalisée dans sept hôpitaux de cinq provinces chinoises, a montré que l'incidence des complications cardiovasculaires augmentait avec la progression de la fréquence des NC [11].

Dans une analyse en régression multiple, les covariables indépendantes liées à une insuffisance rénale étaient l'âge, le diabète sucré, l'hypertension artérielle, l'obésité, l'hyperuricémie et la lithiase rénale (tableau 2) [3]. Ainsi, une hypertension artérielle a été trouvée dans 53 % de 5 080 cas de NC. Une NC a été observée dans 29,6 % des cas chez 3 714 patients qui avaient un diabète sucré. Parmi eux, 6,7 % étaient aux stades 3 à 5 de la classification NC(K/DOQI) [2].

Registre de dialyse en Chine

La Chine est au premier rang des pays en développement pour le nombre de malades atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) nécessitant un traitement par dialyse. Selon le registre national du rein en Chine, l'incidence de l'IRCT était de trente-six personnes par million d'habitants (mph) et la prévalence de 116 personnes par million d'habitants (mph) en 2008. Ces chiffres étaient sous-estimés à cause de la difficulté d'enregistrement dans cet immense pays et des disparités de développement entre les différentes régions rendant hétérogènes le recueil des données.

L'accroissement de l'incidence et de la prévalence de l'IRCT nécessitant un traitement par épuration extrarénale augmente d'année en année. Jusqu'en 2010, le registre national de dialyse faisait état de près de 312 000 malades traités par dialyse, dont 280 000 en hémodialyse (HD) et 32 000 en dialyse péritonéale (DP), entraînant un coût de traitement atteignant à 12 milliards RMB par an, soit environ 1,2 milliard d'euros.

À Shanghai, le nombre de malades en IRCT traités par dialyse itérative atteignait 10 508, fin 2010, dont 8 473 (80.6 %) en HD et 2 035 (19.4 %) en DP. La prévalence de traitement en HD est de 599,93 par million d'habitants (mph), celle en DP est de 144,03 par million d'habitants (mph). Le sexe ratio homme/femme est de 1,2/1 et l'âge moyen de 57 ans. A l'hôpital Ruijin de l'Université Jiao Tong de Shanghai, il y a 274 malades en dialyse itérative. Leur sexe ratio H/F est de 1,82/1 et l'âge moyen de 56 ans ± 15 (extrêmes 20-87). Dans les cinq ans qui viennent, on peut estimer que le nombre de malades dialysés atteindra un million de malades pour l'ensemble de la Chine, dans l'hypothèse d'une prévalence stable de l'IRCT. Signalons enfin, que le registre d'incidence d'HD à Shanghai a été pris en compte par le *renal data system* nord-américain (USRDS) depuis 2008.

Pour satisfaire le besoin des malades en dialyse, le ministère de la Santé publique dispose de 3.345 centres d'hémodialyse dotées de 3 500 appareils d'hémodialyse et de 780 centres de dialyse péritonéale qui sont tous gérés par le gouvernement [12]. Dans la seule ville de Shanghai, il y a 63 centres d'hémodialyse disposant de 2.000 appareils d'hémodialyse et 38 centres de dialyse péritonéale [13].

Prise de conscience de la question des NC et remboursement de dialyse

Les NC ont été longtemps négligées et sous-estimées à la fois par le gouvernement et la population. La prise de conscience par la population des risques de NC et de leurs complications est actuellement très médiocre. Mais, devant l'augmentation du nombre de NC qui risquent d'évoluer vers une insuffisance rénale terminale qui nécessite un traitement de suppléance, alourdissant la charge socio-économique, le gouvernement attache heureusement de plus en plus d'importance à la prévention et à la détection précoce des NC, notamment chez les malades qui ont une hypertension artérielle ou un diabète sucré. Aujourd'hui en Chine, la plupart des frais de dialyse sont payés par la Sécurité sociale, mais avec des taux qui s'échelonnent de 50 % à 100 % selon les différentes régions. Récemment, une nouvelle forme d'assu-

rance médicale, appelée New Cooperative Medical System (NCMS), a été créée pour la prise en charge des hémodialyses dans les régions les moins développées, surtout en zone rurale.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Chen N., Hsu C.C., Yamagata K., Langham R. — Challenging chronic kidney disease : experience form chronic kidney disease prevention programs in Shanghai, Japon, Taiwan, and Australia. *Nephrology*, 2010, *15. Supp. 2*, 31-36.

[2] Jia W., Gao X., Pang C., Hou X., Bao Y., Liu W. *et al.* — Prevalence and risk factors of albuminemia ans chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impared glucoe regulation : Shanghai diabetic complications study (SHDCS). *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009, *24(12)*, 3724-31.

[3] Chen N., Wang W., Huang Y., Shen P., Pei D., Yu H. *et al.* — Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors. *Nephrol. Dial Transplant.*, 2009*, 24*, 2117-2123.

[4] Zhang L., Zuo L., Xu G., Wang M., Wang S., Lu J. *et al.* — Community-based screeaning for chronic kidney disease among populations older than 40 years in Beijing. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, *22,* 1093-1099.

[5] Xu R., Zhang L., Zhang P., Wang F., Zuo L., Wang H. — Comparisons of the prevalence of chronic disease among different etchnicities. Beijing CDK survey ans American NHAMES. *Nephrol. Dial Transplant.*, 2009, *24,* 1220-1226.

[6] Chen W., Wang H., Dong X., Liu Q., Mao H., Tan J. *et al.* — Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in an adult population from southern China. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009, *24,* 1205-1212.

[7] Zhang L., Wang F., Wang L., Wang W., Liu B., Liu J. *et al.* — Prevalence of chronic kidney disease in China : a cross-sectionnal survey. *Lancet*, 2012*, 379,* 815-22.

[8] Chen N., Shi H., Ma X., Zhang J., Mao P. *et al.* — Multicenter epidemiological survey of chronic dkidney disease in the department of nephrology in Eastern China. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2011, 26.

[9] Li L.S., Liu Z.H. — Epidemiologic data of renal diseases from a single iunit in China : analysis based od 13,519 renal biopsies. *Kidney Intern.*, 2004, *66*, 920-3.

[10] Chen N., Ma X., Shi H., Hu H. — Multicentric study in hospitalized CKD patients in Shanghai. *Annual Congress of Chinese society of nephrology*. 2008.

[11] Hou F.F., Ma Z.G., Mei C.L., Rong S., Huang S.M., Liu X.R. *et al.* — Cardiovascular disease in Chinese chronic renal insufficiency patients-epidemiology survey [en chinois] Zhonghua yi xue za zhi. 2005, *85,* 458-63.

[12] Dialysis registration working group of Chinese society of hopsitals : incrising burden of end stage disease in China. *Chinese J. Blood Purification*, 2010, *9*, 47-9.

[13] Society of nephrology, Shanghai medical association. Shanghai hemodialysis quality control center. Shanghai dialysis registration website. Shanghai registry annual report 2011.

[14] United States renal data system. Exerpts from the USRDS 2008 annual data reports : Atlas od end-stage renal disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.,* 2009*, 53, suppl. 1*, S1-284.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 983-996, séance du 29 mai 2012

COMMUNICATION

Réflexions sur 2 000 transplantations cardiaques, expérience de La Pitié

Mots-clés : Défaillance cardiaque. Transplantation cardiaque. Dispositifs d'assistance circulatoire. Immunosuppresseurs

Analysis of 2000 heart transplant, procedures at La Pitié Hospital

Key-words (Index medicus) : Heart failure. Heart transplantaton. Heart-assist devices. Immunosuppressive agents

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

Alain PAVIE *, Eleodoro BARREDA, Shaida VARNOUS, Akhtar RAMA, Philippe LÉGER, Jean-Pierre LEVASSEUR, Élisabeth VAISSIER, Mojgan LAALI, Salima OULDAMMAR, Christian CABROL, Pascal LEPRINCE, Iradj GANGJBAKHCH.

RÉSUMÉ

Depuis la première transplantation cardiaque, le 27 avril 1968, à la Pitié, 1 918 transplantions cardiaques ont été effectuées. Nous avons analysé les évolutions survenues durant plus de 40 ans en quatre périodes chronologiques : le groupe initial (53 patients), de 1968 à 1981, avec le traitement immunosuppresseur des débuts, la phase d'expansion (839 patients), de 1982 à 1992, correspondant à l'avènement de la ciclosporine, la phase de stabilisation (522 patients), de 1993 à 2003, en insistant sur la phase la plus récente de renouveau (504 patients), de 2004 à 2010. Cette période est fortement influencée par la création des super urgences nationales, l'utilisation de donneurs âgés, de greffons limites. En parallèle, la prise en charge des malades hyper immunisés est devenue une réalité ainsi que la large utilisation de l'ECMO tant en pré qu'en post transplantation. En parallèle, le manque de greffons incite à utiliser de plus en plus largement l'assistance circulatoire lourde en attente de transplantation, ce d'autant que le retour à domicile est possible.

* Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire — Institut de cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital — 75651 Paris cedex 13 ; e-mail: alain.pavie@psl.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Alain Pavie, même adresse
Article reçu le 27 septembre 2011, accepté le 24 octobre 2011

SUMMARY

Since the first procedure carried out at La Pitié Hospital, on 27 April 1968, we have performed 1918 heart transplants. We analyzed outcomes in four successive periods: initial experience from 1968 to 1981 (53 patients), using early immunosuppressive regimens ; an expansion phase (839 patients) from 1982 to 1992, with the introduction of cyclosporine ; a stabilisation phase (522 patients) from 1993 to 2003 ; and the most recent phase (504 patients) from 2004 to 2010. We focused particularly on the most recent period. National " super-emergency " rules were created, and grafts from older, " borderline " donors were used. Hyperimmune recipients started to be grafted, and ECMO was frequently used during the preoperative and postoperative periods. Due to limited organ availability, we have gradually placed more and more patients on mechanical cardiac support as a bridge to transplantation. Their quality of life is improved.

Mise au point par Lower et Shumway en 1960 [1], puis réussie par Barnard au Cap en 1967 [2], la transplantation cardiaque a débuté à l'hôpital de la Pitié, sous l'impulsion de Christian Cabrol, dès le 27 avril 1968 sur la personne de Clovis Roblain (septième transplantation mondiale) [3]. Après les difficultés initiales, seules quelques équipes ont poursuivi leurs efforts dans les traces de Standford, en France, ce fut le cas de celles de l'hôpital Foch et de la Pitié.

Ce n'est qu'après l'avènement de la ciclosporine, au début des années 80, que la transplantation cardiaque a réellement pris son essor.

Nous voudrions revenir sur les évolutions survenues durant toutes ces années en nous appuyant sur notre expérience de 2 134 transplantations thoraciques dont 1 918 transplantions cardiaques.

Matériel et méthodes

Depuis la première transplantation cardiaque, 1 918 transplantations cardiaques ont été effectuées dans le service de chirurgie cardiaque de l'hôpital Pitié-Salpêtrière jusqu'en décembre 2010. 1 856 ont été réalisées de façon orthotopique et 62 en position hétérotopique (Fig. 1). Par ailleurs, des transplantations cardiaques multi-organes ont été réalisées : Cœur-rein (23) et plus récemment Cœur-foie (9). Il faut y ajouter la réalisation de 164 transplantations cœur-poumons et de 50 transplantations pulmonaires que nous n'étudierons pas ici.

Au total, ce sont 2 134 transplantations thoraciques qui ont été réalisées à La Pitié-Salpêtrière.

Nous avons divisé cette cohorte en quatre groupes chronologiques :

Le **groupe initial**, de 1968 à décembre 1981, avec le traitement immunosuppresseur des débuts, comprenant 53 patients.

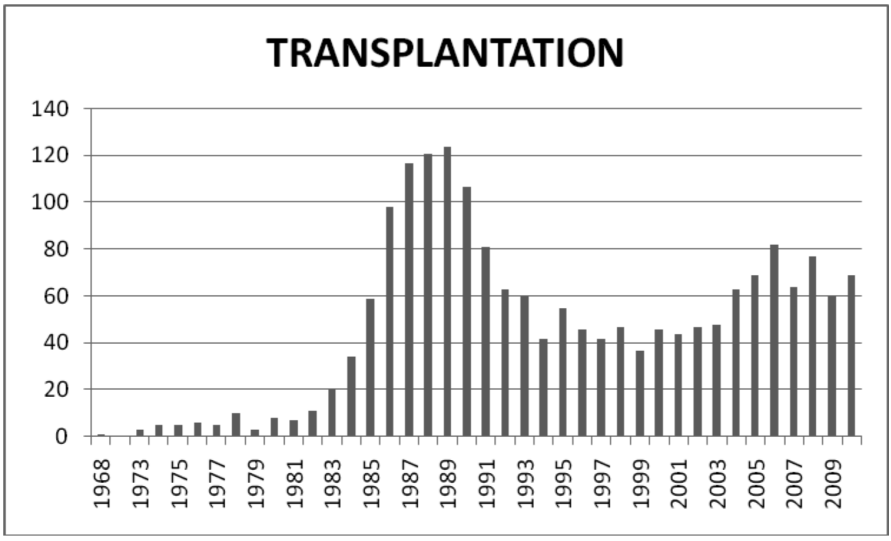


FIG. 1. — Histogramme du nombre de transplantations réalisées chaque année à La Pitié.

La **phase d'expansion**, de janvier 1982 à décembre 1992, correspondant à l'avènement de la ciclosporine avec 839 patients.

La **phase de stabilisation**, de janvier 1993 à décembre 2003, correspondant à 522 patients.

Et la **phase** actuelle **de renouveau**, de janvier 2004 à décembre 2010 avec 504 patients.

TABLEAU I. — Caractéristiques des transplantés cardiaques selon les périodes.

	1968-1981	**1982-1992**	**1993-2003**	**2004-2010**
Période	INITIALE	EXPANSION	STABILISATION	RENOUVEAU
Nombre	53	839	522	504
Age moyen	37 ± 11	45 ± 12	48 ± 12	47 ± 11
Hommes	82,7 %	83,9 %	83,8 %	65,3 %

Résultats

La période initiale (1968-déc. 1981), après la première année d'engouement, (104 transplantations) a vu un net recul face aux difficultés rencontrées. De 1968 à 1976, moins de 50 transplantations annuelles ont été réalisées de part le monde. De 1979 à 1982, le nombre double mais reste modeste malgré l'apparition, dès 1980, de la Ciclosporine qui est alors réservée à un très petit nombre d'équipes.

À la Pitié, durant cette période, 53 malades ont été transplantés, 44 hommes (82,7 %) et 9 femmes. Ils sont jeunes, âgés en moyenne de 37 ± 11 ans (14 à 57 ans). Les cardiomyopathies dilatées dominent (36 (69,2 %)), les ischémiques et les valvulaires représentent les autres indications avec quatre retransplantations précoces. Les prélèvements étaient uniquement locaux, la conservation était assurée par hypothermie de contact tant chez le donneur que chez le receveur. La technique utilisée était celle de Shumway. Le traitement immunosuppresseur dit " classique " [4] associait les Corticoïdes à fortes doses : 360 mg de Méthylprednisolone, rapidement dégressives : 1 mg/kg à un mois puis 0,5 mg/kg à trois mois, l'Azathioprine à la dose de 3 mg/kg et les Globulines antilymphocytaires (20 ml/j durant six semaines).

La surveillance du rejet reposait sur le calcul des indices ECG. La baisse brutale de ceux-ci jointe à une rotation axiale droite était très évocatrice et incitait à la réalisation d'une biopsie transmyocardique. Préfigurant la télé médecine actuelle, le malade disposait d'une valise à domicile lui permettant de transmettre son électrocardiogramme téléphoniquement. La surveillance du débit cardiaque isotopique au lit était une des voies de surveillance de cette période.

La phase d'expansion (1982-déc. 1992) est liée à l'avènement de la ciclosporine. Cette période est marquée, en France comme ailleurs dans le monde, par l'augmentation progressive des transplantations pour atteindre un pic dans la première moitié des années 90. Depuis, on assiste malheureusement à une régression du nombre de cas par an, la France n'est pas épargnée.

704 hommes (83,8 %) et 135 femmes ont été transplantés. L'âge moyen augmente nettement, 45 ± 12 ans.

On constate l'augmentation progressive des indications pour cardiopathies ischémiques, les indications diverses représentant environ 5 %, au sein desquelles, les étiologies congénitales, hypertrophiques et toxiques dominent ; les maladies de système demeurant des indications rares.

Nous avons effectué notre premier prélèvement à distance, le 2 juin 1983, à Genève permettant d'élargir l'accès aux greffons. Compte tenu des contraintes de distance, la protection myocardique a été modifiée en recourant à une cardioplègie froide antérograde à type de Plégisol. Dés 1989, une cardioplègie antérograde intermittente au sang froid a été utilisée lors de la transplantation, suivi d'une reperfusion chaude [5]. Le transport du greffon, réalisé initialement avec une glacière classique, s'est progressivement amélioré avec des containeurs isothermes plus fiables.

L'introduction de la cyclosporine a profondément modifié le schéma thérapeutique, cependant le traitement d'induction par les globulines anti lymphocytaires a été maintenu, ainsi que l'azathioprine. Notre schéma a été largement utilisé de part le monde [4].

À côté de la surveillance classique du rejet par biopsie, nous avons introduit la surveillance par échocardiographie [6]. Bien que non spécifique, cette méthode est devenue une méthode de choix dans le dépistage du rejet aigu.

La phase de stabilisation (1993-déc. 2003). Cette période est marquée par la diminution du nombre des donneurs [7] malgré les efforts de l'Établissement Français des Greffes puis de l'Agence de Biomédecine pour maintenir le taux de prélèvement. 522 malades ont été transplantés, 437 hommes (83, 8 %) et 85 femmes. L'âge moyen demeure stable, 48 ± 12 ans. Les cardiopathies ischémiques continuent à croître alors même que les cardiopathies dilatées diminuent. Le nombre de retransplantation, bien qu'augmentant nettement (15 (2,9 %)), demeure rare. Les autres étiologies augmentent proportionnellement, avec une augmentation des indications chez les myopathes.

Techniquement, la cardioplègie du donneur s'est standardisée avec l'adoption du Celsior [8]. La cardiectomie totale [9] avec anastomose bi-cave et conservation du fond auriculaire s'est généralisée.

La phase actuelle de renouveau, de janvier 2004 à décembre 2010, a vu la réalisation de 504 transplantations (Fig. 2). 329 hommes (65,3 %) et 175 femmes (34,7 %) ont été transplantés. L'âge moyen augmente nettement : 47,7 ans.

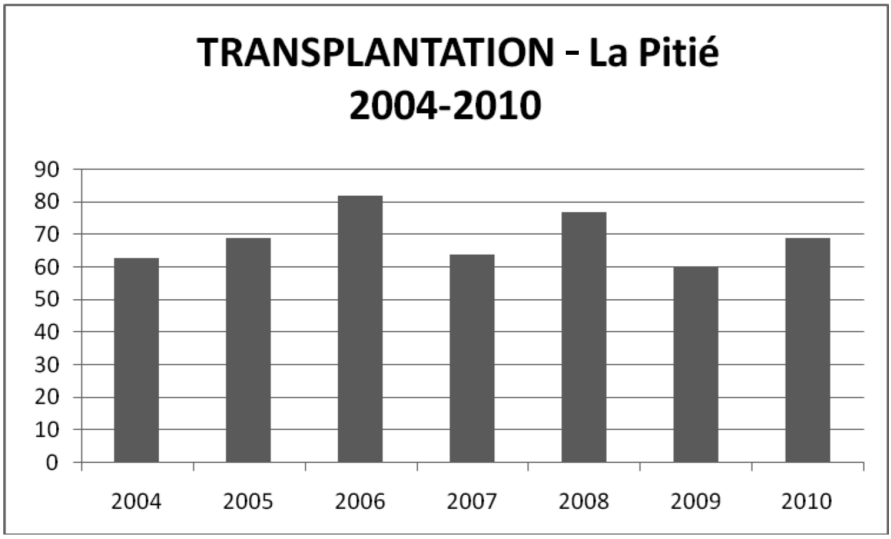


FIG. 2. — Histogramme de l'activité durant la phase de renouveau.

Cette période est caractérisée par l'évolution des règles de répartition des organes établies par l'Agence de Biomédecine (ABM) en accord avec toutes les équipes. Elles sont l'aboutissement d'une analyse de l'Agence en 2002 qui faisait deux constatations : l'existence d'une mortalité trop élevée des malades en liste d'attente (16 %), près de la moitié des décès survenant dans le premier mois [10] et le fait que d'excellents organes n'étaient pas utilisés faute de receveurs adéquats [11].

Par ailleurs, compte tenu du manque de donneurs, il était difficile de proposer des greffons aux malades en choc cardiogénique dont le pronostic vital était le plus menacé.
Ces réflexions ont abouti à la création d'une **Super Urgence nationale** en juin 2004. Elle s'adresse aux malades en insuffisance cardiaque terminale, dont l'état clinique nécessiterait une assistance circulatoire mécanique (SU I, durée 48 h, renouvelable une fois) et aux malades déjà sous assistance circulatoire, ayant fait un accident embolique totalement régressif, étendue, depuis début 2010, aux malades ayant une infection de leur système (SU II, durée une semaine, renouvelable). Ces deux catégories sont soumises à l'avis d'experts indépendants [12].

Cette nouvelle approche a rapidement eu pour conséquence de permettre la prise en charge de patients qui, auparavant, ne pouvaient accéder à la greffe. Ainsi, les greffons sont attribués majoritairement aux malades et non plus aux équipes comme par le passé [13].
Après six ans de fonctionnement, on peut constater que près de 60 % des greffons sont attribués au plan national dans le cadre de la super urgence.

En parallèle, un effort s'est également porté sur les donneurs recensés. L'utilisation des greffons dits « limites » s'est accrue. Ainsi, au final, fort est de constater une réaugmentation du nombre de transplantation cardiaque en France (augmentation de 26 % en 3 ans) [14].

Les donneurs âgés de plus de 50 ans représentent une partie importante des greffons cardiaques.

L'étude plus précise de l'utilisation des donneurs âgés dans notre expérience nous a permis de montrer que les résultats sont comparables à ceux des donneurs plus jeunes. Passé le cap opératoire, les résultats, en termes de survie et de maladie coronaire du greffon, sont peu différents des donneurs de moins de 50 ans. La surmortalité opératoire devrait baisser par l'utilisation plus large de l'ECMO.

Par ailleurs, grâce à ces nouvelles règles, la durée d'attente a considérablement diminué avec des médianes de 0,4 mois et 1,3 mois respectivement pour les SU I et SU II, alors que celle des malades non urgents n'augmente pas. La durée moyenne d'attente s'est réduite de 5,1 mois à 2,9 mois.

Cela s'est accompagné d'une évolution des indications. L'amélioration de la prise en charge médicamenteuse de l'insuffisance cardiaque a permis, dans une certaine limite, de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie des patients. Les cardiopathies ischémiques (30,5 %) et les cardiomyopathies dilatées idiopathiques (48 %) demeurent les étiologies les plus fréquentes. Les cardiopathies congénitales représentent moins de 2 % des indications mais sont en augmentation. Les autres étiologies, plus rares, sont les cardiopathies valvulaires (5 %), les myocardites virales ou toxiques (Adriamycine), les maladies de système (amylose, hémochromatose) et les cardiopathies survenant dans des contextes particuliers (myopathies, cancers guéris, endocardites ou HIV...). La retransplantation cardiaque pour maladie coronaire du greffon demeure rare (12-2,4 %).

L'âge limite de la transplantation cardiaque, initialement fixé à 55 ans, a progressivement été augmenté à 65 ans. Dans le registre international, 75 % des transplantations cardiaques sont effectuées chez des malades âgés de 35 à 65 ans et les plus de 50 ans représentent près de la moitié des indications.

L'âge du receveur est un facteur de risque indépendant de dysfonction du greffon et de mortalité. Les malades en choc cardiogénique peuvent bénéficier d'une assistance circulatoire mécanique avant la greffe.

La surmortalité opératoire devrait baisser par l'utilisation plus large de l'ECMO. Malgré des malades plus graves expliquant une mortalité initiale plus élevée, l'évolution de la survie est parallèle à celle des périodes antérieures (Fig. 3).

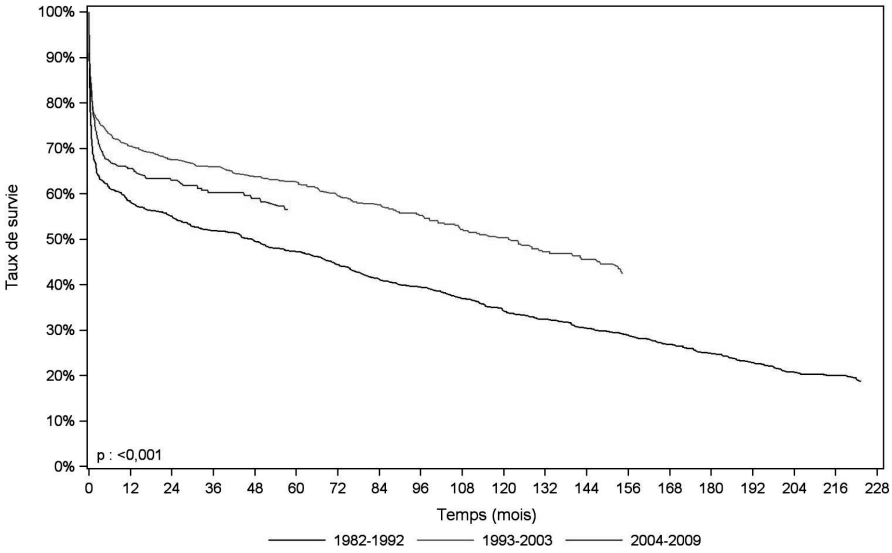


FIG. 3. — Courbe de survie du receveur cardiaque de la Pitié selon la période de greffe

Hyper immunisés

Le développement récent de technologies immunologiques plus performantes (Elisa ou Luminex), pour la détection quantitative des anticorps anti HLA mais également pour la détection plus spécifique de marqueurs tissulaires de rejet humoral (immunofluorescence des C4d), a permis d'effectuer des progrès considérables dans la gestion du patient transplanté. Il s'avère que les anticorps anti HLA dirigés contre le donneur (DSA) sont responsables du rejet humoral aigu et chronique mettant en jeu le pronostic de la greffe. La réalisation chez les patients avec DSA d'une plasmaphérèse en per opératoire et avant l'arrivée du greffon permet de diminuer ce risque. Il s'agit d'une technique de circulation extracorporelle consistant à prélever une quantité de plasma qui est, soit remplacée de façon concomitante par des solutions

de substitution, (échange plasmatique (EP)), soit rendue au patient après traitement (immuno-adsorption).

Pour notre part, nous avons mis en place un protocole, depuis février 2007, pour les candidats à la greffe ayant des DSA de score 6-8. Une première séance d'EP est réalisée en pré CEC, poursuivie en post opératoire tous les jours durant quatre jours, soit 5 EP au total. Après chaque séance est associée une injection IV d'Immunoglobuline (IgIV : 0.1 g/kg) suivie à la fin de la série d'EP d'une cure d'IgIV: 2 g/kg. De février 2007 à décembre 2009, 31 patients, dont 14 femmes (47 %), hyperimmunisés ont été ainsi pris en charge soit 15 % de nos transplantés. L'âge moyen était de 42 ± 14 ans. Cinq d'entre eux étaient sous assistance circulatoire mécanique mono gauche et huit étaient sous ECMO avant la greffe, enfin trois étaient retransplantés.

La mortalité globale a été de 9 patients sur les 31, soit 29 %, sept d'entre eux étant décédés à la phase hospitalière. Trois patients ont présenté un épisode de rejet humoral dans les deux premiers mois post greffe et 18 patients sur 21, ont présenté un épisode de rejet aigu cellulaire. Malgré un taux de rejet histologique plus important dans ce groupe de patient, à haut risque immunologique, les résultats sur la survie et la fonction du greffon sont encourageants. Cette prise en charge thérapeutique permet de pouvoir transplanter les patients immunisés dont la situation cardiologique est grave.

Super Urgence

De janvier 2005 à décembre 2009, 131 de nos transplantés (39 %) ont bénéficié d'un greffon dans le cadre de la SU (60 % des greffons attribués au plan national). Durant cette même période, 197 ont été greffés sans priorité. La durée d'attente a été de 36 ± 77 jours en SU contre 160 ± 304 jours sans SU ($p<0,01$).

Dans le cadre de la SU, les receveurs étaient plus graves : diabète (22 % en SU vs. 12 % sans SU, $p<0,02$), redux de sternotomie (37 % vs. 26 %, $p<0,05$), ventilation pré opératoire (21 % vs. 2 %, $p<0,01$), sous ECMO pré opératoire (39 % vs. 4 %, $p<0,01$) ou sous inotropes (82 % vs. 11 %, $p<0,01$). Les donneurs étaient masculins (74 % en SU vs. 59 %, $p<0,01$), âge moyen (43 ± 13 ans vs. 49 ± 12 ans, $p<0,01$), la durée d'ischémie était un peu plus longue (201 ± 54 min. en SU vs. 170 ± 58 min, $p<0,01$). On relève un taux de défaillance primaire de 26 % en SU vs. 24 %, une mortalité à un an de 28 % en SU vs. 34 % et la survie à 30 mois est de 72 % en SU vs. 64 %.

Face au manque de donneurs, la super urgence nationale permet d'attribuer des greffons à des malades particulièrement sévères sans augmenter la mortalité.

ECMO

La défaillance primaire du greffon est une des causes majeures de décès après transplantation (58 % vs 13 %, $p<0,01$). Nous avons décidé d'utiliser l'ECMO en

post opératoire afin de tenter d'en réduire l'incidence [15, 16]. De janvier 2003 à décembre 2008, une défaillance primaire est survenue 91 fois (23 %) sur 402 greffes. 60 % des malades assistés par ECMO ont été sevrés de leur machine et la moitié sont sortis vivants. La survie globale est de 73 % à un an et 66 % à 5 ans.

Les patients traités par ECMO ont la même survie conditionnelle à un an que ceux qui n'ont pas présenté de défaillance primaire.

Retransplantation

Les résultats de la retransplantation étaient classiquement très inférieurs à ceux d'une première transplantation [17]. Les résultats récents sont au contraire encourageants. Ainsi de janvier 2000 à décembre 2008, 16 retransplantations ont été effectuées sur 535 transplantations (3 %), 15 tardives après 13 ± 6 ans et une précoce.

Il faut noter que les receveurs sont plus jeunes (âge > 50 ans : 5 (31 %) vs 294 (57 %) ; p. <0,05), ont une dysfonction rénale plus sévère (créatinine 182 vs 116 ; p<0,01). Ils n'ont pas de défibrillateur implantable (0 vs 110 (21 %) ; p<0,05). Ils ont des résistances artérielles pulmonaires plus basses (1,4 UW vs 3,2 UW ; p<0,01). Les donneurs sont plus jeunes qu'en primo transplantation (36 vs 47 ; p. <0,01).

Les résultats sont comparables en termes d'ischémie, de dysfonction du greffon et de mortalité à un an. Dans notre expérience récente, la retransplantation cardiaque, chez des receveurs sélectionnés, a donné des résultats comparables à ceux de la primo-transplantation.

Assistance lourde

L'assistance circulatoire dite « lourde » est largement utilisée dans notre programme depuis 1985. Actuellement, elle est utilisée pour tous les malades en grande instabilité hémodynamique, soit d'emblée en raison de leur instabilité clinique, soit lorsque les circonstances n'ont pas permis d'obtenir un greffon dans les délais de la super urgence 1. Notre préférence va, chaque fois que la fonction ventriculaire droite est encore satisfaisante, vers l'utilisation des assistances mono ventriculaire gauche à débit continu (Heart Mate II (HM II)).

La miniaturisation et la fiabilité de ces systèmes d'assistance circulatoire permettent d'envisager une prise en charge différente des malades actuellement en grande insuffisance cardiaque terminale. La simplicité d'utilisation associée à l'autonomie de ces machines autorise aisément leur prise en charge par le malade lui-même et permet ainsi un retour à domicile avec une qualité de vie proche de la normale (vie courante, travail, voyages...). Il est ainsi possible d'attendre sereinement l'évolution sous assistance en dehors de l'hôpital et d'envisager les différentes options possibles en fonction des pathologies : récupération myocardique et sevrage, pont à la transplantation ou au contraire assistance de longue durée (Jarvik 2000) en cas de

difficulté d'accès à la greffe (grands gabarits) ou de contre indication à la transplantation.

En cas de grande défaillance bi ventriculaire, le choix se porte sur l'utilisation du cœur artificiel total (Cardiowest) ou sur une double assistance paracorporelle (Thoratec).

Les résultats des malades transplantés sous assistance sont satisfaisants bien qu'il s'agisse d'une réintervention. Le fait qu'ils soient transplantés sans signes d'insuffisance cardiaque améliore grandement le pronostic. En 2010, 9 patients sous assistance lourde (5 HM II, 4 Cardiowest) ont été transplantés (13 %) avec succès dans notre série. Ainsi, dans la dernière étude de survie de l'ABM, les malades transplantés dans le cadre de la SU 2 (malades sous assistance lourde, infectés ou ayant présentés un épisode embolique sans séquelles) sont la catégorie de malades qui ont la meilleure survie. Il est fort probable que cette catégorie de patients sera en nombre croissant dans les années à venir si l'on tient compte de l'évolution outre atlantique.

Évolution du traitement immunosuppresseur

Il y a eu beaucoup de progrès en termes d'immunosuppression durant les dix à quinze dernières années dans le domaine de la transplantation cardiaque. L'arrivée des anticorps monoclonaux dans le traitement d'induction, des antimétabolites type Mycophénolate Mofetile (MMF) et la classe des inhibiteurs de mTOR type Everolimus [18] dans le traitement prophylactique du rejet aigu, a modifié nos stratégies thérapeutiques devant deux avantages majeurs. D'une part, l'effet immunosuppresseur supérieur du MMF et l'inhibiteur de mTOR par rapport à la molécule de référence (Azathioprine) qui a permis de baisser les posologies des anticalcineurines (Ciclosporine) et d'avoir moins d'effets secondaires avec la même efficacité antirejet et d'autre part de pouvoir adapter le traitement du patient en fonction de l'efficacité et la tolérance du médicament amenant à une immunosuppression à la carte pour chaque patient.

CONCLUSION

Au fil des années, les progrès ont été considérables en matière de transplantation cardiaque grâce à l'effort de tous. Une meilleure sélection des receveurs et des donneurs conjointement à l'amélioration des techniques et des progrès de l'immunosuppression a permis une constante amélioration des résultats. Si l'inadéquation du nombre des donneurs et des receveurs incite à développer des alternatives pour retarder l'échéance de la transplantation, il n'en demeure pas moins que la greffe est actuellement la seule technique permettant une survie au-delà de dix ans, dans de bonnes conditions de qualité de vie, aux malades en insuffisance cardiaque terminale.

REMERCIEMENTS

La collection des données a été réalisée grâce à l'aide de Mme Pascale Weber.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Lower R.R., Shumway N.E. — Studies on orthotopic homo-transplantation of the canine heart. *Surg. Forum*, 1960, *11*, 18-20.

[2] Barnard C. — The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful performed at groote shuur hospital, cap town. *S. Afr. Med.*,1967, *41*, 1271-4.

[3] Cabrol C., Faquet J., Guiraudon G. *et al.* — Transplantation cardiaque humaine. 1er cas européen. *Arch. Mal Cœur*, 1969, *62,* 829-837.

[4] Gandjbakhch I., Cabrol C., Pavie A. — Heart And Heart Lung Transplantation: Technique And Safeguards. *Heart Transplantation*, 1984, *3*, 110.114.

[5] Pavie A., Bracamonte L., Miralles A., Diaz R., Aupart M., Bors V., Gandjbakhch I., Cabrol A., Cabrol C. — Improved Donor Heart Function In Heart Transplantation With Blood Cardioplegia And Warm Reperfusion. *European Heart Journal*. 1990, *11*, 290.

[6] Desruennes M., Corcos T., Cabrol A. *et al.* — Doppler echocardiography for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1988, *12*, 63-70.

[7] Pavie A., Dorent R., Akthar R., Nataf P., Bors V., Gandjbakhch I. — Transplantation cardiaque. Pénurie de greffons. Bilan actuel. *Arch. Mal Cœur*, 1996, *89*(VI), 43-6.

[8] Menasche P., Termignon J.L., Pradier F., Grousset C., Mouas C., Alberici G., Weiss M., Piwnica A., Bloch G. — Experimental evaluation of Celsior, a new heart preservation solution. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.,* 1994*, 8(4),* 207-13.

[9] Dreyfus G., Jebara V., Mihaileanu S. *et al.* — Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the standart technique. *Ann. Thorac. Surg.*, 1991, *52(5),* 1181-84.

[10] Guittet L., Pessionne F., Tuppin P. — Transplantation cardiaque : mortalité en liste d'attente . Ed. I Gandjbakhch, A. Pavie. Les journées de transplantation, 2004, 25-29.

[11] Dunbavand A., Poinard C., Metras D. *et al.* — Variations géographiques de l'accès à la greffe cardiaque. Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, 2002, *95*, 1143-1149.

[12] Tixier D., Cantrelle C.H., Brennetot *et al.* — Bilan des super urgences cœur. Ed. I Gandjbakhch, A. Pavie. Les journées de transplantation, 2005, *6*, 37-47.

[13] Agence de biomédecine — Rapport annuel de l'activité de prélèvement et de greffe d'organes en France en 2009. www.agence-biomedecine.fr.

[14] Dorent R., Cantrelle C.H., Pessionne F. — La greffe cardiaque en France : La perspective de l'agence de biomédecine.. Ed. I Gandjbakhch, A. Pavie. *Les journées de transplantation* 2009, 16-21.

[15] D'Alessandro C., Aubert S., Golmard J.L., Praschker B.L., Luyt C.E., Pavie A., Gandjbakhch I., Leprince P. — Extra-corporeal membrane oxygenation temporary support for early graft failure after cardiac transplantation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2010 Feb., *37(2),* 343-9. Epub. 2009 Jul. 17.

[16] D'Alessandro C., Golmard J.L., Barreda E., Laali M., Makris R., Luyt C.E., Leprince P., Pavie A. — Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extra-corporeal

membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2011 Mar 15.

[17] Schnetzler B., Pavie A., Dorent R., Camproux A.C., Léger P., Delcourt A., Gandjbakhch I. — Heart retransplantation: a 23-year single-center clinical experience. *Ann. Thorac. Surg.*, 1998 Apr., *65(4),* 978-83.

[18] Vigano M., Dengler T., Mattei M.F., Poncelet A., Vanhaecke J., Vermes E., Kleinloog R., Li Y., Gezahegen Y., Delgado J.F. — RAD A2411 Study Investigators.

[19] Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. *Transpl. Infect Dis.*, 2010 Feb., *12(1),* 23-30.

DISCUSSION

M. Jean-Daniel SRAER

Combien de temps faut-il pour avoir l'avis des experts pour une super urgence ?

La réponse est rapide, le plus souvent dans l'heure suivant la demande.

M. Yves GROSGOGEAT

En dehors des cardiopathies ischémiques et des myocardiopathies avez-vous déjà greffé d'autres atteintes cardiaques du type amylose, hémochromatose ou maladie de Fabry ?

Ces cardiopathies ne sont pas très fréquentes mais peuvent bénéficier de la transplantation cardiaque et pour quelques formes particulières d'amylose de transplantation cœur-foie.

M. Bernard SALLE

Dans les sujets de moins de trente ans, trouvait-on des enfants ? Quelles sont les indications de la transplantation cardiaque chez ces sujets ?

Oui, dans notre série nous avons réalisé un certain nombre de transplantation chez des enfants. A l'heure actuelle, elles sont concentrées au sein d'équipes pédiatriques dédiées. Les indications concernent majoritairement des cardiomyopathies idiopathiques.

M. André VACHERON

Quelle est la survie moyenne des transplantés cardiaques à l'heure actuelle et quelle est la cause principale des décès ?

La durée moyenne de survie est de 50 % à douze ans. Plus de soixante-dix malades ont dépassé vingt ans, et deux sont à plus de trente ans de survie. La cause principale de décès est la maladie coronaire du greffon, suivi des décès par survenue de cancers, ces deux causes de mort sont liées au traitement immunosuppresseur.

M. Yves LOGEAIS

En dépit de ses limites et de ses difficultés, la transplantation demeure la seule technique qui offre 50 % de chances à dix ans, pour une survie de bonne qualité, aux malades en insuffisance cardiaque terminale. La pénurie de greffons a contraint à assouplir les conditions de prélèvement en termes d'âge et de fonction ventriculaire. Quelle a été l'incidence sur les résultats ? La vasculapathie coronaire, « maladie du greffon » témoigne du rejet chronique. Les progrès de l'immuno-suppression ont-ils permis de diminuer son incidence ?

L'utilisation de « greffons limites » s'est imposé compte tenu de la pénurie de greffons, cela a eu pour conséquence une discrète augmentation de la mortalité mais nettement inférieure à celle que l'on avait en liste d'attente. Ces décès sont essentiellement liés à la défaillance primaire du greffon de la première semaine, une prise en charge précoce par ECMO permet de passer ce cap avec succès dans près de 80 % des cas, et de sevrer le malade de son assistance. Ces résultats récents sont très encourageants. Concernant le traitement immunosuppresseur, le développement de nombreuses molécules agissant à différents niveaux du système immunosuppresseur permet de réduire de façon considérable la maladie coronaire du greffon, et aura pour conséquence d'améliorer à long terme, la survie.

M. Bernard PESSAC

Qu'entendez-vous par « tolérance immunitaire » qui nécessite un temps long alors qu'il s'agit d'une urgence ?

N'étant pas immunologiste je me garderai bien de donner une définition ! Néanmoins la prise en charge active des malades hyperimmunisés, permet de les transplanter en réalisant en urgence une plasmaphérèse avant l'implantation du greffon suivi de quatre autres séances en post opératoire précoce.

M. Pierre GODEAU

La décision de poser l'indication d'une transplantation est prise après avis d'un comité d'experts. Les critères de sélection ne sont pas infaillibles. Vous est-il arrivé de voir contredite, par une évolution favorable inattendue en l'absence de transplantation, l'appréciation initiale ?

Une fois inscrits en liste les malades sont régulièrement suivis, 5 à 10 % d'entre eux sont retirés de la liste chaque année en raison d'une amélioration de leur fonction myocardique.

M. Jacques-Louis BINET

Quel est le rôle du système HLA dans la courbe des mortalités ? Peut-il être étudié ?

En matière de transplantation cardiaque, la durée d'ischémie compatible avec une bonne fonctionnalité du greffon demeure courte, inférieure à cinq heures, n'autorisant pas un appareillement précis en terme de HLA, donneur- receveur. Nous ne tenons compte que des anticorps interdits à haut risque.

M. Jean-François MATTEI

L'efficacité des techniques contraste avec la rareté des greffons disponibles. Avez-vous des propositions pour améliorer la situation ?

Les solutions viendront de l'assistance circulatoire de longue durée permettant de reculer l'échéance de la greffe afin d'utiliser au mieux les ressources disponibles. Cette tendance est nettement amorcée aux USA, Elle commence également en Allemagne et en France.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 997-1010, séance du 29 mai 2012

COMMUNICATION

Cardiomyopathie hypertrophique : aspects actuels et nouveautés

Mots-clés : Cardiomyopathie hypertrophique. Génétique. Technique d'ablation. Défibrillateurs implantables

Hypertrophic cardiomyopathy : current aspects and new developments

Key-words (Index medicus) : Cardiomyopathy, hypertrophic. Genetics. Ablation techniques. Defibrillators. Implantable

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

Michel DESNOS *

RÉSUMÉ

La cardiomyopathie hypertrophique est une maladie myocardique caractérisée par une hypertrophie ventriculaire gauche sans cause apparente (c'est-à-dire en l'absence d'une hypertension artérielle sévère, d'une sténose valvulaire aortique...) Le diagnostic clinique repose sur l'imagerie cardiaque, habituellement l'échographie et de plus en plus la résonance magnétique nucléaire. La cardiomyopathie hypertrophique est la cause la plus fréquente de mort subite chez les jeunes, particulièrement lors des compétitions athlétiques. La majorité des patients reste asymptomatique durant la vie mais d'autres développent des signes d'insuffisance cardiaque, une fibrillation auriculaire et des accidents vasculaires cérébraux. C'est la maladie cardiovasculaire génétique la plus fréquente (à transmission autosomique dominante) avec une pénétrance et une expression variables, causée par des mutations des gènes codant les protéines sarcomériques cardiaques. Les conseils génétiques et la stratification du risque sont indispensables chez tous les patients. Le traitement médical avec les bêtabloqueurs ou le vérapamil améliore les symptômes mais ne modifie pas la progression de la maladie. Les patients ayant une obstruction systolique et des symptômes sévères ne répondant pas au traitement médical sont candidats à l'alcoolisation septale ou à la myectomie chirurgicale. L'approche actuelle est focalisée sur la prévention de la mort subite par le défibrillateur implantable indiqué chez les patients à haut risque.

* Cardiologie. Hôpital Européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc — 75015 Paris, e-mail : michel.desnos@egp.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Michel Desnos, même adresse
Article reçu le 28 mars 2012, accepté le 14 mai 2012

SUMMARY

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a myocardial disorder characterized by left ventricular hypertrophy with no apparent cause (such as severe hypertension, aortic valve stenosis, etc.). The clinical diagnosis is based on cardiac imaging, commonly using 2D echocardiography and increasingly CMR. HCM is the leading cause of sudden death in young people, especially on the sports field. Many patients remain asymptomatic throughout life, while others develop heart failure, atrial fibrillation and stroke. HCM is the most common genetic (autosomal dominant) cardiovascular disease, with variable penetrance and expression. It is caused by mutations in genes coding for cardiac sarcomeric proteins. Genetic counseling and clinical risk stratification are crucial for all patients. Medical treatment with B-blockers or verapamil improves symptoms but has not been show to modify the clinical course. Patients with outflow obstruction and severe symptoms unresponsive to medical therapy are candidates for alcohol septal ablation or surgical myectomy. Current approaches focus on the prevention of sudden death by means of implantable defibrillators in high-risk patients.

INTRODUCTION

La cardiomyopathie hypertrophique [1] est la plus fréquente des maladies cardiaques génétiques et la cause principale de mort subite chez le jeune, particulièrement au cours des activités sportives. Cette affection est caractérisée par une épaisseur anormale des parois myocardiques, particulièrement du septum interventriculaire, cette hypertrophie n'étant pas expliquée par une cause habituelle comme l'hypertension artérielle, le rétrécissement valvulaire aortique... La cardiomyopathie hypertrophique représente un modèle d'insuffisance cardiaque « diastolique », par altération du remplissage avec fraction d'éjection ventriculaire gauche normale. La connaissance et la prise en charge de cette maladie ont été bouleversées durant les deux dernières décennies.

Historique

C'est en France en 1869, que Liouville et Hallopeau [2] décrivent pour la première fois l'hypertrophie asymétrique du septum interventriculaire. R. Brock, aux Etats-Unis, en 1957, rapporte une sténose valvulaire sous aortique avec obstruction fonctionnelle. Les premières bases cliniques et hémodynamiques de la maladie sont posées en 1958, en France et aux Etats-Unis. Pierre Soulié rapporte dans la séance du 19 octobre 1958 de la Société Française de Cardiologie « une cause d'erreur dans le diagnostic hémodynamique des rétrécissements aortiques ». Depuis, cette maladie a reçu un nombre considérable (plus de 80) dénominations [3]. Le terme cardiomyopathie a été introduit en 1957 par Bridge pour désigner les maladies myocardiques primitives, notamment non coronaires. Des experts réunis à Paris le 23 juin 1980, ont proposé une définition et une classification des cardiomyopathies en quatre types, dont la cardiomyopathie hypertrophique. Depuis ce terme prévaut

dans le monde entier et est repris dans la dernière classification de la Société Européenne de Cardiologie en 2007 [4].

Anatomo-pathologie

L'augmentation d'épaisseur des parois du ventricule gauche est la principale anomalie et prédomine sur le septum interventriculaire dans sa partie sous-aortique [3, 5]. Exceptionnellement, l'hypertrophie peut se localiser à l'apex du ventricule, surtout dans les études japonaises. Dans les formes obstructives, l'endocarde au niveau du renflement septal est blanchâtre à l'endroit où le feuillet de la valve mitrale vient s'accoler sur le septum interventriculaire. La cavité ventriculaire gauche est de taille normale ou le plus souvent réduite. L'appareil mitral, en règle normal, présente dans un tiers des cas des anomalies de structure : anomalie d'insertion des piliers, longueur augmentée des feuillets... L'oreillette gauche est dilatée en raison de la dysfonction diastolique constante. L'hypertrophie touche le ventricule droit dans un quart des cas. Les gros troncs coronaires sont normaux, mais les artères intramyocardiques sont atteintes avec une augmentation de leur épaisseur pariétale [1].

En microscopie optique, existent une hypertrophie des myocytes et une désorganisation des fibres myocardiques prenant un aspect anarchique. La désorganisation myocytaire, évocatrice par son importance et sa diffusion, est associée à une fibrose importante dans les formes évoluées.

Génétique

La prévalence, estimée chez l'adulte, est de l'ordre de 1 pour 500 dans la population générale [1, 3].

La majorité des cardiomyopathies hypertrophiques sont d'origine génétique. C'est en 1990 que la première mutation du gène codant la chaîne lourde de la myosine cardiaque a été mise en évidence, faisant de la cardiomyopathie hypertrophique la première maladie cardiaque où le gène causal était identifié [7]. Depuis, une dizaine de gènes codant pour des protéines sarcomériques a été découverte, avec plus de 1 500 mutations, donnant un caractère hétérogène à cette affection (Tableau I). Dans la majorité des cas, il s'agit d'une transmission autosomique à pénétrance variable dont l'expression n'apparaît que chez l'adolescent et l'adulte jeune. Chez chaque patient, une étude familiale des apparentés du premier degré doit être réalisée. Les formes sporadiques peuvent être expliquées par des néo-mutations. Le rendement du dépistage génétique varie de 35 à 65 % dans les différentes cohortes. À côté des gènes codants pour des protéines sarcomériques, d'autres mutations peuvent être en cause : gènes codants pour des protéines de disque Z ou de transport calcique. Certaines cardiomyopathies métaboliques réalisent des phénocopies de la CMH : maladie de Fabry, surcharge en glycogène (PRKAG2)... Si la négativité du test génétique ne permet pas d'exclure le diagnostic, à l'inverse sa positivité constitue un élément important dans le diagnostic différentiel, notamment avec une

TABLEAU I. — Gènes impliqués dans la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique

PROTÉINE	GENE	FREQUENCE
Filaments épais		
* MYOSINE (chaîne lourde β)	**MYH7**	25-35 %
* MYOSINE (chaîne lourde α)	**MYH6**	rare
* MYOSINE (chaîne régulatrice lègère)	**MYL2**	rare
* MYOSINE (chaîne légère essentielle)	**MYL3**	rare
Filament géant		
* TITINE	**TTN**	rare
Filaments intermédiaires		
* Protéine C	**MYBPC3**	25-35 %
Filaments fins		
* TROPONINE T	**TNNT2**	3-5 %
* TROPONINE I	**TNNI3**	1-5 %
* α TROPOMYOSINE	**TPM1**	1-5 %
* ACTINE α	**ACTC**	rare
* TROPONINE C	**TNNC1**	rare

hypertrophie cardiaque du sportif. Par ailleurs, un test positif doit conduire à identifier tous les porteurs, qu'ils aient ou non un phénotype clinique. En effet, le dépistage permet à ces sujets de bénéficier d'une surveillance et de conseils de mode de vie (notamment contre-indication aux sports de compétition). Enfin, ce dépistage génotypique permet d'éviter une surveillance clinique prolongée chez les patients ayant un génotype négatif. Ceci est particulièrement vrai chez les enfants, et les femmes en âge de procréer doivent en être informées. La grossesse, en général bien tolérée, peut être autorisée chez la majorité des patientes, comme nous l'avons montré en comparant cent-cinquante grossesses de patientes atteintes à cent trente-sept grossesses de femmes non atteintes [8, 9]. Par ailleurs, il est possible qu'un jour un traitement puisse prévenir l'apparition de l'hypertrophie myocardique chez les patients porteurs de la mutation.

Les corrélations génotype-phénotype sont souvent décevantes, ceci étant expliqué par l'hétérogénéité de la maladie mais aussi par l'interaction environnementale et

épigénétique de la mutation causale. Mais dans deux rapports [9, 10], nous avons comparé la clinique de patients atteints d'une mutation de la chaîne lourde de la myosine à ceux atteints d'une mutation de la protéine C cardiaque, les deux gènes les plus souvent en cause dans notre pays. Le phénotype n'est pas différent, mais la maladie apparaît plus tardivement avec un pronostic qui semble meilleur en cas de mutation de la protéine C.

La multiplication du génotypage dans les familles a conduit à l'identification de patients dits " porteurs sains ", c'est-à-dire porteurs de la mutation mais sans critère phénotypique, c'est-à-dire sans hypertrophie ventriculaire caractérisée.

Dès 1997, par une analyse fine de l'échocardiographie de cent sujets [11], nous avons montré qu'existaient chez ces " porteurs sains ", des anomalies ultrasoniques (stress pariétal, dimensions auriculaire et ventriculaire gauches...) suggérant que le phénotype de la maladie était un spectre continu, depuis la structure d'un cœur normal jusqu'à l'hypertrophie typique. Des discrètes anomalies ont été, depuis, retrouvées par d'autres techniques : électrocardiogramme (mesure du QT), nouvelles méthodes échocardiographiques (speckle tracking), IRM (rehaussement tardif) [12].

Clinique

Les circonstances de découverte sont variables et le plus souvent liées à une échographie réalisée devant des anomalies de l'électrocardiogramme ou lors d'une enquête familiale [13]. La mort subite peut révéler la maladie, notamment lors d'un effort. Sa fréquence, estimée à 1 %, peut être plus élevée, en particulier chez le jeune, atteignant 6 % par an, représentant la cause la plus fréquente de mort subite cardiovasculaire chez les athlètes.

Les symptômes fonctionnels sont un mode de révélation habituelle. Toutefois, la majorité des patients sont a- ou paucisymptomatiques et seul un tiers a une symptomatologie très invalidante. La dyspnée d'effort est retrouvée chez 90 % des patients symptomatiques. Les douleurs thoraciques peuvent être caractéristiques d'angine ou atypiques. Les malaises ou syncopes n'existent que chez 20 % des malades et sont de mauvais pronostic.

L'examen clinique est souvent normal. Dans les formes obstructives, il existe un souffle systolique, parasternal gauche d'intensité variant d'un examen à l'autre. Il augmente après manœuvre de Valsalva et en position accroupie. Sur la radiographie de thorax, dans les formes habituelles, le cœur est de morphologie et de volume normaux. L'électrocardiogramme est exceptionnellement normal. L'hypertrophie ventriculaire gauche est l'anomalie retrouvée sur plus de 80 % des tracés. Les ondes Q présentes dans un tiers des cas, en général profondes et fines, sont évocatrices. L'enregistrement Holter ECG de 48 heures doit être systématique et répété. En effet, les tachycardies ventriculaires non soutenues, présentes chez 20 % des patients, sont chez l'adulte un des meilleurs prédicteurs de mort subite. La fibrillation auriculaire n'est pas exceptionnelle et peut être à l'origine de décompensation cardiaque ou

d'embolie. L'électrocardiogramme d'effort, classiquement contre-indiqué, est devenu un des examens de base, à la recherche d'une mauvaise adaptation tensionnelle à l'effort qui existe chez 20 % des patients et qui est un marqueur de décès subit.

L'échocardiographie-Doppler [3, 13] est l'examen de référence. Si l'imagerie transthoracique est de mauvaise qualité, on a recours à la voie transoesophagienne ou à une imagerie tridimensionnelle et en particulier à l'imagerie par résonance magnétique. Le diagnostic repose sur une hypertrophie pariétale avec une épaisseur télédiastolique ≥ 15 mm dans les formes sporadiques et ≥ 13 mm dans les formes familiales (les valeurs normales chez l'adulte sont ≤ 10 mm).

Depuis le développement de la génétique moléculaire, nous avons contribué à redéfinir les critères de diagnostic [14]. Avec les critères classiques, 20 % des adultes qui portent le gène causal ne sont pas reconnus atteints de l'affection. C'est pourquoi nous avons proposé en 1997 des nouveaux critères diagnostiques chez les adultes, regroupant des signes échographiques, électriques et cliniques, classés en majeurs et en mineurs, permettant d'améliorer le diagnostic clinique [15].

Dans un travail multicentrique, à partir de dix familles génotypées regroupant 155 adultes dont 77 affectés, nous avons montré que l'électrocardiogramme et l'échocardiographie avaient la même valeur pour le diagnostic positif et que l'association de ces deux techniques permettait une meilleure évaluation. Dans un deuxième travail [16] analysant 35 enfants génotypés (dont 16 atteints), nous avons montré que la moitié environ des enfants affectés était identifiée par les critères conventionnels ECG et échographiques.

En échocardiographie, la cavité ventriculaire gauche apparaît petite et hyperdynamique avec une fraction d'éjection supra-normale. Dans les formes obstructives, le SAM (Soulèvement Antérieur de la Mitrale) est à l'origine de l'obstruction sous-aortique. Dans les formes obstructives, l'examen met en évidence un flux sous-aortique accéléré, à proximité du SAM et permet de calculer le gradient de pression systolique.

Le Doppler permet d'identifier un souffle d'insuffisance mitrale parfois associée à l'obstruction.

L'échographie apparaît comme l'examen clef permettant, outre le diagnostic positif et topographique, d'éliminer des diagnostics cliniquement évoqués (rétrécissement aortique, prolapsus mitral, insuffisance mitrale...). C'est la référence pour mettre en évidence et suivre l'évolution d'une éventuelle obstruction (soit à l'état basal, soit après effort). Elle permet enfin de dépister les complications : insuffisance mitrale autonome, endocardite infectieuse, évolution vers une forme hypocontractile et dilatée dont nous avons bien précisé les caractéristiques dans une série personnelle [17].

L'examen hémodynamique invasif est réservé aux patients très symptomatiques chez qui on envisage un traitement non médicamenteux et pour éliminer une cardiopathie ischémique associée par la coronarographie.

L'imagerie par résonance magnétique prend une place de plus en plus importante dans la prise en charge, tant pour le diagnostic positif et différentiel que pour le pronostic [18]. En cas de mauvaise imagerie échographique, c'est la technique alternative, en particulier dans les localisations apicales et antérieures mal vues en échographie. Le rehaussement tardif au gadolinium témoignant d'une fibrose et présent chez plus de la moitié des patients, a valeur de diagnostic différentiel avec le " cœur d'adulte " et est un marqueur de mauvais pronostic.

Physiopathologie clinique

Elle fait intervenir à des degrés divers quatre éléments :

— **La dysfonction diastolique du ventricule gauche** se traduit par une gêne au remplissage du ventricule. Elle est liée à une relaxation incomplète et retardée et à une diminution de la compliance ventriculaire.

— **La fraction d'éjection ventriculaire gauche** apparaît normale en raison du caractère hyperdynamique de la cavité qui tend à s'effacer en systole.

— **L'obstruction dynamique sous-aortique** [6] existe chez un tiers des patients à l'état basal. Elle se traduit par un souffle mésosystolique. Le mécanisme de cet obstacle est lié au mouvement systolique de la valve mitrale (SAM) qui vient se coller contre le septum interventriculaire haut. Cette obstruction, inconstante, très variable d'un moment à l'autre, peut être mise en évidence chez un tiers des patients n'ayant pas d'obstruction à l'état basal par une échocardiographie d'effort. On parle de cardiomyopathie obstructive si le gradient est $\geq$ 30mmHg.

— **L'ischémie myocardique** très fréquente est liée à la diminution de la réserve coronaire et à la maladie des petites artères intramurales [13].

Stratégie thérapeutique

Les objectifs thérapeutiques [13] peuvent être regroupés sous quatre chapitres :

— Limiter la progression de la maladie qui reste un objectif théorique puisqu'aucun traitement n'a montré son efficacité.

— Diminuer les complications, en particulier les accidents vasculaires cérébraux, essentiellement par le traitement anticoagulant des fibrillations auriculaires, la prévention des endocardites infectieuses, enfin le traitement d'une insuffisance cardiaque systolique dans les formes ayant évolué vers un aspect de cardiomyopathie dilatée.

— En fait, les deux objectifs majoritaires et dissociés sont l'amélioration des symptômes et la prévention des morts subites.

Malgré des avancées importantes, le traitement symptomatique reste controversé en l'absence d'essai randomisé, ceci étant dû à la fréquence relativement faible de la maladie et à l'hétérogénéité clinique et génétique. La place des traitements sympto-

matiques diffère selon le niveau des symptômes et selon la forme obstructive ou non. La majorité des patients va rester pauci et/ou asymptomatique et relève de thérapeutiques médicamenteuses.

Les bêta-bloqueurs, médicaments de première intention, sont efficaces chez environ la moitié des malades. Le Propranonol est le médicament le plus employé, nécessitant parfois des doses élevées. Les mécanismes d'action sont liés à la bradycardie qu'ils entraînent, à leur inotropisme négatif et à leur effet anti-ischémique.

Dans notre pays, le vérapamil apparaît comme un médicament de seconde ligne en cas de contre-indication des bêta-bloqueurs ou de leur inefficacité. Il peut être indiqué dans les formes obstructives ou non, mais il faut se méfier des effets secondaires parfois graves. Son efficacité est importante, améliorant environ deux tiers des patients. La posologie recommandée est de 240 à 300mg par jour. Le mécanisme d'action, outre les effets inotrope et chronotrope négatifs, serait dû à l'amélioration de la fonction diastolique.

Le disopyramide [19] a montré récemment son efficacité. Dans une étude portant sur 118 patients traités pendant en moyenne 3.1 ± 2.6 ans, associé aux bêta-bloqueurs, ce médicament a montré son efficacité sur le gradient basal passant de 75 ± 33 à 40 ± 32 mmHg avec une amélioration de la classe fonctionnelle. Sur trois ans de suivi, deux tiers des patients sont améliorés avec 50 % de réduction du gradient. Chez un tiers des patients, le traitement n'apparaît pas valide, soit en raison d'effets vagolytiques chez environ 7 % des patients, soit en l'absence d'amélioration fonctionnelle et/ou de persistance du gradient.

À côté de ces médicaments, un certain nombre de produits sont non indiqués ou contre-indiqués. Les diurétiques ne doivent être donnés qu'exceptionnellement, pendant une courte durée, en présence de congestion pulmonaire et en l'absence de gradient. La nifédipine apparaît contre-indiquée notamment en cas d'obstruction. Pour les formes habituelles, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les digitaliques et les nitrés sont contre-indiqués.

Si le patient est réfractaire au traitement médical, dans les formes obstructives, on discute une thérapeutique non médicamenteuse, chirurgie, ablation septale, ou pacemaker.

La chirurgie, introduite dès 1957, reste le standard de référence du traitement non médicamenteux. Cette technique de myomectomie (procédure de Bigelow et Morrow) consiste à reséquer une partie du septum interventriculaire basal et est parfois associée à un geste sur la valve mitrale.

L'ablation septale par alcoolisation, proposée par U. Sigwart en 1994, a connu un succès considérable. On a longtemps cru qu'un essai randomisé comparant l'alcoolisation septale à la myectomie, permettrait de répondre à la question du meilleur rapport risque/bénéfice. On sait aujourd'hui que cette étude n'aura jamais lieu en raison de trois obstacles : rareté relative de la maladie, hétérogénéité clinique

extrême, et enfin difficultés techniques d'un tel essai. Dans ces conditions, les informations dont on dispose pour comparer ces techniques proviennent des registres multicentriques et des méta-analyses comparant chirurgie et alcoolisation septale [20-23].

Deux grands registres multicentriques ont montré avec un suivi moyen de deux à quatre ans une survie actuarielle satisfaisante avec l'ablation septale : 97 % à un an, 86 %-87 % à cinq ans, 70 % à dix ans. Des méta-analyses mettent en parallèle myomectomie et alcoolisation septale (environ 20 000 patients). La chirurgie est concurrencée nettement par l'ablation septale moins chère et qui a la préférence du patient. L'amélioration de l'état fonctionnel est similaire : 80 % des patients au moins améliorent leur gradient et leurs symptômes au prix d'une mortalité identique (environ 2 %), mais de réopérations plus fréquentes après ablation (de l'ordre de 10 %), alors qu'elles sont exceptionnelles après chirurgie.

Les complications non fatales surviennent dans 2 à 3 % des cas. Elles sont du même ordre avec les deux techniques, avec une exception notable : la nécessité d'un pacemaker. Après myomectomie, le pacemaker n'est nécessaire que chez 2 % des patients alors qu'après ablation, 10 à 20 % des patients relèvent de sa mise en place. Pour éviter la nécessité fréquente de pacemaker, nous avons proposé une alternative moins agressive que l'alcoolisation septale, l'embolisation par « coil » de l'artère septale. Chez vingt patients, cette technique s'est révélée efficace à six mois, sans nécessiter de pacemaker [24].

Surtout, si la mortalité à moyen terme est identique pour les deux techniques, alors que la chirurgie a des suivis de plus de vingt ans, on ignore tout du long terme de l'ablation septale. C'est cette inconnue qui fait contre-indiquer l'ablation septale chez les jeunes. En effet, l'ablation peut avoir des complications tardives. L'alcoolisation consistant à créer un infarctus myocardique septal, a pour conséquence l'addition de deux maladies avec les mêmes conséquences délétères. Une dysfonction systolique peut en effet survenir dans la cardiomyopathie hypertrophique dans environ 5 % des cas. Par ailleurs, le remodelage après infarctus du myocarde habituel est constant.

Les arythmies ventriculaires, fréquentes dans la cardiomyopathie hypertrophique, sont une cause de mort subite mais le substrat le plus arythmogène est la cicatrice de l'infarctus myocardique iatrogène. Les tachycardies ventriculaires soutenues sont rares après myomectomie (0.2 à 0.9 % par an) alors qu'elles sont fréquentes après ablation (jusqu'à 3 à 10 % des patients). Ainsi, la mortalité à long terme, après ablation septale, est inconnue et nécessite un suivi à long terme.

L'ablation doit être pratiquée par des opérateurs expérimentés, dans des centres de référence, et pour les patients éligibles :

— Le patient doit avoir des symptômes fonctionnels sévères malgré un traitement médical optimal.

— La cardiomyopathie hypertrophique doit être obstructive avec un gradient supérieur à 50mmHg au repos ou après une provocation physiologique, associé à une hypertrophie septale et à un SAM.
— Enfin, l'épaisseur septale doit être suffisante pour une procédure efficace, ce qui sera précisé par la coronarographie et l'échographie de contraste.

Ainsi, les patients non éligibles sont nombreux et regroupent :

— les patients pauci ou asymptomatiques, ceux qui n'ont pas bénéficié d'un traitement médical optimal et ceux chez qui les symptômes ne sont pas en rapport avec le gradient.
— Les patients dont l'hypertrophie n'est pas localisée au septum haut et ceux dont l'hypertrophie est discrète (< 15 mm) ou trop importante (> 30 mm)
— Les patients avec obstruction médio-ventriculaire, anomalies de l'appareil mitral, et autres anomalies cardiaques associées ou avec anatomie coronaire non adaptée.
— Enfin, les patients jeunes (moins de 21 ans).

Certains de ces patients, non éligibles pour l'alcoolisation septale, peuvent relever d'une chirurgie ou de la mise en place d'un pacemaker, ce qui a été proposé dans les années 80. Mais, à la suite d'essais montrant des résultats discordants avec probablement un effet placebo, la place du pacemaker double chambre est actuellement limitée. Le pacemaker peut être indiqué dans certains sous-groupes : chez les patients âgés de 60 ans à risque chirurgical élevé, chez les patients à fréquence cardiaque basse nécessitant une augmentation des médicaments bradycardisants, chez les patients devant bénéficier d'un défibrillateur et ayant un gradient élevé.

À côté du traitement des symptômes, le second objectif thérapeutique majeur est la prévention de la mort subite, pouvant survenir lors d'un effort intense, ce qui oblige à interdire chez tous les patients, les sports de compétition et les exercices intensifs. Aucun traitement, en dehors du défibrillateur automatique implantable, n'a démontré son efficacité sur la prévention de la mort subite. Ainsi tous les patients en prévention secondaire (c'est-à-dire après récupération d'un arrêt cardio-circulatoire), doivent bénéficier de l'implantation d'un défibrillateur.

Par contre, la décision est difficile en prévention primaire et repose sur une stratification soigneuse avec une évaluation rigoureuse des facteurs de risque de mort subite : les critères majeurs regroupent la mort subite familiale, les syncopes inexpliquées en particulier chez les patients jeunes, les tachycardies ventriculaires non soutenues, la réponse tensionnelle d'effort anormale, enfin une hypertrophie ventriculaire maligne c'est-à-dire ≥ 30mm en particulier chez les jeunes [13, 26, 27]. Les critères mineurs sont représentés par un gradient systolique ≥ 30mmHg au repos, l'existence d'un rehaussement tardif à l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, enfin un génotype " malin ".

La difficulté vient du fait que la valeur prédictive positive des critères est faible, de 15 à 25 % alors que la valeur prédictive négative est élevée (supérieure à 90 %). La prévalence de la mort subite par an varie de 0,5 % en l'absence de facteurs de risque majeurs à 6 % environ quand existent trois ou plus de trois facteurs de risque majeurs.

Les recommandations conseillent la mise en place d'un défibrillateur en prévention primaire en présence d'au moins un facteur majeur de mort subite. Les décisions doivent être prises au cas par cas [28] sur les marqueurs de risque, mais aussi le contexte clinique, en particulier l'âge, et surtout l'évaluation des risques immédiats et à distance (de l'ordre de 4 % par an) secondaires à la mise en place d'un défibrillateur, des chocs inappropriés survenant chez 25 % des patients, et la nécessité de changer les boîtiers de façon régulière.

CONCLUSION

La gravité potentielle de l'affection souligne l'importance d'un diagnostic précis et d'une enquête familiale soigneuse, pouvant nécessiter un génotypage. Le traitement, réservé aux patients symptomatiques, fait appel le plus souvent, dans les formes obstructives réfractaires, à la cardiologie interventionnelle. Le risque de mort subite, planant sur cette maladie, doit faire interdire les efforts physiques importants et discuter la mise en place d'un défibrillateur.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Elliott P. Mc Kenna W.J. — Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet,* 2004, *363*, 1881-1891.

[2] Liouville H. — Retrécissement cardiaque sous aortique. *Gaz Med., Paris,* 1869, *24,* 161.

[3] Maron B.J. — Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA,* 2002, *287*, 1308-1320.

[4] Desnos M. — Définition et classification des cardiomyopathies. In Cardiologie et maladies cardiovasculaires. (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Edit.), 2007.

[5] Maron B.J. Mc Kenna W.J., Danielson G.K. *et al.* — American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinique expert ; consensus document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur. Heart J.,* 2003, *24*, 1965-1991.

[6] Hagege A., Desnos M., Komajda M. *et al.* — Physiopathologie de la mécanique mitrale dans la myocardiopathie hypertrophique. *Arch. Mal. Cœur*, 1994, *87,* 1345-1352.

[7] Seidman J.C., Seidman C. — The genetic basis for cardiomyopathy : from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell.,* 2001, *104,* 557-567.

[8] Probst V., Langland J.M., Desnos M. *et al.* — Cardiomyopathie hypertrophique familiale. Etude française du déroulement des grossesses et des accouchements. *Arch. Mal. Cœur*, 2002, *95*, 81-86.

[9] Charron P., Dubourg O., Desnos M. *et al.* — Genotype-Phenotype correlation in familial hypertrophic cardiomyopathy : a comparison between mutation in the cardiac protein — C and the betamyosin heavy chain genes. *Eur Heart J.,* 1997, *19,* 129-145.

[10] Charron P., Dubourg O., Desnos M. *et al.* — Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin binding protein C gene. *Circulation,* 1998*, 97,* 2230-2236.

[11] Hagège A. Dubourg O., Desnos M. *et al.* — Familial hypertrophic cardiomyopathy — Cardiac ultrasonic abnormalities in genetically affected subjects without echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.,* 1998, *19,* 490-499.

[12] Nagueh S.F., Bachinski L.L., Meyer D. *et al.* — Tissue doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation,* 2001, *104*, 128-130.

[13] ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2011, *124*, 2761-2769.

[14] Mc Kenna W.J., Spirito P, Desnos M. *et al.* — Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy : proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart,* 1999, *7,* 130-132.

[15] Charron P., Dubourg O., Desnos M. *et al.* — Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation,* 1997, *9,* 214-219.

[16] Charron P., Dubourg O., Desnos M. *et al.* — Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. *Eur. Heart J.,* 1998, *19,* 1377-1382.

[17] Bourmayan C., Desnos M., Baragan J. *et al.* — Évolution d'une myocardiopathie hypertrophique vers une myocardiopathie dilatée. À propos de 4 cas. *Arch. Mal. Cœur*, 1990, *83*, 537-542.

[18] Force T., Bonow R.O., Houser S.R. *et al.* — Research priorities in hypertrophic cardiomyopathy. Report of a working group of the National Heart, Lung, and Blood Institut. *Circulation,* 2010, *122,* 1130-1133.

[19] Sherrid M., Delia E., Dwyer E. — Oral disopyramide therapy of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1988, *62*, 1085-1088.

[20] Firoozi S., Elliott P., Sharma S. *et al.* — Septal myotomy-myectomy and transcoronary septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Comparison of clinical, haemodynamic and exercise outcomes. *Eur Heart J.*, 2002, *23*, 1617.

[21] Alam M., Dokainish H., Lakkis N.M. — Hypertrophic obstructive cardiomyopathy-alcohol septal ablation vs. myectomy : a meta-analysis. *Eur. Heart J.,* 2009, *9*, 1080-1087.

[22] Nagueh S.F., Groves B.M., Schwartz L. *et al.* — Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A multicenter North American registry. *J. Am. Coll. Cardiol.,* 2011, *58,* 2322-2328.

[23] Jensen M.K., Almaas V.M., Jacobsson L. *et al.* — Long term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy : a Scandinavian multicenter study. *Cir. Cardiovasc. Interv.* 2011, *3*, 256-265.

[24] Durand E., Mousseaux E., Coste P. *et al.* — Non-surgical septal myocardial reduction by coil embolization for hypertrophic obstructive cardiomyopathy : early and 6 months follow-up. *Eur. Heart J.,* 2008, *3,* 348-355.

[25] Gadler F., Linde C., Daubert C. *et al.* — Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data from 1 year of follow-up. Pacing in cardiomyopathy. *Eur Heart J.*, 1999, *20*, 1044-1050.

[26] Maron B.J., Shen W.K., Link M.S. *et al.* — Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.*, 2000, *342,* 365-373.

[27] Maron M.S., Olivotto I., Betocchi S. *et al.* — Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N. Eng. J. Med,* 2003, *348,* 295-303.

[28] Hagège A., Desnos M. — New trends in treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Archives of Cardiovascular Disease,* 2009, *102,* 441-447.

DISCUSSION

M. Yves GROSGOGEAT

Il faut insister sur la fréquence de l'atteinte mitrale au cours de CMH, soit structurelle, soit acquise (?). Elle nécessite parfois un remplacement valvulaire. A côté des formes obstructives, il faut insister sur les formes hypertrophiques diffuses, voire apicales isolées qui répondent moins bien au traitement chirurgical et à l'alcoolisation. Qu'en est-il du passage des formes hypertrophiques en cardiomyopathie dilatée ?

Environ 5 % des patients dans les grandes séries évoluent vers un de tableau de « cardiomyopathie dilatée » et nous en avions précisé les caractères dans une série publiée en 1990 : il s'agit le plus souvent de patients ayant débuté leur maladie depuis très longtemps, souvent passés en fibrillation auriculaire, dont l'hypertrophie pariétale diminue, la cavité ventriculaire gauche se dilate et la fraction d'éjection s'abaisse. Le mécanisme physiopathologique sous-jacent est probablement une fibrose myocardique extensive, comme l'ont montré les études en Imagerie par Résonnance Magnétique avec réhaussement tardif au Gadolinium. Ces formes de passage doivent être alors traitées comme une insuffisance cardiaque systolique habituelle.

M. André VACHERON

Le gradient intraventriculaire gauche est-il un facteur prédictif de mort subite ? Quelle est la tolérance de la grossesse chez les femmes porteuses de cardiomyopathie hypertrophique et celle de l'accouchement ?

Dans la majorité des cas, la grossesse et l'accouchement sont bien tolérés avec parfois au 3e ou au 4e trimestre, une possible rétention hydrosodée qui répond bien à courte cure de diurétique. Dans certaines formes familiales « malignes », après un bilan cardiovasculaire, obstétrical, anesthésique et génétique complet, la grossesse doit être déconseillée. Il faut bien prévenir les patientes de la nécessité d'un bilan pré-conceptionnel qui permettra au mieux de préciser les risques et les modalités de la grossesse et de l'accouchement, tout ceci devant être réalisé dans un centre expert.

M. Iradj GANDJBAKHCH

Quelle est la place de l'opération de Cooley isolée ou associée à une myotomie dans le traitement du CMH ?

La chirurgie de remplacement valvulaire mitrale, isolée ou associée à une myotomie, est indiquée systématiquement en cas d'atteinte organique autonome de l'appareil mitral, en

particulier quand existe une insuffisance mitrale importante, soit par rupture de cordages soit liée à une endocardite infectieuse. Pour certains, elle est associée en cas de SAM important, à la myomectomie et peut alors parfois être discutée une plastie mitrale dont les modalités sont variées.

M. Jean-Paul BOUNHOURE

L'ablation septale qui est une pratique thérapeutique très utilisée au moins en France, n'est-elle pas en fin de compte une technique très discutable vu les risques arythmiques et les risques d'insuffisance cardiaque post-infarctus ?

Je pense, comme vous l'exprimez, que l'ablation septale par alcoolisation est une technique potentiellement dangereuse et qui doit être réservée aux seules indications bien précisées par les recommandations et la Haute Autorité de Santé. En effet, nous n'avons pas de recul à long terme sur cette technique qui consiste à créer un infarctus myocardique générateur, lui aussi, comme la cardiomyopathie hypertrophique, de possible arythmie ventriculaire grave et de dysfonction ventriculaire gauche.

M. Pierre JOUANNET

Quels conseils donnez-vous aux porteurs sains envisageant de devenir parents et souhaitant éviter de transmettre à l'enfant cette pathologie génétique ? Un diagnostic prénatal est-il envisageable ou un diagnostic pré-implantatoire ou préconisez-vous d'autres mesures et si oui lesquelles ?

La transmission autosomique dominante de la cardiomyopathie hypertrophique fait courir le risque théorique d'une transmission de la maladie à un enfant sur deux. Dans la majorité des cas, la cardiomyopathie hypertrophique n'est pas une affection invalidante et permet une vie quasi normale. Dans ces conditions, le diagnostic pré-natal n'apparaît ni médicalement justifié, ni légalement autorisé. Ce n'est que dans quelques formes « malignes » exceptionnelles qu'il a pu être réalisé.

M. Jacques ROUËSSÉ

En cas d'histoire familiale clinique très évocatrice d'une affection à transmission génétique comme la cardiomyopathie hypertrophique, un test génétique peut-il « innocenter » un sujet ?

La cardiomyopathie hypertrophique est une maladie génétique très hérérogène, où à côté des formes sarcomériques existent des phénocopies mimant la maladie. Si dans une famille atteinte le gêne causal et la mutation ont été mis en évidence, il est alors très simple par un test génétique « d'innocenter » un sujet chez qui le diagnostic avait été évoqué.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 1011-1015, séance du 15 mai 2012

RAPPORT 12-06

*Au nom d'un groupe de travail** au sein des Commissions X et XI (Procréation et développement — Nutrition et maladies gastro intestinales)*

Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D

MOTS-CLÉS : VITAMINE D, MALADIES OSTÉOMUSCULAIRES. RACHITISME. INFECTION. MALADIES DU REIN. DIABÈTE. TUMEURS. MALADIES AUTO-IMMUNES. MALADIES CARDIOVASCULAIRES.

Vitamin D : status, daily requirements and role in extra-osseous processes

KEY-WORDS (Index medicus) : VITAMIN D. MUSCULO SKELETAL DISEASES. RICKETS. INFECTION. KIDNEY DISEASES. DIABETES MELLITUS. NEOPOLASMS. AUTOIMMUNES DISEASES. CARDIOVASCULAR DISEASES.

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

Bernard SALLE *

RÉSUMÉ

La déficience en vitamine D en France dans tous les groupes d'âge est importante car elle synthétisée à partir des UVB au niveau du derme (d'où ensoleillement obligatoire) et que l'alimentation contient peu de vitamine D (uniquement les poissons gras). La vitamine D joue un rôle prépondérant dans le métabolisme phosphocalcique : absorption intestinale du calcium et fixation du calcium dans l'os. La carence en vitamine D entraîne un rachitisme chez l'enfant et l'adolescent et une ostéomalacie ou une ostéopénie chez l'adulte. La vitamine D aurait également

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

** *Composition du groupe* : A LAPILLONNE, Membres de l'Académie nationale de médecine : JF DUHAMEL (secrétaire), P. GODEAU, Ch.j. MENKÈS, JP BOUNHOURE, JM BOURRE, E. DELVIN (Montreal), B. SALLE (rapporteur), JP NICOLAS, Invités : A. LAPILLONNE (Paris), JC SOUBERBIELLE (Paris), F. TRON (Rouen), JP VIARD (Paris), D. FOUQUE (Lyon), M. ESPIE (Paris), C. PIERROT-DESEILLIGNY (Paris)

Tirés à part : Professeur Bernard SALLE, même adresse

d'autres effets : prévention dans le développement de certaines maladies infectieuses, de certaines maladies auto-immunes ou à composante auto-immnune (Sclérose en plaques, diabète de type 1, polyarthrite rhumatoïde et lupus) syndrome métabolique chez l'enfant et chez l'adulte, diabète de type 2 ; éventuel rôle dans la différentiation cellulaire en relation avec l'apparition de certains cancers. Le statut vitaminique D d'un individu est défini par la mesure de la 25(OH)D sérique, en accord avec l'ensemble de la communauté scientifique internationale. Le taux de 25OHD sérique doit être supérieur à 75 nmol/L (ou 30 ng/ml) pour admettre un statut vitaminique normal selon la majorité des auteurs. La mesure de la 25 OHD sérique nécessite un immuno-essai valable ou la spectrométrie de masse pour le diagnostic d'une déficience en vitamine D chez l'individu. Les apports quotidiens en vitamine D doivent être réévalués en France compte tenu de l'âge, de la saison et le déficit en vitamine D doit être corrigé uniquement par une supplémentation par voie orale.. Ces recommandations ne tiennent pas compte de la pathologie de l'individu *c'est-à-dire des maladies hépatiques, rénales, intestinales et osseuses.*

SUMMARY

Vitamin D deficiency is frequent in all age groups in France, as this nutrient is synthesized from UVB in the dermis (hence requiring sunlight) and the diet contains little vitamin D (fatty fish are the sole source). Vitamin D plays a role in bone and mineral metabolism, being required for intestinal calcium absorption and uptake by bone. Vitamin D deficiency causes rickets in children and adolescents, and osteopenia or osteomalacia in adults. Vitamin D also has other beneficial effects, preventing certain infectious diseases, autoimmune disorders, and diseases with an autoimmune component (multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis and lupus), as well as the metabolic syndrome in children and adults, type 2 diabetes, and certain cancers (through its role in cell differentiation). Vitamin D status is determined by measuring serum 25(OH)D. Most authors consider normal serum 25OHD concentrations to be above 75 nmol/L (30 ng/ml). Serum 25(OH)D measurement requires a valid immunoassay or mass spectrometry for the diagnosis of vitamin D deficiency. Daily intake of vitamin D should be reassessed France according to age and the season, and deficiency should be corrected by oral supplementation. These recommendations do not take underlying conditions such as hepatic, renal, intestinal and bone disorders into account.

Le but de ce rapport est multiple :

— Définir la déficience et la carence en vitamine D à partir du dosage de la 25 OHD sérique
— Définir la toxicité de la vitamine D en fonction des apports et du taux de la 25 OHD
— Démontrer les effets bénéfiques de la vitamine D non seulement sur le métabolisme phospho-calcique et la prévention des maladies osseuses (rachitisme et ostéomalacie) mais dans d'autres affections telles que les infections, les maladies auto-immunes, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les cancers par inhibition des cellules tumorales.

L'Académie nationale de médecine rappelle que

— la vitamine D joue un rôle prépondérant dans le métabolisme phosphocalcique : absorption intestinale du calcium et fixation du calcium dans l'os. La carence en vitamine D entraîne un rachitisme chez l'enfant et l'adolescent et une ostéomalacie ou une ostéopénie chez l'adulte.

— la vitamine D aurait également d'autres effets : prévention dans le développement de certaines maladies infectieuses, de certaines maladies auto-immunes ou à composante auto-immnune (SEP, diabète de type 1, polyarthrite rhumatoïde et lupus), du syndrome métabolique chez l'enfant et chez l'adulte, du diabète de type 2 ; elle pourrait peut être avoir un éventuel rôle dans la différentiation cellulaire en relation avec l'apparition de certains cancers. Pour évaluer les effets potentiellement bénéfiques de la vitamine D, il faut attendre les résultats d'études prospectives randomisées encore insuffisantes.

— le statut vitaminique D d'un individu est défini par la mesure de la 25(OH)D sérique, en accord avec l'ensemble de la communauté scientifique internationale.

— le taux de 25OHD sérique doit être supérieur à 75 nmol/L (ou 30 ng/ml) pour admettre un statut vitaminique normal et ne pas dépasser 200nmol/L, selon la majorité des auteurs.

RECOMMANDATIONS

L'Académie nationale de médecine recommande

— qu'il soit porté une plus grande attention au statut vitaminique D de la population en France.

— qu'une méthode de référence de dosage de la 25OHD soit développée en France afin de pouvoir harmoniser les résultats obtenus.

— que des études épidémiologiques soient entreprises en France afin de connaître l'état du statut vitaminique D dans la population française selon les régions, l'âge, le sexe et la saison, ce qui permettrait d'émettre des recommandations adaptées.

— qu'un dosage de la 25OHD sérique soit pratiqué plus fréquemment au cours des maladies osseuses, digestives, intestinales ou rénales où il est justifié et soit couplé selon les cas au dosage de l'hormone parathyroïdienne sérique.

— que les apports quotidiens en vitamine D soient réévalués compte tenu de l'âge et le sexe quelque soit la saison, selon le tableau ci-dessous.

— que le déficit en vitamine D soit corrigé uniquement par supplémentation par voie orale et ne conduise pas les sujets concernés à allonger leur exposition solaire ou recourir à des cabines de bronzage dont on connaît le rôle majeur dans la survenue des cancers cutanés.

Cet apport peut être constitué par des doses journalières (cf le tableau) ou par l'administration intermittente de doses cumulée mensuelles ou bimensuelles. Ces recommandations ne tiennent pas compte de la pathologie de l'individu c'est-à-dire des maladies hépatiques, rénales, intestinales et osseuses.

Il est également rappelé qu'un supplément en vitamine D en absence d'un apport calcique adéquat peut se révéler inefficace pour la minéralisation osseuse.

Tableau. — Apports quotidiens en vitamine D recommandés par l'Académie nationale de médecine

	Recommandations (UI)			
Groupes	**AJR**	**BME**	**AQR**	**NS**
Nourrissons				
0-6 mois	800-1000	800	800-1000	2000
6-12 mois	800-1000	800	800-1000	2000
Enfants				
1-3 ans	400	800	600-800	2500
4-8 ans	200	800	600-800	2500
Adolescents Garçons				
9-13 ans	200	800-1000	800-1000	4000
14-18 ans	200	800-1000	800-1000	4000
Adultes Hommes				
19-30 ans	200	600	800	4000
31-50 ans		600	800	4000
51-70 ans	200	1000-1500	1000-1500	4000
> 70 ans	400-600	>1500	> 1500	4000
Adolescents Filles				
9-13 ans	200	800-1000	800-1000	4000
14-18 ans	200	800-1000	800-1000	4000
Adultes Femmes				
19-30 ans	200	600	800	4000
31-50 ans	200	600	800	4000
51-70 ans	200	1000-1500	1000-1500	4000
> 70 ans	400-600	>1500	>1500	4000
Grossesse				
14-18 ans	400	800	800-1000	4000

19-30 ans	400	800	800-1000	4000
31-50 ans	400	800	800-1000	4000
Allaitement				
14-18 ans	400	800	800-1000	4000
19-30 ans	400	800	800-1000	4000
31-50 ans	400	800	800-1000	4000

Nota bene :

1 mcg = 40 UI.

AJC : Apports Journaliers conseillés proposés par l'APFAPS ; BME : besoins moyens estimés ; AQR : Apports Quotidiens Recommandés par l'Académie ; NS : Niveaux Supérieurs sans dangers.

*
* *

L'Académie saisie dans sa séance du mardi 29 mai 2012 a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité

Ce rapport, dans son intégralité, peut être consulté sur le site www.academie-medecine.fr

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 1017-1029, séance du 22 mai 2012

INFORMATION

Le centre franco-chinois de formation à la médecine d'urgence et de catastrophe (CFCFMUC). Un exemple de coopération entre la France et la Chine

Mots-clés : Médecine d'urgence. Formation médicale continue. Coopération nternationale. Chine

The sino-french emergency and disaster medicine training center

Key-words (Index medicus) : Emergency medicine. Education, medical, continuing. International cooperation. China

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

Jean-Louis POURRIAT *, Benjamin DAHAN **, Claude LAPANDRY ***

RÉSUMÉ

Durant les quatre années précédant les jeux olympiques (JO) de Pékin, une coopération inter-hospitalière entre Paris (Assistance Publique — Hôpitaux de Paris ; AP-HP) et Pékin (Bureau de la Santé), soutenue par un mécénat du groupe Total, a eu pour objectif l'amélioration des connaissances en médecine d'urgence de trente urgentistes chinois. Le succès de cette coopération incita à la rendre pérenne en créant en 2008 le Centre Franco-Chinois de Formation à la Médecine d'Urgence et de Catastrophe de Pékin. Ce Centre, dont la vocation première est de dispenser des formations de haut niveau aux médecins urgentistes de la capitale, se dota en 2010 d'un simulateur médical de haute fidélité de dernière génération dont la méthode pédagogique s'impose désormais comme un moyen efficace de formation des équipes médicales. Le but de cet article est de montrer les résultats positifs, diplomatiques et pédagogiques, de cette expérience.

* Urgences, Hôtel-Dieu, Place du Parvis Notre-Dame — 75004 Paris ;
e-mail : jean-louis.pourriat@htd.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Jean-Louis Pourriat, même adresse
Article reçu le 28 octobre 2011, accepté le 7 novembre 2011

SUMMARY

French (AP-HP) and Chinese (Beijing Health Office) hospitals, with support from the French company Total, collaborated in order to improve Chinese doctors' knowledge of emergency and disaster medicine prior to the Beijing Olympic Games. A Sino-French emergency and disaster medicine training center was subsequently opened in Beijing in 2008, with the aim of providing high-level continuous medical training for Chinese specialists in emergency medicine. Teaching in the management of critical situations was based on the use of a latest-generation simulator (Sim 3G ; Laerdal). This collaboration has had both pedagogical and diplomatic benefits.

INTRODUCTION

Le boom économique chinois, la forte croissance, le développement rapide d'une société de plus en plus urbaine, ont représenté ces dernières années un défi sans précédent pour les autorités sanitaires du pays le plus peuplé du monte. Le système de santé, largement financé par l'État au début de la République Populaire de Chine, avait permis, entre 1952 et 1982, des avancées considérables en terme de santé publique. L'adoption d'une économie de marché, à la fin des années 70, appliquée au domaine de la santé a été à l'origine, lors des deux décennies qui ont suivi, d'un développement très inégalitaire et aléatoire du système de santé [1]. En 2003, l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), qui toucha durement les structures hospitalières chinoises, mit en lumière les failles du système de santé en matière de gestion des urgences sanitaires et d'organisation des structures d'urgences hospitalières. Dès lors, les pouvoirs publics locaux prirent conscience de la nécessité de moderniser leur système de soins et de mettre à niveau les structures d'urgences pour faire face aux nouveaux risques sanitaires et répondre aux besoins des populations [2, 3]. La municipalité de Pékin, cinq ans avant les jeux olympiques (JO) de 2008, se tourna vers les autorités françaises pour obtenir de l'aide à la formation des personnels d'urgence et à l'organisation du système d'urgences de la ville [4]. Un partenariat entre le Bureau de la Santé de Pékin, l'Ambassade de France en Chine, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et le groupe Total fut mis en place en vue de former des médecins urgentistes chinois avant les JO. Le succès de cette coopération incita à la rendre pérenne en créant en 2008 le Centre Franco-Chinois de Formation de la Médecine d'Urgence et de Catastrophe (CFCF-MUC) de Pékin. Ce Centre, dont la vocation première est de dispenser des formations de haut niveau aux médecins urgentistes de la capitale, se dota en 2009 d'un simulateur médical de haute fidélité de dernière génération dont la méthode pédagogique s'impose désormais comme un moyen efficace de formation des équipes médicales [5]. Le but de cet article est de montrer les résultats positifs de cette expérience, tant sur le plan diplomatique que pédagogique.

Matériel — méthode

Contexte historique

Depuis le début des années 80, l'un d'entre nous * avait pu appréhender la réalité sanitaire chinoise au travers des missions d'évacuation sanitaire puis de cycles de conférences sur les thématiques de réanimation et de médecine d'urgence.

Par la suite, la participation aux Journées Médicales Françaises Itinérantes **, dans plusieurs provinces chinoises, avait enrichi cette expérience par le tissage de liens avec différents leaders, notamment les responsables du Bureau de la Santé de Pékin ***. Ces journées, organisées par l'Ambassade de France consistaient à faire intervenir des spécialistes français, de notoriété nationale et internationale, dans le cadre de conférences générales puis d'organiser des tables rondes réunissant une trentaine d'experts et décideurs de politiques de santé. Plus d'un millier de médecins chinois et de cadres du système sanitaire ont assisté à ces conférences. Ces médecins pour la plupart francophones et francophiles, avaient étudié dans les filières francophones des universités chinoises de médecine ou avaient effectué une formation en France.

C'est dans ce contexte qu'en 2003, les autorités de Pékin s'étaient tournées vers l'Ambassade de France pour solliciter un soutien technique à la formation de leurs personnels d'urgences en vue des JO de 2008. L'entreprise Total, qui avait déjà apporté une importante aide matérielle au gouvernement chinois lors de la crise de 2003, fut associée dès la genèse du projet de coopération. Ainsi, entre 2005 et 2008, Total finança pendant trois ans la formation, en France, de trente médecins urgentistes chinois (10/an). Puis, en 2008, des formations de grande ampleur, furent organisées par les enseignants français, à Pékin avant les JO. Celles-ci se déroulèrent sans problème majeur et la compétence médicale et organisationnelle du groupe des trente fut largement soulignée. Par la suite, on fit appel à leurs compétences pour secourir les blessés du tremblement de terre de Wenchuan, dans le Sichuan.

Le 3 décembre 2008, un accord de partenariat était signé à Pékin entre le Bureau de la Santé de Pékin, l'Ambassade de France en Chine et le groupe Total, pour la création du CFCFMUC. Ce centre est opérationnel depuis maintenant quatre ans et il va, dans un avenir proche, servir de base logistique à un master franco-chinois en médecine d'urgence et de catastrophe.

Objectifs

Les objectifs du Centre sont pédagogiques et diplomatiques.

---

* Jean-Louis Pourriat.

** Novembre 2008, avril 2009.

*** D'une manière simplifiée, on peut faire l'analogie entre le bureau de la santé de Pékin qui regroupe 18 hôpitaux universitaires, et son homologue l'APHP qui, quant à elle, regroupe 26 hôpitaux universitaires (aigus) de Paris et de sa périphérie.

Sur le plan pédagogique, les missions du CFCFMUC sont les suivantes : organisation de séminaires de haut niveau, promotion de la recherche clinique en médecine d'urgence, organisation de visites d'échange et de travail, mise en place d'un centre de formation par simulation, aide à la reconnaissance universitaire de la spécialité.

Sur le plan diplomatique, l'objectif commun principal des trois partenaires est d'améliorer les soins d'urgence à Pékin. Les objectifs secondaires étaient, pour le Bureau de la Santé de Pékin, initialement de faire face au défi des JO ; aujourd'hui, il s'agit d'améliorer la prise en charge des urgences hospitalières et préhospitalières (centre 120). Pour l'Ambassade de France en Chine, l'objectif est de favoriser un projet de coopération à même de mettre en valeur en Chine l'excellence française en matière de médecine d'urgence et de contribuer ainsi au rayonnement de la France en Chine. Pour Total, en exerçant sa responsabilité sociale d'entreprise, l'objectif est d'être accepté comme un acteur légitime en Chine en mettant en valeur, par l'intermédiaire d'un mécénat, un domaine français d'excellence ****.

Le CFCFMUC

Description

Le CFCFMUC est situé dans l'enceinte de l'hôpital universitaire d'Anzhen de Pékin. Il s'étend sur 600 m^2 avec plusieurs salles de formation, des bureaux, et surtout deux salles spécifiquement destinées à la formation par simulation.

Le simulateur est placé au centre, dans une pièce de la taille équivalente à une chambre de réanimation, équipée de tout l'équipement médical standard de médecine d'urgence. La salle de contrôle est une pièce adjacente équipée des dispositifs informatiques de commande du simulateur et des outils audio et vidéo. Une vitre sans tain permet d'observer les séances de simulation depuis cette salle. La salle de débriefing, dispose d'un écran sur lequel sont projetées en direct les séances de simulation, et qui permet de revisionner la séance lors des débriefings. Ces trois salles sont reliées entre elles par un dispositif audio et vidéo, ainsi que par WIFI.

Fonctionnement

Le CFCFMUC est géré conjointement par les chinois et les français. Un conseil d'administration est co-dirigé par le Directeur du Bureau de la Santé de Pékin et par l'Ambassadeur de France en Chine. Un comité scientifique, composé de membres chinois et français se réunit plusieurs fois par an pour définir le programme et les orientations pédagogiques. Un coordinateur médical français, médecin urgentiste basé en Chine, en collaboration avec le directeur chinois du bureau du Centre, veille

**** La présence en Chine de Total est d'une importance stratégique essentielle, ce pays représente à la fois une zone de production (ressources gazières notamment), un marché en pleine expansion, et le siège d'autres géants de l'industrie pétrochimique, comme CNOOC, Sinopec et Petro China.

à l'organisation pratique des formations et au bon fonctionnement quotidien du Centre. Ce poste est assuré par un interne du DESC de médecine d'urgence, en poste à Pékin pour une année de post-internat. A la date d'aujourd'hui, trois coordinateurs se sont déjà succédés *****.

Le simulateur

En janvier 2010, le SimMan 3G du CFCFMUC fut le premier à être livré en Chine Continentale. Dernier né de la gamme de simulateurs, il a été choisi pour ses qualités techniques (WIFI), sa relative simplicité d'utilisation, l'offre d'accompagnement et de suivi. Ses caractéristiques techniques en font un outil efficace pour s'entraîner dans des conditions proches du réel.

Résultats

Validation pédagogique

Séminaires de formation

Ils sont animés par des enseignants chinois et français selon un programme précis défini par le comité scientifique. Les enseignants chinois assurent l'enseignement des bases physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques de médecine d'urgence et de catastrophe sous forme de journées de formation initiale et de formation continue. Ces formations s'adressent principalement à des médecins exerçant dans des hôpitaux de niveau 2 (centres hospitaliers de taille intermédiaire) et niveau 3 (dispensaires de quartier). Elles ont lieu une dizaine de fois par an pendant une journée et réunissent environ 70 étudiants par séminaire. Les enseignants français assurent un enseignement de spécialité sous forme de séminaires plus techniques, d'une durée d'une semaine, au rythme de six à sept séminaires annuels. Quatorze enseignants français, professeurs de médecine d'urgence et praticiens hospitaliers ont animé ces séminaires en 2010. Ces séminaires s'adressent à des médecins hospitaliers de haut niveau et référents. Ainsi, en 2010, des thèmes tels que la lecture avancée de l'électrocardiogramme, l'échographie en médecine d'urgence, le traumatisé grave, les maladies émergentes, la place de l'éthique en urgence ont été traités par les enseignants français. En 2010, ces séminaires ont réuni en moyenne 40 médecins par session, divisés en deux groupes de 20 étudiants pour plus d'interactivité. Ces praticiens étaient issus de 30 hôpitaux différents. Les CHU pékinois étaient représentés pour la plupart, quelques étudiants avaient fait le déplacement de Shanghai pour la formation à l'échographie, plusieurs médecins du CHU de Yantai avaient suivis l'ensemble des séminaires. Plusieurs médecins issus des deux organismes de soins pré-hospitaliers, le centre 120 (dépendant de la municipalité) et le 999 (dépen-

***** Maxime Maignan, Benjamin Dahan, Quentin Silve.

dant de la Croix Rouge) avaient également assisté à ces formations et les responsables de la régulation de ces deux Centres avaient suivi le séminaire de médecine de catastrophe. La municipalité de Pékin et les autorités françaises ont la volonté d'ouvrir ces formations aux hôpitaux des régions limitrophes de Pékin, des médecins issus d'hôpitaux de Mongolie intérieure ont été invités à suivre ces formations en 2011. Lors de ces séminaires, l'accent est mis sur l'interactivité, les échanges et l'organisation d'ateliers pratiques en petits groupes. D'un point de vue technique, les séminaires sont traduits du français vers le chinois par une interprète professionnelle spécialement formée au langage médical, les présentations de diapositives sont traduites en chinois. Chaque séminaire fait l'objet d'une évaluation.

Promotion de la recherche clinique en médecine d'urgence

Elle fait l'objet d'un séminaire spécifique qui porte sur la construction d'un projet de recherche et l'écriture d'un article scientifique en médecine d'urgence.

Un séminaire est également consacré à la présentation des différentes méthodes pédagogiques applicables à la médecine d'urgence au cours duquel, par exemple, la courbe d'apprentissage en échographie abdominale (FAST écho) est analysée [6].

Organisation de visites d'échange et de travail

Le CFCFMUC participe à l'organisation de nombreuses visites de travail d'officiels et de médecins chinois en France. Il aide les médecins chinois désireux de se former en France à trouver des terrains de stage. En 2009, le Centre a été co-organisateur du forum franco-chinois de médecine de catastrophe durant lequel des équipes de secours chinoises et françaises ont pu échanger et présenter leur retour d'expérience.

Simulation comme méthode pédagogique

L'acquisition en 2010 d'un simulateur de dernière génération correspond aux objectifs d'excellence scientifique et pédagogique que le Centre s'est fixé. Il s'agit de l'un des aspects essentiels de cette coopération qui, outre la garantie de la pérennité du Centre, assure un enseignement moderne par simulation qui se concrétise par la formation de formateurs chinois.

Sélection des formateurs

La réussite et la pérennité du laboratoire de simulation médicale au sein du Centre passe avant tout par la formation d'un groupe de formateurs chinois en simulation. Les séances d'entrainement à la médecine d'urgence sur le simulateur ont vocation à être animées par des formateurs chinois. Douze médecins ont constitué la première promotion de formateurs en avril 2010. Un second groupe de dix médecins a été formé en novembre 2010. Plus de la moitié des médecins formés étaient issus du programme d'échange franco-chinois et avaient séjourné une année en France. Les

autres, sélectionnés par le Bureau de la Santé de Pékin, exerçaient en médecine d'urgence préhospitalière, à l'accueil des urgences ou en soins intensifs.

Le soutien du Bureau de la Santé de Pékin ainsi que l'adhésion des chefs de service d'où étaient issus les formateurs ont été essentiels dans la réussite du projet.

La formation se fait en quatre étapes :

Le premier groupe bénéficia d'une formation de deux jours à l'Université de Macao portant sur le fonctionnement technique du SimMan 3G ainsi que sur la maîtrise des logiciels de contrôle du simulateur et d'écriture de scénarios. Cette formation permit de familiariser les futurs formateurs avec le SimMan 3G et de découvrir les capacités techniques de celui-ci.

La deuxième étape a porté sur la pédagogie sous forme d'un séminaire intensif d'une semaine animé par deux d'entre nous ******. Pour une meilleure interactivité, les médecins sélectionnés sont francophones grâce à un apprentissage préalable du français à l'Alliance Française. Les points suivants sont traités : intérêt de la simulation en médecine d'urgence, organisation d'un centre de simulation, organisation d'une session de simulation, conduite d'un débriefing, recherche en simulation, écriture et mise en place de scénarios. Le séminaire se termine par une journée de mise en pratique sur le simulateur. Ce séminaire est soumis à une évaluation.

La troisième étape est constituée par une auto-formation. Pendant trois mois, des séances hebdomadaires communes d'écriture de scénarios et de passages sur simulateur avec débriefing sont organisées au sein du Centre.

La quatrième étape correspond à la mise en pratique : les formateurs chinois peuvent commencer à animer des séances d'entraînement par simulation.

Évaluation de la formation

À l'issue du séminaire de pédagogie, les médecins chinois répondent à un questionnaire de satisfaction. L'organisation, les qualités pédagogiques et l'interactivité des formations sont largement appréciées ; cependant, initialement certains ont regretté le manque de pratique et la densité trop importante des cours. C'est ce qui a conduit, pour les promotions ultérieures, à poursuivre selon un rythme hebdomadaire l'apprentissage du simulateur. Ces séances ont été poursuivies jusqu'à ce que l'ensemble des formateurs se déclare prêt à encadrer les médecins suivants.

À partir de la fin de l'année 2010, des séances de simulation animées par les formateurs chinois ont été régulièrement organisées au sein du Centre de formation. Ces formateurs issus de différents hôpitaux universitaires de Pékin ont aussi pu exercer leur expertise dans leurs propres centres universitaires, de nombreux CHU s'étant récemment dotés de simulateurs. Ainsi, à la fois laboratoire de simulation et

****** Drs François Lecomte et G Der Sahakian, PH Urgences Hôtel Dieu-Cochin, enseignants au DU de formation des formateurs à l'formation de la médecine sur simulateur, Paris Descartes.

école de formation pédagogique à la simulation le CFCFMUC est devenu le lieu de référence en terme de simulation médicale dans la région de Pékin.

Reconnaissance de la spécialité de médecine d'urgence

Le CFCFMUC a largement contribué à la création d'une spécialité universitaire de médecine d'urgence, à la fois par la présentation des réalisations étrangères, mais aussi par la démonstration qu'un enseignement spécifique sur les urgences médicales et chirurgicales permet d'envisager, en termes de santé publique, des conséquences positives sur la morbidité et la mortalité, notamment en traumatologie routière [7, 8] et en pathologie coronarienne [9].

Au-delà de la création de la spécialité, une coopération entre la « Medical Capitale University » et l'Université Paris Descartes est en cours de constitution avec pour but, dans un premier temps, de créer un master de médecine d'urgence et à terme de promouvoir la création d'une filière francophone d'enseignement de la médecine à Pekin.

Validation diplomatique

Le CFCFMUC, projet phare de la coopération sanitaire française en Chine, a reçu la visite depuis sa création de nombreuses personnalités : Madame Annie Podeur, responsable de la DGOS en 2009, Madame Roselyne Bachelot, Ministre de la Santé en 2010, Madame Nora Berra, Secrétaire d'Etat à la Santé en 2011. Monsieur Chen Zhu, Ministre chinois de la Santé a manifesté régulièrement son soutien à cette expérience.

DISCUSSION

Le résultat essentiel de cette coopération franco-chinoise est d'avoir atteint un double objectif grâce à la création pérenne d'un centre franco-chinois de formation : — valorisation du modèle français de médecine d'urgence, — développement de la simulation comme méthode pédagogique.

Le modèle français de médecine d'urgence

Concernant la prise en charge préhospitalière, le modèle français, largement adopté en Europe, est différent du modèle anglo-saxon, qui repose sur l'envoi auprès du patient de secouristes « paramedics » dont la mission est de convoyer dans les plus brefs délais le patient dans le service des urgences du secteur (« scoop and run ») avec éventuel transfert secondaire vers un autre établissement en cas de besoin. Le modèle français (« stay and play ») repose sur trois éléments essentiels : — une régulation téléphonique de l'appel, effectuée par un médecin urgentiste, qui selon la gravité, délivre une réponse graduée : conseil téléphonique, envoi d'une ambulance

ordinaire (non médicalisée) ou d'un médecin généraliste ou d'une ambulance de réanimation. — L'établissement d'un prédiagnostic sur site avec la prise en charge médicale immédiate des éventuelles défaillances vitales, — le transfert vers le service hospitalier le plus adapté, sans nécessité de transfert secondaire. Certaines provinces chinoises ont choisi de s'inspirer du modèle anglo-saxon ; d'autres, comme Pékin, ont préféré le modèle français. La nature des pathologies prises en charge dans les services d'urgences à partir des années 2000 tend à se rapprocher de celles rencontrées dans les services occidentaux. Le vieillissement de la population, les modifications alimentaires (enrichissement de l'apport calorique et lipidique) ont favorisé l'accroissement des maladies cardio-vasculaires. La part de traumatisme de la route dans la municipalité de Pékin, reste elle aussi très importante.

Après maintenant quatre années de coopération, les résultats ne sont que partiellement positifs en raison d'un contexte socioculturel : — l'appel au « 120 » (équivalent du 15 en France et dépendant de la municipalité) ou au 999 (numéro privé dépendant de la Croix Rouge chinoise) est devenu la règle pour la population, mais encore trop d'appels sont régulés par les permanenciers qui envoient de façon quasi systématique une équipe médicale et qui orientent le patient sur les urgences du secteur quelle que soit sa pathologie. Cette orientation sur les urgences du secteur est largement favorisée par la forte concurrence entre les établissements. La mauvaise couverture maladie de la majorité de la population limite aussi considérablement l'efficacité de la régulation pré-hospitalière, il est par exemple impensable d'envoyer un patient en urgence en salle de cathétérisme cardiaque sans avoir au préalable vérifié sa solvabilité auprès de sa famille. Il en résulte souvent un long passage par le service d'urgences du secteur. La destination dépend aussi du cout financier des soins à l'arrivée à l'hôpital. Dans un CHU de niveau 3 la consultation aux urgences pour un motif médical est facturée avec le bilan biologique et la radiographie pulmonaire environ 1000 RMB (120 euros) généralement à la charge de la famille du patient. A titre indicatif le salaire minimum est d'environ 1200 RMB par mois et la pension d'un ouvrier retraité 2300 RMB. — La qualité de la médicalisation sur place est variable car les médecins préhospitaliers sont en général moins bien formés, moins rémunérés et ils exercent exclusivement en extrahospitalier. Dans le passé, outre leur défaut de reconnaissance, ils ne disposaient pas d'une réelle autonomie en terme de décision médicale et, bien que l'équipement des ambulances le permettait, rares étaient ceux qui osaient initier une ventilation mécanique ou débuter un quelconque traitement. Grâce à l'année passée en France durant laquelle plusieurs d'entre eux ont été affectés dans les SAMU et les SMUR de l'APHP, grâce au CFCFMUC où des séminaires de haut niveau leurs ont été ouverts, grâce à la promotion d'une spécialité de médecine d'urgence, les comportements se sont modifiés permettant ainsi dans plusieurs quartiers de Pékin de médicaliser des interventions notamment en traumatologie urbaine...

Concernant la prise en charge hospitalière, plusieurs secteurs ont bénéficié du partenariat franco-chinois. Ainsi, jusqu'à une période récente, les urgences n'étaient pas des structures autonomes, les médecins affectés aux urgences étaient le plus souvent

détachés d'autres services et l'absence de spécialité de médecine d'urgence, évoquaient une situation qui ressemblait fort à celle que nous connaissions en France au début des années 80. Une autre caractéristique, universelle celle-ci, était l'encombrement majeur des structures, en lien avec l'augmentation régulière du nombre de passages et des difficultés à hospitaliser les patients en raison du manque de lits d'aval [10]. Cet encombrement prend un relief particulier en Chine pour plusieurs raisons : — Les hôpitaux chinois sont classés en trois niveaux : le niveau trois correspond à nos CHU français ; ce sont des hôpitaux universitaires de grande taille bénéficiant de moyens importants. Les hôpitaux de niveau deux sont intermédiaires avec ceux du niveau un, proches d'un dispensaire de quartier. Compte tenu de la liberté de circulation, les patients ont plutôt tendance à venir consulter dans les services d'urgences des hôpitaux de niveau trois, malgré le coût plus élevé des soins (en règle générale totalement à leur charge), et le risque majeur d'attente prolongée, — les consultations et les urgences ont le même le même guichet d'entrée et les soins se déroulent sur le même lieu, — la perfusion, habitude culturelle en Asie, offre ce spectacle étonnant où plusieurs dizaines de fauteuils, sont tous occupés par des patients qui reçoivent pour leur plus grand bien une perfusion de glucosé ou de sérum physiologique.

À l'évidence, cette réalité socioculturelle n'a pu être réglée à Pekin comme elle ne l'est nulle part ailleurs dans le monde [11]. Cependant, le travail coopératif avec les collègues chinois a fait progresser la réflexion (et l'action) dans plusieurs domaines : — grâce à la volonté affirmée du Ministère chinois de la Santé, relayée par le Bureau de la Santé, la restructuration des services d'urgence s'est accélérée, avec des médecins formés à l'urgence et spécifiquement affectés dans ces services ; — le triage des patients à l'arrivée, par une infirmière d'accueil et d'orientation, spécifiquement dédiée à la tâche d'établir des priorités de passage en fonction de la gravité, a fluidifié la chaîne de soins ; — la création de la spécialité de médecine d'urgence, avec des échanges réguliers entre Paris et Pékin a largement contribué à l'amélioration de la qualité des soins et l'enseignement de la médecine de catastrophe a permis de donner une cohérence entre le préhospitalier (au contact de la catastrophe) et l'hospitalier (accueil programmé des blessés dans le cadre du plan blanc).

Les modifications d'organisation des services d'urgences de nombreux CHU sont le reflet le plus apparent des résultats du programme de coopération franco-chinois en médecine d'urgence. La généralisation de l'IAO, du triage des patients, de la salle de soins d'urgences vitales sont observables dans de nombreux CHU. La jeune génération de médecins chinois formés en France entre 2004 et 2008 occupe aujourd'hui des postes à responsabilité dans leurs services et influe directement sur l'organisation de ceux-ci. Le chef de service des urgences de l'hôpital Meitan, le chef de service du département international de l'hôpital sino-japonais, le chef des soins intensifs de l'Hôpital Friendship, le chef de la régulation du 120, le directeur adjoint des urgences de l'hôpital Beida... ont tous passés un an en France dans le cadre du programme d'échange. Aujourd'hui ces services répondent en terme d'organisation à des normes occidentales. La vocation du Centre est aujourd'hui de favoriser ces

échanges à long terme dans le cadre d'une coopération de haut niveau interuniversitaire.

La simulation comme méthode pédagogique

La pratique de la simulation en médecine répond à une problématique pédagogique essentielle, celle de former les médecins sans faire courir de risques aux patients. Elle permet également de former au travail en équipe, de faire face à des situations de crise, de former à des pathologies graves ou rares.

Bien que la dissection des cadavres dans les écoles de chirurgie fut une première approche de la simulation, c'est la gestion des situations de crise, empruntée au monde de l'aviation, qui, appliquée à l'anesthésie, a marqué le début de cette technique pédagogique dans le domaine de la médecine [12, 13].

La simulation englobe toute technologie ou processus recréant un contexte et un environnement proche du réel permettant à l'apprenant de se former de façon sécurisée. Elle permet ainsi de se confronter aussi bien à des pathologies fréquentes qu'à des pathologies d'urgence vitale rarement rencontrées.

La simulation médicale s'inscrit dans un projet précis, et dans le respect d'un « cercle d'apprentissage », elle doit répondre à des objectifs prédéfinis et peut être adaptée au niveau des apprenants [14]. Le « cercle d'apprentissage », qui intègre la simulation dans le processus de formation, commence avec l'acquisition de connaissances théoriques ; il se poursuit avec la maitrise des gestes techniques puis par l'apprentissage des algorithmes de prise en charge, enfin par la mise en place des stratégies de travail en équipe qui peut alors avoir lieu sur un simulateur de haute fidélité. La dernière étape est la mise en application des connaissances sur le patient, dans des conditions de sécurité rendues optimales par les étapes précédentes.

Aujourd'hui, la simulation médicale s'étend à de nombreux domaines, médecine d'urgence, chirurgie, obstétrique, pédiatrie, psychiatrie... En médecine d'urgence, elle représente un outil pédagogique de choix, tout à fait adapté aux situations et pathologies rencontrées. Les avancées techniques permettent d'améliorer le réalisme des simulateurs humains (larmes, cyanose, modification des pupilles, convulsions, ampliation thoracique, pouls...) et d'adapter leur usage aux conditions particulières du préhospitalier.

L'enseignement de la médecine en Chine suit en règle générale une approche centrée sur l'enseignant, avec une transmission passive des savoirs de l'enseignant vers les apprenants à l'occasion de cours magistraux généralement très fréquentés. Ce paradigme de formation est renforcé par la culture confucianiste très présente, qui inscrit le respect et la soumission de l'étudiant vis à vis de son professeur comme des vertus importantes [15]. Dès lors, l'application dans ce contexte des principes pédagogiques de la simulation médicale, centrés à la fois sur l'apprentissage (l'acquisition de compétences) et sur l'apprenant (réponse aux besoins de l'apprenant), représente une petite révolution pour les étudiants chinois. Tout particulièrement

lors du débriefing de la séance de simulation, l'enseignant tient plus alors un rôle de facilitateur que de directeur de l'apprentissage [16]. Le travail d'apprentissage est partagé entre les apprenants et l'enseignant. Ajouté à cela, la notion primordiale dans la culture chinoise de « face », où la perte de « face » représente une des plus graves atteintes à la dignité humaine et l'on mesure alors tout le défi de l'implantation de l'entraînement par simulation. Comment dans ce contexte affronter le débriefing, le travail sur vidéo, le regard de ses pairs ? Il nous a fallu expliquer que la simulation ne sert pas à juger l'apprenant, mais à lui permettre de s'exercer en toute sécurité. Le débriefing n'est pas une séance de mise en accusation, mais une séance d'auto- analyse et de retours partagés entre les membres d'une équipe.

CONCLUSION

Le CFCFMUC de Pékin est un exemple de diplomatie sanitaire française en Chine et illustre les possibilités qu'un partenariat public — privé peut accomplir en terme de coopération internationale. Cependant, dans le cas présent, si certes nos résultats sont largement positifs, la modestie doit rester de mise en soulignant plusieurs points : — les échanges ont été bilatéraux et les collègues chinois nous ont largement sensibilisés à des domaines frontières à l'urgence comme la gestion des grands nombres, la place essentielle de la médecine d'urgence dans la future réforme du système de santé et comme observatoire de santé publique ; — Il s'agit d'une réalisation parmi d'autres en médecine d'urgence. Nonobstant le nombre important de collaborations, toutes spécialités confondues, on peut ainsi citer en médecine d'urgence, le diplôme interuniversitaire de médecine d'urgence entre l'université Paris Diderot et l'université de Wuhan (Pr B. Riou), ainsi que la coopération de longue date entre l'université Paris Descartes et la province de Shanghai (Pr. P. Carli), qui a permis notamment d'organiser le 12 mai 2010 un séminaire franco-chinois sur la médecine d'urgence au pavillon français de l'exposition universelle de Shanghai. Ces partenariats sont révélateurs, d'une part des demandes importantes des autorités chinoises d'aide à l'organisation de leurs structures d'urgence et, d'autre part, de la vitalité de la médecine d'urgence française et de la vocation du modèle français à s'exporter. A terme, avec les progrès considérables de la médecine et de la recherche en Chine, ces coopérations s'éloigneront d'un modèle d'échange « nord-sud » pour évoluer vers des coopérations horizontales de haut niveau, notamment dans le cadre d'échanges interuniversitaires.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Zhu N., Ling Z., Lane J.M., Hu S. — Factors associated with the decline of the Cooperative Medical System and barefoot doctors in rural China. *Bulletin of the World Health Organization*. 1989, *67,* 431-441.

[2] Blumenthal D., Hsiao W. — Privatization and Its Discontents — The Evolving Chinese Health Care System. *N. Engl. J. Med.*, 2005, *353,* 1165-1170.

[3] Hu G., Rao K., Zhaoquan S., Zhenqiu S. — An investigation into local government plans for public health emergencies in China. *Health Policy Plan.*, 2007, *22,* 375-380.

[4] Li X., Huang J., Zhang H. — An analysis of hospital preparedness capacity for public health emergency in four regions of China: Beijing, Shandong, Guangxi and Hainan. *BMC Public Health*. 2008, *8*, 319-20.

[5] McFetrich A. — A structured literature review on the use of high fidelity patient simulators for teaching in emergency medicine. *Emerg. Med. J.*, 2006, *23,* 509-511.

[6] Dahan B., Petrovic T., Xue X., Xue Jun S., Lapostolle F. — Echographie abdominale par l'urgentiste. Courbe d'apprentissage. *Rev. SAMU*, 2011, *33,* 94.

[7] Roudsari B.S., Nathens A.B., Cameron P., Civil I. *et al.* — International comparison of prehospital trauma care systems. Injury. 2007, *38,* 993-1000.

[8] Adnet F., Lapostolle F., Ricard-Hibon A., Carli P., Goldstein P. — Intubating trauma patients before reaching hospital —- revisited. *Crit. Care*, 2001, *5*, 290-1.

[9] Stenestrand U., Lindbäck J., Wallentin L. — RIKS-HIA Registry. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2006, *296*, 1749-56.

[10] Moskop J.C., Sklar D.P., Geiderman J.M., Schears R.M., Bookman K.J. — Emergency department crowding, part 1-concept, causes, and moral consequences. *Ann. Emerg. Med.,* 2009, *53*, 605-11.

[11] Kierzek G., Claessens Y.E., Brun-Ney D., Pourriat J.L. — Real time monitoring of crowding in emergency departments. *Ann. Emerg. Med.,* 2008, *51*, 212-3.

[12] Reznek M., Smith-Coggins R., Howard S., Kiran K., Krummel T. — Emergency Medicine Crisis Resource Management (EMCRM): Pilot Study of a Simulation-based Crisis Management Course for Emergency Medicine. *Acad. Emerg. Med.*, 2003, *10*, 386-389.

[13] Gordon J.A., Vozenilek J.A. — The Science of Simulation in Healthcare: Defining and Developing Clinical Expertise. *Acad. Emerg. Med.*, 2008, *15*, 971-977.

[14] Bond W.F., Lammers R.L., Spillane L. — The Use of Simulation in Emergency Medicine: A Research Agenda. *Acad. Emerg. Med.*, 2007, *14*, 353-363.

[15] Shao J.F., Shen H.Y., Shi X.Y. — Current state of emergency medicine education in China. *Emerg. Med. J.*, 2009, *26*, 573-575.

[16] Fanning R.M., Gaba D.M. — The Role of debriefing in Simulation-Based Learning. *Society for Simulation in Healthcare*. 2007, *2,* 115-124.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 1031-1035, séance du 29 mai 2012

COMMUNIQUÉ

*Au nom d'un groupe de travail ** (au sein de la Commission II)*

La prescription des médicaments chez la personne âgée

MOTS-CLÉS : BON USAGE DU MÉDICAMENT, PRESCRIPTION MÉDICAMENTEUSE, SUJET ÂGÉ, RECOMMANDATIONS

Drug prescription to elderly patients

KEY-WORDS (Index medicus) : DRUG PRESCIRPTION IN ELDERLY, DRUG GOOD USE, RECOMMANDTIONS

P. QUENEAU, G. BOUVENOT, JL. MONTASTRUC ET D. BONTOUX déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt avec le contenu de ce rapport ; J. DOUCET déclare avoir des liens d'intérêt avec les laboratoires NOVO-NORDISK et MERCK SERONO (suivi d'une cohorte de patients diabétiques âgés,) les laboratoires BMS et ASTRA ZENECA ainsi que les laboratoires BECTON-DICKINSON (rédaction de documents pédagogiques). JP. TILLEMENT déclare être membre de l'institut Servier et bénéficier de Contrats de recherche avec l'Institut de recherches Internationales Servier (IRIS). Y Juillet déclare avoir été jusqu'en septembre 2011 conseiller du LEEM, être actuellement conseiller auprès d'une société de relations publiques organisant des réunions internationales où sont présents des membres d'entreprises du médicament (Industrie Santé). Sa fille est employée par une entreprise de produits dentaires.

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

Gilles BOUVENOT *

---

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine ;
e-mail : gilles.bouvenot@ap-hm.fr

** Membres de la Commission II : Daniel BONTOUX — Jean-Paul BOUNHOURE — Gilles BOUVENOT (Secrétaire) — Catherine BUFFET — Patrick COUVREUR — Pierre DELAVEAU — Élisabeth ÉLÉFANT — Régis GONTHIER — Jean-Pierre GOULLÉ — Jean-Louis IMBS — Patrice JAILLON — Pierre JOLY — Yves JUILLET — Michel LHERMITTE — Charles-Joël MENKÈS — Jean-Louis MONTASTRUC — Patrick NETTER — Patrice QUENEAU — Jean SASSARD — Jean-Paul TILLEMENT (Président) — Richard TRÈVES — Claude VIGNERON, Jean DOUCET : Invité permanent. Personnalités auditionnées : Régis GONTHIER, Jean-Pierre MICHEL

Tirés à part : Professeur Gilles BOUVENOT, même adresse

Les prescriptions de médicaments à la personne âgée ont été une préoccupation constante de l'Académie nationale de médecine. Ses principaux rapports et communications dans le domaine sont rappelés en annexe.

Sous le terme de « personnes âgées » sont concernés les sujets de 75 ans et plus, mais aussi ceux de plus de 65 ans en cas de polypathologie, ce qui correspond en France à un effectif populationnel compris entre 11 millions (sujets de plus de 65 ans) et 5 800 000 personnes (sujets de plus de 75 ans) selon les données INSEE au 1er janvier 2011.

Ce groupe, qui constitue une partie importante et croissante de la population occidentale représente dans les faits, selon les données de la médecine et des sciences humaines, un ensemble très hétérogène de personnes tandis que, par ailleurs, les visions de la société et des individus eux-mêmes sur le vieillissement et sur les maladies ne cessent d'évoluer. La prise en charge médicamenteuse des personnes âgées a donc un important retentissement économique lié non seulement aux prescriptions elles-mêmes, mais aussi aux conséquences de la iatropathologie. Si l'âge en tant que tel ne contre-indique généralement pas un traitement médicamenteux, il en modifie en revanche très souvent les objectifs et les modalités. En effet, la prise en charge thérapeutique des malades âgés doit tenir le plus grand compte, d'une part des fréquentes situations de polypathologie (le plus souvent chroniques) nécessitant généralement la prescription concomitante de plusieurs traitements médicamenteux, mais d'autre part aussi (chez ces patients vulnérables) d'une exposition majorée des patients aux effets indésirables des médicaments. Les personnes âgées ont en effet une sensibilité accrue aux accidents médicamenteux qui sont plus fréquents dans cette population, sachant toutefois que près d'un accident médicamenteux sur deux est évitable. On devra veiller, de ce point de vue, à tenir le plus grand compte des principaux paramètres pharmacocinétiques (en particulier leur variation avec l'âge et la fonction rénale) des médicaments que l'on envisage de prescrire : voies d'élimination et demi-vie plasmatique, degré de fixation à l'albumine plasmatique, existence ou non de métabolites actifs et principales interactions. Dans le même ordre d'idées, les mesures de surveillance du traitement doivent être renforcées pour les médicaments à marge thérapeutique étroite et pour les médicaments mis récemment sur le marché.

De plus, la surconsommation médicamenteuse, favorisée notamment par la confusion dans les esprits entre les manifestations du vieillissement normal et celles de certains états pathologiques, participe à l'augmentation de la iatropathologie : il existe, en effet, une relation entre le nombre de médicaments consommés et la survenue d'un effet indésirable médicamenteux.

Il faut noter que près des trois quarts des médicaments prescrits aux personnes âgées sont représentés par les médicaments à visée cardio-vasculaire, les psychotropes et les antalgiques. Et les antalgiques sont, avec les produits

diététiques, les vitamines et les laxatifs, les principaux médicaments consommés en dehors de toute prescription médicale, ce qui n'est pas sans possible conséquence délétère. Le concept de « prescription médicamenteuse inappropriée » trouve donc désormais sa place aux côtés des concepts classiques de « médicaments contre-indiqués » ou de « médicaments déconseillés ». D'autre part, les nouveaux médicaments sont encore insuffisamment évalués chez les personnes âgées lors des essais cliniques dont les résultats sont donc, en général, difficilement extrapolables aux malades rencontrés en pratique gériatrique quotidienne. Enfin, les personnes âgées davantage que les adultes jeunes, du fait de la polypathologie et de la polymédication, sont soumises au risque d'une rupture de la continuité des traitements lors d'une admission en établissements de soins, en particulier dans le cadre de l'urgence. C'est pourquoi la mise en œuvre d'une « conciliation » des traitements médicamenteux est nécessaire dans ce contexte. Pour la sécurité des patients âgés, nul ne doit ignorer l'existence des traitements en cours ni les motifs de leur prescription au moment de l'hospitalisation nul et ne doit ignorer les traitements instaurés avant l'épisode hospitalier, au moment de rédiger l'ordonnance de sortie.

C'est pourquoi, considérant

— que l'âge ne contre-indique généralement pas un traitement médicamenteux mais impose d'en adapter les objectifs et les modalités, car il faut prendre en compte d'une part les situations de polypathologie qui nécessitent la prescription de plusieurs médicaments et d'autre part le risque accru de iatrogénèse. Dans ce contexte, le concept de prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée trouve sa place à côté de ceux de médicaments contre-indiqués ou de médicaments déconseillés ;
— que, du fait de la polymédication, les personnes âgées sont exposées au risque d'une rupture dans la continuité de leur traitement, en particulier à l'occasion d'une hospitalisation ;
— et que les médicaments les plus récents ont souvent été insuffisamment évalués chez les personnes âgées avant leur mise sur le marché.

L'Académie nationale de médecine recommande aux pouvoirs publics et aux institutions concernées

— que les référentiels de bon usage des médicaments chez la personne âgée soient enseignés à tous les étudiants au plus tard lors des troisièmes cycles de Médecine et de Pharmacie, quelle que soit leur future spécialité d'exercice, ainsi qu'aux étudiants infirmiers ;
— que la spécificité de la prescription médicamenteuse chez la personne âgée donne lieu à des démarches d'amélioration des pratiques professionnelles dans le cadre du Développement Professionnel Continu de toutes les professions de santé ;

— qu'une liste de médicaments potentiellement inadaptés aux personnes âgées soit établie, validée et régulièrement actualisée ;
— que le champ des recommandations de bonnes pratiques de prescription chez la personne âgée soit étendu et que les recommandations disponibles soient régulièrement mises à jour et accessibles aux médecins et aux pharmaciens ;
— que l'aide informatique à la prescription prenne en considération la situation spécifique de la personne âgée, en particulier dans le cadre des logiciels d'aide à la prescription ;
— que les essais thérapeutiques médicamenteux visant à l'octroi d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) incluent, autant que possible, un effectif significatif de personnes âgées et que les études de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie réalisées en vie réelle après l'obtention de l'AMM comportent des personnes de classes d'âge représentatives de la population des personnes âgées ;
— que les notices des médicaments soient rédigées de manière plus claire, plus concrète mais aussi plus informative, en tout cas mieux adaptées aux différentes situations des personnes âgés ;
— que soit encouragée la mise au point de formes galéniques adaptées aux besoins de certaines personnes âgées ;
— que la réglementation régissant la prescription des génériques impose que la substitution soit plus claire et non ambigüe, aussi bien du fait de l'aspect et de la présentation des produits, que des interventions des prescripteurs et des dispensateurs.

L'Académie nationale de médecine fait, par ailleurs, les recommandations suivantes aux différents prescripteurs

— Avant de rédiger toute ordonnance, outre la nécessaire connaissance des propriétés pharmacocinétiques des médicaments que l'on envisage de prescrire, s'informer de manière exhaustive :
— des différentes pathologies présentes et de leurs gravités relatives pour hiérarchiser leur prise en charge et dépister des facteurs supplémentaires de risque iatrogène ;
— de l'état somatique (poids, nutrition, fonction rénale...) pour adapter les posologies ;
— de l'état cognitif et de l'environnement familial et social pour favoriser une observance optimale des traitements ;
— de la liste complète de tous les médicaments réellement consommés, y compris en automédication ;
— lors de la rédaction de l'ordonnance, prendre toutes les mesures en faveur du bon usage du médicament, en particulier : limiter les prescriptions aux

médicaments indispensables ; choisir les molécules présentant le meilleur rapport bénéfice/ risque ; les prescrire pour la seule durée de temps appropriée et programmer une surveillance précise des effets du traitement ; mais aussi commenter les prescriptions de façon concrète et détaillée, de façon à éviter le plus possible les erreurs de posologie.

— avant toute reconduction d'ordonnance, réévaluer préalablement l'utilité de chaque médicament et éventuellement déprescrire ceux qui seraient sans bénéfice réel pour le patient ;

— en matière d'objectifs thérapeutiques à court et moyen termes, (à savoir améliorer la morbidité la mortalité et la qualité de vie), tenir compte des attentes du malade ; partager ces objectifs avec le pharmacien (en s'aidant du dossier pharmaceutique) ainsi que l'ensemble des soignants et aidants familiaux ; si les objectifs attendus n'ont pas été atteints, s'interroger sur l'observance, laquelle peut à elle seule expliquer une inefficacité thérapeutique ;

— en cas de constatation d'un ou de nouveaux symptômes, évoquer systématiquement un effet indésirable médicamenteux, au moins autant que la survenue d'une affection intercurrente : avoir le « réflexe iatrogène » ;

— enfin, pour une plus grande sécurité de la prescription, veiller à la mise en œuvre effective d'une communication et d'un partage d'information sur les médicaments lors des points dits de transition, c'est-à-dire à l'admission en établissement de soins, lors des transferts entre services hospitaliers ou lors de la sortie vers le domicile ou vers un autre mode de prise en charge.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 29 mai 2012, a adopté le texte de ce communiqué moins trois abstentions.

Ce communiqué dans son intégralité peut être consulté sur le site www.academie-medecine.fr

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nos 4-5, 1037-1040

PRÉSENTATION D'OUVRAGES

Séance du mardi 24 avril 2012

Picard J.D. — *Un rebelle aux arrêts de rigueur*. Paris, Éditions Kalimage, 2010.

Jean-Daniel Picard m'a demandé de présenter son dernier ouvrage « *Un rebelle aux arrêts de rigueur* ».

À travers de nombreuses anecdotes rapportés de façon très humoristique Jean-Daniel Picard souligne avec beaucoup de verve un de ses traits de caractère : il est rebelle. Il n'y a nulle autosatisfaction dans ses propos pour des qualités dont on peut cependant le créditer tant au plan professionnel qu'artistique.

Ce confrère original, exigeant, au franc-parler ne cache habituellement aucun de ses traits de caractère. Mais là il s'agit exclusivement de son attitude volontiers « rebelle ». (Selon la définition donnée par un Général de ses relations qui ne peut qu'être compétent pour apprécier les rebellions d'autrui). D'ailleurs Jean-Daniel Picard l'avoue « il est incapable de rester impassible devant une situation qui le choque ». Et les anecdotes s'enchaînent dans ce petit ouvrage pour donner avec humour mais sans complaisance pour lui-même, quelques exemples de ses rebellions.

Lycéen il est puni pour son habileté à commerçer pour un négoce à vrai dire bien véniel.

Externe, il provoque une grève. Interne, il contre une manipulatrice parfaitement insupportable, qui cependant plaidera pour la levée de sa punition.

Tout au long de sa carrière différents services hospitaliers seront témoins de son comportement sans concession : Rothschild, Gustave Roussy, le Kremlin-Bicêtre, Foch, Hartmann et j'en passe.

L'Armée ne sera pas épargnée.

L'Académie non plus d'ailleurs, mais les comportements avec certains perpétuels furent sans conséquence, puisque on ne licencie pas plus un Académicien qu'il ne démissionne. Seule la déception plus que la rancœur peut en subsister.

Son credo : « L'autorité n'a de valeur que si elle est respectable » (c'est aussi là la certitude de s'exposer à quelques désagréments...d'autant que la rigueur morale rend exigeant !).

Mais ce sont les circonstances qu'ils n'acceptent pas plus que la provocation qui le rendent rebelle. Car il a connu également des situations dans lesquelles il n'a pas eu à s'opposer. Il les a vécu comme des grands moments de bonheur et d'apaisement. Par exemple dans le cadre du Collège Français de Pathologie Vasculaire qu'il a présidé. L'Académie de chirurgie l'a également accueilli avec bonheur d'autant qu'un Président de cette Académie lui a dit qu'il était le meilleur des radiologistes parmi les chirurgiens et le meilleur des chirurgiens parmi les radiologistes. Sans diminuer ses mérites et tout en reconnaissant que ces deux disciplines ont bien évoluée il est vrai que jusqu'il y a peu le nombre des radiologistes chez les chirurgiens était aussi faible que l'inverse.

Pour conclure la présentation de cet ouvrage plein d'humour où on retrouve bien Jean-Daniel, je lui emprunterai ces quelques lignes « la vie n'est pas un long fleuve tranquille car elle est souvent irrégulière, marquée de tourbillons, d'arrêts, d'insouciance, de contestations. Les arrêts, les punitions sont parfois indispensables, mais ils doivent être réfléchis et non pas dépendre d'une autorité abusive. »

Finalement notre consœur Aline Marcelli qui post-face son ouvrage résume parfaitement l'attitude de Jean-Daniel Picard qu'elle considère plus responsable que rebelle: « À cette attitude de responsabilité, il y a cependant une condition : celle d'avoir, comme lui, la volonté de ne pas subir ».

Pierre Joly

Gouazé A. — *Vivre avec les leçons du passé. Un plan d'action au service d'une grande cause*. Éditions La Simarre, Joué lès Tours, 2012, 151 p.

Le récent ouvrage d'André Gouazé illustre parfaitement ce propos de Jean d'Ormesson : *« le présent sans le passé est aveugle... le présent sans l'avenir est stérile ».* Le livre est divisé en deux parties égales.

La première, c'est le passé. André Gouazé ne nous conte pas par le menu l'histoire de la Grèce et de la Rome antiques qui a bercé notre adolescence, mais il souligne quelques jalons majeurs que nous ont légué ces civilisations.

Homère est le point de départ du récit. L'Iliade est le poème de la guerre et du courage, sans doute aussi celui de l'amitié. L'Odyssée est le poème de l'aventure, de l'audace, de l'intelligence, mais aussi, de la fidélité.

L'auteur parcourt l'histoire de Rome

— les premiers rois, Romulus organisant « l'enlèvement des Sabines » pour assurer la postérité des Romains, mais période au cours de laquelle se développa une véritable haine de la monarchie
— les débuts de la république, avec l'élection des premiers consuls, la relative ascension de la plèbe à laquelle fut concédée l'élection des tribuns

— les conquêtes, de l'Italie, de Carthage, de la Méditerranée orientale, de l'Occident et notamment de la Gaule
— les guerres civiles, liées aux ambitions des généraux victorieux, Marius, Sylla, Pompée, César, Auguste
— le haut empire enfin, Tibère, Néron, les Flaviens, les Antonins et les Sévères, cependant qu'à l'anarchie romaine grandissante se substitue peu à peu les espoirs, vivement combattus, du judéo-christianisme.

Tout au long de ce récit, l'accent est mis sur les *« lumières »* qui sont à la source de notre humanisme, comme sur les *« ombres » :* une conception très élitiste de la démocratie, l'exclusion des femmes de toute vie publique, l'esclavage, fruit des conquêtes et un comportement souvent d'une indicible cruauté.
Il y a aussi des anecdotes. Je ne savais pas qu'Achille pouvait être un grand sentimental comme lorsqu'il pleurait en rendant à Priam la dépouille de son fils. On ne m'avait pas enseigné au collège qu'Alexandre le Grand était un homosexuel notoire. Je croyais qu'il avait été victime du paludisme ; comme semblent le suggérer ses contemporains, il aurait plutôt, à trente-trois ans, sombré dans l'alcoolisme.

La seconde partie, c'est l'avenir ; l'objectif, c'est la santé de l'homme et de la société. Il passe d'abord par la formation des médecins.

Un plan d'action a été conçu dès 1981 avec la création de la CIDMEF, la Conférence des Doyens des Facultés de Médecine d'Expression Française. *La Francophonie*, écrit André Gouazé, *n'est pas un combat d'arrière garde. La Francophonie est un combat que nous voulons tourné vers l'avenir.* Ce plan d'action a couvert les facultés d'Afrique subsaharienne, du Maghreb, d'Haïti et du Liban, auxquels se sont joints le Vietnam et, plus récemment, la Roumanie. La CIDMEF n'est pas un simple réseau institutionnel comme celui qu'a tissé notre Compagnie. Elle n'a cessé de mener des actions concrètes, toutes à l'initiative de son président fondateur.

Il nous les rappelle :

— la CIDMEF, particulièrement en Afrique, a considérablement enrichi 55 bibliothèques
— elle a organisé de multiples séminaires pédagogiques.
— elle a crée le CAMES, concours d'agrégation jugé sur de vraies épreuves, avec leçon et malade, en assurant la préparation des candidats, si possible dans leur Pays, sinon en France
— elle a mis en place un système d'évaluation rigoureux, auquel ont d'ailleurs adhéré plusieurs facultés françaises
— elle a développé une recherche originale, adaptée aux potentialités de pays qui n'étaient pas dans la mouvance habituelle, qui n'exclut pas la coopération nord-sud, mais qui permet sur place l'épanouissement de jeunes équipes ; Bamako en est un bel exemple.
— Et bien d'autres actions encore...

Chemin faisant, André Gouazé, anatomiste et neurochirurgien, revient sur un aveu souvent formulé : il a horreur des élections. Je vous rappelle qu'élu doyen pour la première fois en 1972, il a été réélu huit fois.

Les dernières pages du livre reflètent cette longue expérience et ont une tonalité plus « paternaliste ». Elles représentent une leçon d'humanisme que nos étudiants, et quelquefois aussi leurs maîtres, feraient bien de méditer : l'amour et l'écoute du patient ; l'expression de la vérité qui lui est due, dans la mesure où elle peut être reçue ; l'humilité et le doute permanent qui prévient les erreurs de jugement ; l'enthousiasme et la passion qui étayent la légitimité.

Choiseul, interrogé sur les raisons de sa popularité, disait un jour à Louis XV : *« Sire, la recette est bien simple, il suffit de beaucoup aimer les autres ».*

Lorsque je vous avais présenté le précédent ouvrage d'André Gouazé, « *Les gros cailloux et le vase de la vie* » je vous avais dit : ce livre n'est pas un testament. S'agissant du dernier, je serai plus nuancé. En le lisant, les futurs médecins s'imprégneront de l'éthique d'un métier passionnant, et les médecins chevronnés se réjouiront de constater qu'après des décennies d'exercice on peut, comme l'auteur, conserver la même passion.

Paul Malvy

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 1041-1042, séance du 4 avril 2012

VIE DE L'ACADÉMIE

Hommage à Pierre Tiollais

Raymond ARDAILLOU *

En ouverture de cette réunion consacrée aux vaccins, nos deux académies ont décidé de rendre hommage à Pierre Tiollais qui est l'exemple même du médecin chercheur dont les recherches en laboratoire ont abouti à sauver la vie de millions de personnes par la mise au point d'un vaccin efficace contre l'hépatite B.

Né en 1934 à Rennes et restant très attaché à sa Bretagne natale, il termina ses études de médecine à Paris, réussit le concours de l'internat des hôpitaux de Paris en 1961 et choisit la biochimie, discipline en pleine expansion avec la naissance de la biologie moléculaire. Il passa six ans à l'Hôpital St Louis à l'Institut des maladies du sang qu'avait créé Jean Bernard, puis rejoignit l'Institut Pasteur en 1973 où il travaille toujours.

Son principal succès pour lequel il est mondialement connu est d'avoir cloné, puis séquencé le génome du virus de l'hépatite B et, enfin, obtenu les antigènes viraux ouvrant ainsi la voie à la production à grande échelle de vaccins utilisés à travers le monde et qui ont permis de faire reculer notablement la prévalence de l'hépatite B.

L'hépatite B constitue un problème de santé publique d'importance mondiale, la maladie pouvant conduire à la cirrhose et au cancer du foie. Aussi était-il essentiel d'avoir à sa disposition un vaccin efficace. C'est ce qu'a réussi Pierre Tiollais. Son œuvre est un parfait exemple de « médecine translationnelle », c'est-à-dire transférant des résultats de laboratoire vers une application clinique. Il a abouti à la production du vaccin après plusieurs étapes. La première a été de cloner en 1978 le génome du virus dans E. coli et de déterminer en 1979 sa séquence nucléotidique complète en collaboration avec Francis Galibert. Comme le virus ne se propage pas spontanément en culture cellulaire, Pierre Tiollais et son groupe ont choisi d'exprimer le génome dans des cellules ovariennes de hamster chinois dites CHO transfectées avec l'ADN viral cloné. Après intégration de l'ADN viral contenant les gènes des antigènes S et pre-S, les cultures cellulaires ont synthétisé des particules de 22 nm non infectieuses. Ces particules identiques aux enveloppes virales vides présentes dans le sérum des porteurs chroniques sont fortement immunogènes. Elles ont été la

* Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine.

base à partir de laquelle le premier vaccin recombinant humain au monde a été obtenu et produit par plusieurs firmes pharmaceutiques. Le brevet déposé en 1980 par Pierre Tiollais a été la source, pour l'Institut Pasteur, de redevances importantes. Depuis le lancement du vaccin, près de 550 millions de personne l'ont reçu. Son efficacité a été largement prouvée. Nous en donnerons comme exemple la diminution de 10 à 2 % des porteurs chroniques chez les enfants en Chine. Pierre Tiollais a également prouvé le rôle du virus dans le développement du cancer du foie. En effet, il a montré la présence de séquences du virus de l'hépatite B intégrées dans le génome des hépatocytes de l'hépatocarcinome humain et, dans le modèle expérimental de la marmotte, l'intégration de séquences virales à proximité des oncogènes c-myc et N-myc. Ces observations chez la Marmotte et chez l'Homme démontrent que le virus agit comme mutagène d'insertion en activant l'expression de l'oncogène adjacent.

Pierre Tiollais a accumulé les distinctions. Il est de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie des sciences, de la Chinese Academy of Engineering, Docteur honoris causa de l'université d'Uppsala, professeur honoraire de l'Institut de biochimie de Shanghai, membre de la Chinese Academy of Sciences et membre de l'EMBO (« European molecular biology organization »).

Ce bref aperçu de la carrière de Pierre Tiollais justifie amplement l'hommage qui lui est rendu aujourd'hui. A titre plus personnel, je voudrais ajouter que depuis que j'ai appris à le connaître j'apprécie sa gentillesse et sa disponibilité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 1043-1056, séance du 4 avril 2012

ACTES
DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance commune
Académie des sciences
Académie nationale de médecine
mardi 4 avril 2012

« Consciences et perturbations de la conscience : Approche expérimentale »

Organisateurs
Jean-Pierre Olié, *Membre de l'Académie nationale de médecine*
Yves Agid, *Membre de l'Académie des sciences*
Modérateurs
Henri Lôo, *Membre de l'Académie nationale de médecine,*
Professeur Hôpital Sainte Anne
Michel Le Moal, *Membre de l'Académie des sciences, Université de Bordeaux 2*

ORDRE DU JOUR

Les consciences
Introduction par Henri Lôo

Motivation consciente, motivation inconsciente
Mathias Pessiglione**,** Inserm U610, Hôpital Pitié, Salpetrière, Paris

Impact de l'émotion sur la conscience de soi
Jean-Marie Danion**,** Inserm U666, CHU Strasbourg

Incertitude et émergence du délire
Raphael Gaillard**,** CH Sainte Anne, Université Paris Descartes

De l'inconscient fictif à la fiction consciente
Lionel Naccache**,** Inserm/CEA, Saclay, Hôpital Pitié, Salpétrière, Paris

Conclusion par M. Michel Le Moal

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 1043-1056, séance du 4 avril 2012

Séance du mardi 24 avril 2012

Présidence de M. André-Laurent PARODI, *président*

Éloge

de M. Hubert BOUISSOU (1920-2011) par Jean-Paul BOUNHOURE

Vote

Sur l'attribution du titre de *Membre honoris causa* au Professeur Jules Hoffmann (Prix Nobel de médecine 2011), Bernard Charpentier rapporteur.

Séance dédiée aux urgences primaires
Organisée par Francis Wattel

Présentation par Francis WATTEL, Françis DUBOIS

Présentation du rapport

Prise en charge pré-hospitalière des urgences vitales de l'adulte en pratique civile par Francis WATTEL et François DUBOIS, (au nom d'un groupe de travail, Commission IX).

Communications

Mise en condition de survie des blessés en opération extérieure : procédure et expérience à partir du terrain afghan par Bruno PALMIER (Anesthésie — Réanimation d'urgences, Hôpital d'Instruction des Armées, Sainte-Anne — Toulon).

Urgences primaires : prise en charge des urgences vasculaires cérébrales ischémiques par Didier LEYS et Patrick GOLDSTEIN (Pathologie neurovasculaire, Hôpital Roger Salengro-CHRU Lille, SAMU 59).

Au-delà du cœur, une sensibilisation nécessaire du public aux urgences vitales par Pierre Carli (SAMU de Paris — Hôpital Necker).

Présentation d'ouvrages

Un rebelle aux arrêts de rigueur par Jean-Daniel Picard. Éditions Kalimage, 2010. Présentation faite par Pierre Joly.

Vivre avec les leçons du passé. Un plan d'action au service d'une grande cause par André Gouazé. Éditions La Simarre, Joué-les-Tours, 2012. Présentation faite par Paul Malvy.

ACTES

DISTINCTIONS

Ordre national de la Légion d'honneur

— M. Alain Larcan est élevé à la dignité de grand'croix.
— M. Gabriel Richet est élevé à la dignité de grand officier.
— M. Jacques Marescaux est promu au grade d'officier.
— M. François Dubois est nommé au grade de chevalier.

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes :

— une place de membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, à la suite de l'accession à l'éméritat du Professeur François LEGENT ;
— une place de membre correspondant dans la 4e division, section des sciences vétérinaires, à la suite de l'honorariat du Professeur Roland MASSE.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le Dr Michel Legmann, Président du Conseil national de l'Ordre des médecins, remercie pour l'envoi du rapport intitulé « Médicaments et adaptation néonatale : l'héritage médicamenteux », adopté par l'Académie.

M. Marc Dupont, Adjoint à la Directrice des Affaires juridiques de l'AP-HP, sollicite le patronage de l'Académie pour le colloque sur le thème de « La mort à l'hôpital », organisé le 24 octobre 2012 à l'Hôpital Européen Georges Pompidou.

Le patronage est accordé.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Franklin Simon, Directeur de la Campagne « Enfance et Premiers Secours », sollicite le haut patronage de l'Académie pour la sortie du DVD « Je rentre à la maison avec bébé ».

Le patronage est accordé.

M. Michel Aubier (Paris) renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Jacques Marescaux (Strasbourg) renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Mme Marie-Germaine Bousser (Paris), membre correspondant dans la 1ère division, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

M. Bernard Nordlinger (Paris), membre correspondant dans la 2e division, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

M. Jean-Louis Arne (Toulouse), membre correspondant dans la 2e division, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

M. Yves de Prost (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Fabien Koskas (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Mme Laurence Zitvogel (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 3e division, section des sciences biologiques.

M. Yann Meunier (Californie) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 4e division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologie.

CRÉATION D'UN GROUPE DE TRAVAIL

Le Pr Iradj Gandjbakhch demande la création d'un groupe de travail, rattaché à la Commission 9, dont l'objectif est l'étude des soins ophtalmologiques en France incluant les urgences ophtalmologiques.

Ce groupe serait présidé par JL. Arne et comprendrait : MM. H. Hamard, JR. Le Gall, F. Legent, G. Nicolas, JL. Dufier.

La création de ce groupe a été votée à l'unanimité.

VOTE

Proposition d'attribution du titre de Membre *honoris causa* au Professeur Jules Hoffmann (Prix Nobel de médecine 2011), conformément à l'article 51 du règlement.

Cette proposition est adoptée par 73 voix pour, 1 voix contre et 1 abstention.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 1043-1056, séance du 15 mai 2012

Séance thématique du mardi 15 mai 2012

Présidence de M. André-Laurent PARODI, *président*

Comité secret

Comptes 2011 par Jean-Jacques HAUW

Vote

Éméritat de M. Denys PELLERIN, Membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Vote du rapport

Prise en charge pré-hospitalière des urgences vitales de l'adulte en pratique civile par Francis WATTEL et François DUBOIS, (au nom d'un groupe de travail, Commission IX).

Élections

Dans la 4e division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologie

— **d'un membre titulaire (résidant)** en remplacement de M. Étienne FOURNIER, nommé membre émérite.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : M. François BRICAIRE ex aequo (par ordre alphabétique) MM. François RODHAIN et Alfred SPIRA

— **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Jan KOSTRZEWSKI, décédé.
Candidature : M. Ibrahima DIAGNE (Saint Louis — Sénégal).

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 1043-1056, séance du 15 mai 2012

Séance thématique : Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : l'évolution des concepts

Organisateur
Professeur Daniel Jaeck *(Académie nationale de médecine)*

Introduction par Daniel Jaeck

Communications

Histologie et biologie moléculaire des GIST par Jean-François Emile (Anatomie-pathologie, Hôpital Ambroise-Paré — 92000 Boulogne).

Tumeurs stromales gastro-intestinales : caractéristiques cliniques et diagnostic par Bruno Landi (Hépato-gastroentérologie et cancérologie digestive, Hôpital Européen Georges Pompidou — Paris).

Actualisation des indications chirurgicales des tumeurs stromales gastro-intestinales par Sylvie Bonvalot et Charles Honoré (Chirurgie, Institut Gustave Roussy — 94805 Villejuif).

Le traitement médical des GIST : du palliatif au curatif par Axel Le Cesne et Jean-Yves Blay (Oncologie, Institut Gustave Roussy — 94805 Villejuif, et Centre Léon Bérard — Lyon).

Conclusion : synthèse et perspectives par Axel Le Cesne.

ACTES

NÉCROLOGIE

Le Président annonce

Le décès survenu à Paris le 27 avril 2012 du Professeur Pierre Banzet, membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Professeur Banzet est décédé le 27 avril 2012. Il était né le 18 juillet 1929.

Après des études de médecine à Paris, Pierre Banzet devient chirurgien des Hôpitaux de Paris en 1971 et chirurgien Chef de Service de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique à l'hôpital Saint-Louis en 1980.

Au nombre de ses travaux, on retiendra plus spécialement la microchirurgie et son utilisation en chirurgie plastique, les transferts libres cutanés, musculocutanés, ostéomusculaires et viscéraux, les mélanomes malins et la reconstruction du sein.

Le chirugien a débordé largement les aspects techniques de son art, pour l'étendre aux considérations d'ordre moral, éthique et légales, notamment à propos du transsexualisme.

Pierre Banzet a été Vice-Doyen de la Faculté Lariboisière-Saint-Louis et membre du Directoire français de chirurgie plastique.

Il a été élu membre correspondant de notre Compagnie en 1954 puis membre titulaire le 31 mars 1998.

Il était également membre titulaire de l'Académie de Chirurgie.

Il était Chevalier de la Légion d'honneur.

Les obsèques de Pierre Banzet ont eu lieu le mercredi 2 mai. L'Académie y était représentée par son Secrétaire perpétuel.

Le décès survenu à Amance (Meurthe-et-Moselle) le 10 mai 2012 du Professeur Alain Larcan, membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Le Professeur Larcan est décédé le 10 mai 2012. Il était né le 25 février 1931 dans une famille d'universitaires, d'industriels et de militaires lorrains.

Après des études universitaires et un Doctorat en médecine à la faculté de Nancy (1957), il effectue une brillante carrière universitaire, qui le conduit à être nommé Professeur Titulaire de la Chaire de Pathologie Générale et réanimation du CHU de Nancy en 1969.

Il a exercé les responsabilités de Chef de Service d'urgence et de réanimation du Centre hospitalier universitaire de Nancy (1970), de Conseiller national de la protection civile (1962), de Directeur et Fondateur du service SOS de Nancy (1962), et de Directeur de Samu, Région Lorraine.

En marge de ses responsabilités médicales, le Professeur Larcan était membre de la Société de biologie et de la Société médicale des hôpitaux de Paris, Président d'honneur de la Société française de médecine de catastrophe, Président de la Conférence nationale des Académies des sciences, des lettres et des arts, Président du Conseil scientifique de la Fondation Charles de Gaulle (1988) et auditeur à l'Institut des hautes études de la défense nationale.

L'œuvre scientifique du Professeur Larcan reflète la qualité de son engagement professionnel, autant que l'étendue de son érudition. Une majorité de ses publications et ouvrages portent sur la réanimation et la médecine d'urgence et de catas-

trophe ; mais il convient de rappeler ses travaux d'ordre historique dans les domaines de l'histoire de la médecine, de l'histoire militaire et, plus spécialement, ceux qu'il a consacrés au Général de Gaulle.

Il a été Conseiller Régional de Lorraine de 1998 à 2004.

Le Professeur Larcan, a été élu membre correspondant de notre Compagnie en 1978, et Membre titulaire en 1986. Il a été Président en 1994.

Il était Docteur en philosophie de l'Université de Nancy diplôme obtenu avec la mention très bien et les félicitations du jury.

Le Professeur Larcan était médecin général, officier de l'Ordre national du mérite. Il venait de recevoir les insignes de Grand Croix de la Légion d'honneur des mains de Gérard Longuet, Ministre de la Défense.

DISTINCTION

Ordre national du Mérite

Mmes Denise-Anne Moneret-Vautrin et Anne Dejean-Assemat sont promues au grade d'officier.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le Ministre de l'Éducation nationale, de la jeunesse et de la vie associative, remercie, par lettre du 27 avril 2012 sous la signature de son chef de cabinet, pour l'envoi du rapport sur les médicaments et l'adaptation néonatale, adopté par l'Académie.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Franklin Simon, Directeur de la Campagne « Enfance et Premiers Secours », remercie l'Académie d'avoir bien voulu accorder son patronage pour la sortie du DVD « Je rentre à la maison avec bébé ».

M. José Delcorral, Cabinet d'Expertises comptables et financières Verneuil, informe que l'Association en Qualité en Parasitologie et Biologie (QUAPAB) présidée par notre confrère Jean-Claude Petithory, dont le siège se trouvait au Centre Hospitalier de Gonesse, a cessé son activité. Dans le cadre de la dissolution de cette association, le dernier Conseil d'administration a décidé de faire un don de 1.001,88 euros à l'Académie. Le chèque est joint à son courrier.

Mme Brigitte Dréno (Nantes) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nos 4-5, 1043-1056, séance du 15 mai 2012

ÉMÉRITAT

M. Denys PELLERIN, Membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

— **l'élection d'un membre titulaire (résidant) dans la 4e division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologie,** en remplacement de M. Étienne FOURNIER, nommé membre émérite.

La section présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. François BRICAIRE
Ex aequo (par ordre alphabétique)
— MM. François RODHAIN et Alfred SPIRA

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

	nombre de votants :	86
	suffrages exprimés :	86
	majorité (absolue) :	44
ont obtenu :	M. François BRICAIRE	54
	M. François RODHAIN	24
	M. Alfred SPIRA	7
	Bulletin blanc marqué d'une croix	1
	Bulletin nul	0
		86

M. François BRICAIRE, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 4e division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologie.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **l'élection d'un membre correspondant étranger dans la 4e division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologie**, en remplacement de M. Jan KOSTRZEWSLO, décédé.

M. Ibrahima DIAGNE (Saint-Louis — Sénégal) est élu.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 1043-1056, séance du 22 mai 2012

Séance du mardi 22 mai 2012

Présidence de M. André-Laurent PARODI, *président*

à l'École nationale vétérinaire d'Alfort (ENVA) Amphithéâtre d'honneur

7, avenue du Général de Gaulle — 94704 Maisons-Alfort

Présentation du rapport

Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D, par Bernard SALLE, au nom d'un groupe de travail.

Conférence invitée

Inégalités de santé, inégalités de soins dans les territoires français par Emmanuel VIGNERON (Professeur de Géographie et d'Aménagement, Université Montpellier III).

Communications

Diabète et précarité enquête en Languedoc par Claude JAFFIOL (Membre de l'Académie nationale de médecine), Annick FONTBONNE, Denyse VANNEREAU, Jean-Paul OLIVE et Serge PASERON.

Néphropathies chroniques et dialyse en Chine par Nan CHEN (Vice-présidente de la société chinoise de néphrologie, Hôpital Ruijin, Université Jiao Ton — Shanghai (Chine).

Information

Le Centre franco-chinois de formation en médecine d'urgence et de catastrophe (CFCFMUC). Un exemple de coopération entre la France et la Chine par Jean-Louis POURRIAT (Urgences Hôtel-Dieu — Cochin, Paris), Benjamin DAHAN et Claude LAPANDRY.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n°s 4-5, 1043-1056, séance du 29 mai 2012

Séance du mardi 29 mai 2012

Présidence de M. André-Laurent PARODI, *président*

Éloge

De M. Pierre JUILLET par Claude GIUDICELLI

Communication

Réflexions sur 2 000 transplantations cardiaques. Expérience de la Pitié par Alain PAVIE (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, Institut de cardiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière — Paris), Alain PAVIE, Eleodoro BARREDA, Shaida VARNOUS, Akhtar RAMA, Philippe LÉGER, Jean-Pierre LEVASSEUR, Élisabeth VAISSIER, Maojgan LAALI, Salima OULDAMMAR, Christian CABROL, Pascal LEPRINCE, Iradj GANDJBAKHCH.

Élections

Dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales

— **d'un membre titulaire (résidant)** en remplacement de M. Charles-Joël MENKÈS, nommé membre émérite

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Pierre RONCO, Michel AUBIER, Jean-François ALLILAIRE

— **d'un membre correspondant (résidant)** en remplacement de M. Louis GUIZE, décédé.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : M. Loïc GUILLEVIN, Mme Martine BAGOT

Communication

Cardiomyopathie hypertrophique : aspects actuels et nouveautés, par Michel DESNOS (Cardiologie 1, Hôpital Européen Georges Pompidou — Paris).

Vote

Éméritat de M. Jacques-Louis BINET, Membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Éméritat de M. Cyr VOISIN, Membre titulaire dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres.

Éméritat de M. Michel MALAFOSSE, Membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Vote du rapport

Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D, par Bernard SALLE, au nom d'un groupe de travail.

Présentation et vote du communiqué

La prescription des médicaments chez la personne âgée, par Gilles BOUVENOT, au nom d'un groupe de travail.

Présentation des rapports

La lutte contre le dopage : Un enjeu de santé publique, par Patrice QUENEAU et Michel RIEU, au nom d'un groupe de travail.

Les nuisances sonores de voisinage dans l'habitat — analyse et maîtrise, par François LEGENT, au nom d'un groupe de travail.

ACTES

ÉMÉRITAT

M. Jacques-Louis BINET, membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

M. Cyr VOISIN, membre titulaire dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

M. Michel MALAFOSSE, membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

— **l'élection d'un membre titulaire (résidant) dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales,** en remplacement de M. Charles-Joël MENKÈS, nommé membre émérite.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. Pierre RONCO
— M. Michel AUBIER
— M. Jean-François ALLILAIRE

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

	nombre de votants :	87
	suffrages exprimés :	86
	majorité (absolue) :	44
ont obtenu :	M. Pierre RONCO	49
	M. Michel AUBIER	11
	M. Jean-François ALLILAIRE	26
	Bulletin nul	1
		87

M. Pierre RONCO, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **l'élection d'un membre correspondant (résidant) dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Louis GUIZE, décédé.

M. Loïc GUILLEVIN est élu.

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.

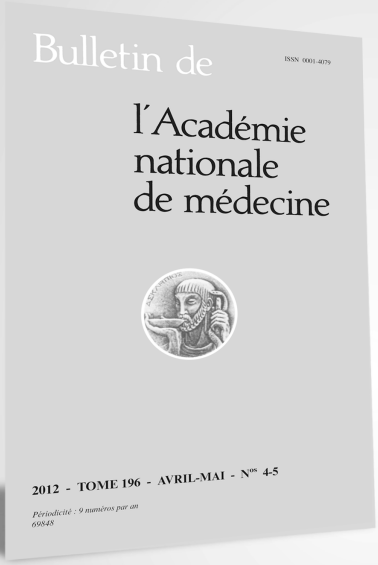
Les tirés-à-part seront fournis gratuitement sous forme de PDF. Des exemplaires sur papier peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

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