Tome 196 — Octobre — N° 7 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 : Sibylle du Chaffaut

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 : Sibylle du Chaffaut

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

1227 de Louis Douste-Blazy (1921-2012)
Jacques Caen

Séance dédiée à l'oncogénétique : place de la chirurgie prophylactique

1237 Communications

1237 Indications et efficacité de la chirurgie prophylactique des cancers gynécologiques et digestifs avec prédisposition génétique
Prophylactic surgery in common hereditary cancer syndromes
Catherine Noguès, Emmanuelle Mouret-Fourme

1247 La chirurgie prophylactique du cancer médullaire de la thyroïde
Prophylactic thyroidectomy in medullary thyroid cancer
Jean-Louis Peix, Jean Christophe Lifante, Françoise Borson Chazot, Sophie Giraud

Séance dédiée aux rhumatismes inflammatoires

1261 Communications

1261 Les nouveautés physiopathologiques à la base de la révolution thérapeutique des biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires
Pathophysiological advances underlying the biotherapeutic revolution in inflammatory rheumatism
Xavier Mariette

1279 L'apport et les indications des biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires
Indications and efficacy of biologics in inflammatory arthritis
Bernard Combe

1295 Aspects médico-économiques de la polyarthrite rhumatoïde
Medical and economic aspects of rheumatoid arthritis
Bruno Fautrel, Cécile Gaujoux-Viala

Séance dédiée aux neuropathies amyloïdes héréditaires

1307 Présentation
Jean-Marc Léger

1309 Communications

1309 Les polyneuropathies amyloïdes : aspects biochimiques et génétiques
Amyloid polyneuropathies — Biochemical and genetic aspects
Marc Delpech, Sophie Valleix

1321 Neuropathies amyloïdes héréditaires : aspects cliniques et neuropathologiques
Familial amyloidotic polyneuropathies
Jean-Michel Vallat, Benoît Funalot, Frédéric Faugeras, Laurent Magy

1333 Neuropathies amyloïdes héréditaires : aspects thérapeutiques
Familial amyloid polyneuropathies: therapeutic issues
David Adams, Cécile Cauquil, Marie Théaudin

Communications

1349 Troubles limites et personnalité « border-line » : comment les reconnaître et les traiter ?
Borderline personality disorders: diagnosis and treatment
Jean-François Allilaire

1361 Le progrès médical à la lumière de l'amélioration de la sécurité de l'angioplastie coronaire
Medical progress exemplified by improvements in the safety coronary angioplasty
Jean-Philippe Metzger

1369 Futures pistes thérapeutiques médicamenteuses pour la maladie de Parkinson
Future drug targets for Parkinson's disease
Étienne C. Hirsch

1381 Mortalité coronarienne élevée à l'Île Maurice. Étude des facteurs de risque et analyses génomiques
Elevated coronary mortality in Mauritius : risk factors and genetic analyses
Soorianarain Baligadoo

Rapport

1397 12-10 Assistance médicale à la procréation en prison
Assisted reproductive technology in prison
Roger Henrion (au nom d'un groupe de travail au sein des Commissions X et XVII)

Communiqué

1423 Recommandations pour la prise en charge des patients ayant une forme sévère d'hypertension artérielle
Recommendations for the management of patients with severe arterial hypertension
Pierre-François Plouin et Jean-Noël Fiessinger (au nom de la commission IV)

Informations

1429 Les activités physiques et sportives — la santé — la societé
Physical activities and sport ; implications for health and society
Jacques Bazex, Pierre Pène, Daniel Rivière

1443 Les dépenses de santé
Healthcare expenditure
Michel Huguier

1451 Le dépistage des troubles visuels chez l'enfant : nouveaux moyens d'examens et place de l'orthoptiste
Screening for visual impairment in children: new tests and the place of the orthoptist
Claude Speeg-Schatz

1457 Les lanthanides des éoliennes marines sont-ils toxiques ?
Are rare earths used in offshore windpower installations toxic?
Jean-Pierre Goullé, Élodie Saussereau, Christian Lacroix, Michel Guerbet, Emmanuel-Alain Cabanis

Présentation d'ouvrages

1463 Bourre J-M. — *La chrono-diététique.* Paris, Odile Jacob édit., 2012, 327 p.
Présentation par Claude-Pierre Giudicelli

1465 Germain Michel — *L'épopée des gants chirurgicaux*. Paris : Éditions L'Harmattan, 2012, 218 p.
Présentation par Yves Logeais

1468 Vésale J. — *Sauver l'assurance maladie.* Paris, L'Harmattan, 2012, 178 p.
Présentation par Bernard Charpentier

Vie de l'Académie

1473 Recommandations communes de l'Académie nationale de chirurgie et de l'Académie nationale de médecine : Chirurgie métabolique et diabète de type 2
Claude Jaffiol, Patrick Ritz

1477 Compte rendu de rencontres : Deuxième symposium franco-chinois transdisciplinaire sur les maladies infectieuses, de Wuhan (Chine), 29-31 octobre 2012
André-Laurent Parodi, Patrice Debré

1481 Actes

Recommandations aux auteurs

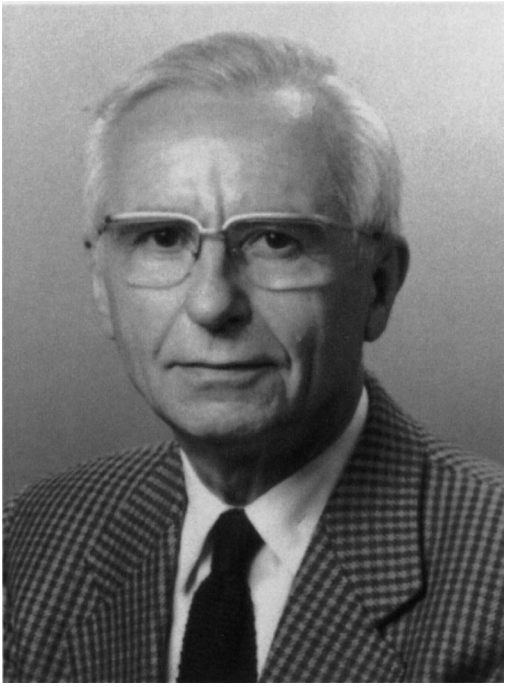
1498 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

1499 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1227-1235, séance du 16 octobre 2012

Éloge de Louis Douste-Blazy (1921-2012)



Jacques CAEN *

Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel, Madame, Mes chères consœurs (trop rares), Mes chers confrères, Chers amis,

Madame,

J'ai failli enfreindre les règles de notre Académie en m'adressant à vous la première, puisqu'avec Philippe, vous m'aviez invité dès début février à faire l'éloge de votre mari et de votre père dans la cathédrale Saint-Étienne de Toulouse. Je sais bien que cet honneur, je le devais au fait que le « frère aîné » de votre mari, Jacques Polonovski, l'inséparable ami depuis plus de six décennies, ne pouvait se déplacer. L'amitié, celle que Clemenceau, avait de Claude Monet, Louis Douste-Blazy l'avait pour Jacques Polonovski lorsque durement affecté de sa maladie chronique, il était venu rue Charles Lecoq dans le xve encore fin 2011.

Je parlerais de l'amitié tout d'abord. Dès 1949, Jacques Polonovski a trouvé à Toulouse chez Monsieur Valdiguie un jeune chercheur très dynamique. La compli-

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : jacques.caen@hotmail.fr

cité est née entre ces jeunes brillants biochimistes, partagée par leurs épouses Geneviève et Pierrette. Tôt après leurs mariages respectifs, les Douste-Blazy et les Polonovski se retrouvaient dans les équipes Notre-Dame à Lourdes. Votre père, Madame, a fait construire la chapelle souterraine à Lourdes. Les deux couples étaient la main dans la main.

D'autres biochimistes étaient de vos amis, les Tayaut, l'équipe de Lille, de Strasbourg, de Montpellier, toutes issues d'un clone de Michel Polonovski, le père de Jacques, qui nous a enseigné la biochimie, du moins pour les plus anciens d'entre nous.

Récemment, Guy Vincendon — que je rencontre souvent pour ses activités à Shanghai — me confiait que c'est grâce au talent de conciliation de son Maître, qui l'avait nommé au concours d'agrégation, qu'il avait pu obtenir la non scission de la discipline biochimie et biologie moléculaire et stoppé l'émergence d'une nouvelle discipline de chimie clinique.

POURQUOI UN HÉMATOLOGISTE À LA TRIBUNE FAISANT L'ÉLOGE D'UN BIOCHIMISTE ?

C'est vers le début des années soixante-dix à Lyon que nous nous sommes connus en nous intéressant l'un et l'autre aux plaquettes sanguines et particulièrement à leurs membranes, ces membranes que nous commencions à explorer à Toulouse et à Paris et que Jean Bernard décrit comme « ressemblant à ces mosaïques que l'on trouve sur le sol des vieilles églises byzantines faites de carreaux juxtaposés », les glycoprotéines et les lipides.

POURQUOI CETTE RENCONTRE ENTRE LA BIOCHIMIE ET LA BIOLOGIE CELLULAIRE ENTRE TOULOUSE ET PARIS ?

C'est peut être le fait que Jacques Ruffié, dont le Doyen Lazorthes a fait l'éloge ici, s'est trouvé à Paris au Collège de France.

Je vais tâcher de résumer les points essentiels de ces convergences. En 1970, Bernard Boneu, assistant en hématologie auprès du Professeur Robert Biermé, demandait à rencontrer le Professeur Louis Douste-Blazy, responsable du service de biochimie au Centre Anti-Cancéreux et en charge de la biochimie à la Faculté de Médecine de Rangueuil. Louis Douste-Blazy dirigeait une formation CNRS et avait obtenu la construction d'une Unité INSERM, qui allait ouvrir en janvier 1972. Sa notoriété était déjà bien établie dans le domaine des lipides, en particulier celui des enzymes impliquées dans la dégradation des phospholipides membranaires, les phospholipases. Son but était de convaincre les biochimistes de s'intéresser aux plaquettes, dont il avait fait lui-même son sujet de prédilection.

Bernard Boneu sut se faire convaincant puisque Louis Douste-Blazy confia à un jeune élève qu'il venait de recruter, Hugues Chap, nommé assistant en 1971, un sujet concernant les phospholipides plaquettaires. Son idée était d'utiliser des phospholipases exogènes capables de dégrader les phospholipides plaquettaires pour tester le rôle de ces phospholipides dans les fonctions plaquettaires. L'idée fut particulièrement fertile, puisqu'elle conduisit rapidement à la découverte qu'une phospholipase C produite par Clostridium welchii, qui induisait l'agrégation plaquettaire et, comme montré plus tard, la sécrétion de ces mêmes plaquettes. Il s'agissait d'un modèle particulièrement intéressant, qui mimait un mécanisme central de l'activation plaquettaire, impliquant la production de diacylglycérol et l'activation de la protéine kinase C, découverte quelques années plus tard par Nishizuka. Les résultats furent présentés en décembre 1972 à l'Hôpital Henri Mondor, au cours d'une réunion du Groupe d'Étude et de Recherche sur la Thrombose et l'Hémostase. Cela fut l'occasion pour les biochimistes toulousains d'un deuxième contact après Lyon, suivi de quelques moments forts de rencontre tels les deux thèses d'Hugues Chap (médecine en 1973, sciences en 1977), auxquelles je fus convié.

Louis Douste-Blazy décida d'envoyer Hugues Chap à Utrecht. Il rejoignit ainsi le laboratoire mondialement connu du Professeur Lawrence van Deenen, chez qui le Dr Rob Zwaal venait de décrire l'asymétrie de distribution des phospholipides dans la membrane érythrocytaire grâce à une stratégie expérimentale reposant sur l'utilisation de phospholipases bactériennes ou de venins de serpents. En appliquant la même démarche aux plaquettes, Hugues Chap et Rob Zwaal démontrèrent que des plaquettes au repos n'exposent à leur surface aucun des phospholipides procoagulants, en particulier les phosphatidylsérines. Cette rencontre fut décisive pour Rob Zwaal. Nommé peu de temps après Professeur à la jeune Faculté de Médecine de Maastricht, au contact de notre confrère, Coehn Hemker, spécialiste de la biochimie de la coagulation, Rob Zwaal découvrit que les plaquettes avaient la capacité d'exposer à leur surface les phospholipides procoagulants selon un mécanisme de « flip flop » qu'il décrivit de manière très novatrice dans le monde de l'hémostase mais aussi de la biologie cellulaire en général. On peut considérer que ces deux rencontres initiées par l'hématologie toulousaine en 1970, sont à l'évidence à l'origine de tout un champ de recherches sur les plaquettes. De plus, des collaborations particulièrement intéressantes entre les biochimistes toulousains, Rob Zwaal et notre groupe, en particulier sur les plaquettes du syndrome de Bernard-Soulier, furent établies autour d'un axe Toulouse-Paris-Maastricht à travers lequel se tissèrent des liens de profonde amitié.

À son retour à Toulouse, Hugues Chap choisit de s'intéresser au métabolisme des phospholipides au cours de l'activation plaquettaire, plus spécifiquement à un sous-groupe de phospholipides mineurs appelés les phosphoinositides. Avec la participation de Gérard Mauco, Bertrand Perret, Monique Plantavid, l'équipe toulousaine s'illustra en particulier dans la démonstration que certains signaux impliquant la phosphoinositide 3-kinase sont générés par l'intermédiaire des protéines d'adhésion telle que l'intégrine aIIb-B3, découverte par nous en étudiant les

plaquettes dans la thrombasthénie de Glanzmann. Un travail collaboratif, entre les équipes toulousaine et parisienne, publié en 1991 dans le *Journal of Biological Chemistry*, illustre cette contribution à la double théorie de « l'inside-out et outside-in-signaling » développée autour des glycoprotéines d'adhésion de la membrane plaquettaire. Autour de ce sujet, les années 1990 virent s'affirmer dans l'équipe toulousaine un jeune chercheur CNRS qui, mis en selle par Monique Plantavid, prit progressivement la direction de l'équipe impliquée à Toulouse dans l'étude des phosphoinositides plaquettaires. Bernard Payrastre, lui aussi passé par Utrecht, acquit rapidement une réputation internationale et joua pleinement le rôle de l'élève qui dépasse ses maîtres, comme l'a si souvent appelé de ses vœux le Professeur Louis Douste-Blazy. Cela fit germer dans l'esprit de Bernard Boneu et Pierre Sié l'idée que Bernard Payrastre ferait un magnifique professeur d'hématologie, qui apporterait à leur groupe une démarche de recherche susceptible de renforcer leur discipline dans le domaine de l'activation plaquettaire. Le souhait fut réalisé en 2008, dernier épisode d'un échange commencé en 1970. Cette histoire offre certainement un magnifique exemple de la fertilisation réciproque qui peut résulter d'échanges établis sur la base de la confiance, du respect mutuel et de la mise en commun de concepts et de savoir-faire différents et complémentaires. Ainsi, l'hémostase, l'angiohématologie toulousaine est-elle devenue dirigée par un biochimiste.

Vous devez, chers confrères, chères consœurs, à mon enthousiasme pour les plaquettes sanguines partagé par l'équipe de Louis Douste-Blazy, cette longue digression avant de vous entretenir de notre confrère, ses origines, son œuvre.

J'ai parlé de l'amitié, je parlerai plus tard de la Foi, puis-je évoquer de la persévérance : le secret des grands cœurs. La persévérance n'est-elle pas au courage ce que la roue est au levier : c'est le renouvellement perpétuel du point d'appui. Ce courage, tous ont pu en témoigner : ses médecins, sa famille et moi-même lorsque je l'ai rencontré rue d'Aubuisson deux semaines à peine avant sa disparition.

Né le 11 Février 1921, son père, Vincent, s'est marié sur le tard à cause de la Grande Guerre, à Françoise, orpheline à quatre ans. Vincent avait un frère médecin qui avait fait ses études à Paris et qui — sans enfants — a encouragé Louis, seul porteur du nom de « Douste-Blazy » en référence à une propriété de famille, à choisir la médecine. Louis Douste-Blazy fera sa pharmacie en 1944 (génétique), sa médecine en 1947 (son choix, l'épigénétique), sera stagiaire de recherches au CNRS de 1947 à 1948, chef de travaux de chimie biologique de 1948 à 1955, chargé des fonctions de 1952 à 1955, puis Maître de Conférences de 1955 à 1960, Professeur sous chaire puis Professeur Titulaire en 63, finissant à la classe exceptionnelle. Et le 21 Avril 1949 à Lourdes, dont Geneviève Bugues est originaire, elle devient Geneviève Douste-Blazy avec un grand-père et un arrière grand-père pharmaciens.

Des rencontres : en médecine thermale à Ax-les-Thermes, Louis Douste-Blazy accueille le chimiste, Michel Polonovski.

Un détail que je livre : le 1er janvier 1953, Geneviève Douste-Blazy devient mère pour la seconde fois et son père, maire de Luchon pour la première fois. La carrière

politique de Philippe est-elle née (si je puis dire) à sa naissance comme un miracle ? La carrière nationale de Philippe Douste-Blazy, vous la connaissez tous et toutes. Je voudrais insister sur deux points dans l'international et le caritatif à l'Unitaid et sa réélection comme vice-président à l'organisation des Nations Unies récemment.

Dans la cathédrale Saint-Étienne le 4 février, Philippe a pu témoigner de la lucidité, du courage, de l'authenticité des vertus chrétiennes qu'il reconnaissait à son père disparu, à vous également, Madame. « Le bonheur c'est d'en donner », selon St Augustin et l'esprit du Bodhisattva, c'est de rendre service aux autres. Lourdes : les attaches solides, la foi chrétienne, les actions multiples de Louis Douste-Blazy dans le caritatif, président des médecins hospitaliers de Lourdes, dont l'actuel président n'est autre que notre Vice-Président, François-Bernard Michel.

LES GRANDS THÈMES DE RECHERCHE DU PROFESSEUR LOUIS DOUSTE-BLAZY

Au sein d'une équipe CNRS initialement localisée dans le Centre Régional Anticancéreux de Toulouse, à l'Hôpital de La Grave, puis de l'Unité Inserm U101 de Biochimie des Lipides, qu'il a créée et implantée dans l'Hôpital Purpan, le Professeur Louis Douste-Blazy a développé, en collaboration avec ses élèves, quatre grandes thématiques de recherche : les phospholipases, la signalisation cellulaire, les sphingolipides et les lipoprotéines. Je reviendrais à peine sur les phospholipases que j'ai mises en exergue.

Les phospholipases

Les premiers travaux qui leur sont consacrés à Toulouse sont conduits par un chercheur du CNRS, le Docteur Jacques Lloveras qui, dans les années 60, décrit avec Louis Douste-Blazy, l'existence de phospholipases A1, en particulier dans la rate. L'observation est révolutionnaire dans la mesure où elle bouscule le dogme que les seules phospholipases capables de libérer un acide gras des phospholipides sont les phospholipases A2, bien connues dans les venins de serpents, le pancréas exocrine et, plus tard, dans la totalité des cellules où elles libèrent l'acide arachidonique, précurseur des multiples eicosanoïdes impliqués dans l'inflammation.

Ils doivent ainsi faire face à l'incrédulité des biochimistes d'Utrecht, où le Professeur Lawrence van Deenen a développé un laboratoire de très grande notoriété internationale, centré sur l'étude des phospholipides et des membranes. Ce débat ne durera pas longtemps et le laboratoire néerlandais, en particulier à travers le Professeur Henk van den Bosch, reprendra rapidement à son compte la notion de phospholipase A1. Dans ce contexte, Jacques Lloveras effectuera un stage postdoctoral à Utrecht, où il sera suivi quelques années plus tard par Hugues Chap, puis par Bernard Payrastre. Cette collaboration sera des plus fructueuses.

Par ailleurs, Henk van den Bosch sera pendant plusieurs années un précieux conseiller scientifique pour l'ensemble de l'Unité 101. En particulier, ses conseils

avisés permettront la découverte, par Josette Fauvel puis Ama Gassama, de deux nouvelles phospholipases digestives, une phospholipase A1 pancréatique et une phospholipase B intestinale.

La signalisation cellulaire

Nous avons évoqué plus haut le rôle des phospholipases A2 dans la synthèse des médiateurs de l'inflammation que sont les eicosanoïdes. C'est pour les Toulousains un premier pas dans le domaine de la signalisation cellulaire, en particulier dans les plaquettes, mais aussi dans les cellules endothéliales.

Mais l'avancée la plus spectaculaire est initiée par Gérard Mauco, qui décrit avec Hugues Chap la présence dans les plaquettes d'une phospholipase C spécifique du phosphatidylinositol. Un autre texte relate ces recherches dans lesquelles le laboratoire toulousain contribue à la notion d'un rôle central des phosphoinositides dans les mécanismes d'activation plaquettaire.

Il nous paraît intéressant de signaler que dans ce contexte, Gérard Mauco effectuera un stage postdoctoral à Philadephie, au cours duquel des liens scientifiques et amicaux seront noués avec Holm Holmsen. Celui-ci, le 6 juin 1971, chez moi participe à l'émergence de l'ETRO (l'European Thrombosis Research Organisation) incluant la Norvège d'Owren et Stormonken, la Grande-Bretagne de Born, la Suisse de Luscher, l'Allemagne de Gross, les Pays-Bas de Brakman et la France. Ce Norvégien, Holmsen, implanté en Pennsylvanie s'était illustré dans les années soixante-dix par des études de nucléotides plaquettaires et de leur rôle dans la sécrétion.

Intéressé plus tardivement aux phospholipides plaquettaires, il établira une collaboration soutenue entre le laboratoire toulousain et l'Université de Bergen, où il avait retrouvé ses origines. Une année sabbatique à Toulouse renforcera la collaboration entre les deux universités, matérialisée par un programme européen auquel participeront en particulier Bernard Payrastre et Monique Plantavid.

Les sphingolipides

Ces lipides membranaires incluent les sphingomyélines et les glycolipides prédominant dans le feuillet externe des membranes cellulaires. À la fin des années soixante-dix, M. Douste-Blazy confie ce domaine de recherche à l'un de ses jeunes élèves, pédiatre de formation, Robert Salvayre. Celui-ci va développer un nombre impressionnant d'études consacrées à la caractérisation des enzymes lysosomales impliquées dans la dégradation des ces lipides particuliers. En effet, les sphingolipidoses (maladies de Niemann-Pick, de Gaucher, de Fabry...), heureusement rares sur le plan épidémiologique, sont multiples et complexes dans leur expression et se caractérisent par des accumulations anormales de sphingolipides secondaires à des déficits de leur voie de dégradation à l'intérieur des lysosomes.

Robert Salvayre établira un nouveau champ de notoriété du laboratoire du Professeur Douste-Blazy. Nommé Professeur de Biochimie à Toulouse en 1988, il fera créer une nouvelle Unité Inserm et, en collaboration avec son épouse, Anne Nègre-Salvayre, et son élève Thierry Levade (lui aussi actuellement Professeur de Biochimie à Toulouse), ouvrira un champ nouveau de la biologie des sphingolipides impliqués dans les mécanismes de l'apoptose et du cancer. Contre toute attente, ce domaine viendra enrichir de manière très significative le champ de la signalisation cellulaire par l'intermédiaire de médiateurs intra et extra-cellulaires tels que les céramides ou la sphingosine 1-phosphate.

Ces travaux bénéficieront considérablement d'une collaboration avec le Professeur Shimon Gatt, de la Hadassah School of Medicine, qui accueillera successivement à Jérusalem Michel Record, Robert Salvayre et Thierry Levade. Ce globe trotter de la science, qui partageait sa vie entre Jérusalem et New York multipliera ses séjours à Toulouse, qu'il fertilisera par ses discussions riches, critiques, toujours stimulantes, mais aussi par son investissement dans l'utilisation de lipides fluorescents. À travers cette démarche expérimentale, Shimon Gatt et le groupe de Louis Douste-Blazy font figure de précurseurs dans le domaine de l'imagerie cellulaire dont on connaît l'explosion actuelle.

Les lipoprotéines

Enfin, ce domaine sera investi essentiellement par deux élèves de Louis Douste-Blazy : Robert Salvayre, mentionné ci-dessus, qui confiera à Thierry Levade l'étude des sphingolipides pour se consacrer lui-même à l'étude de la lipopéroxydation dans les lipoprotéines en relation avec l'athérogenèse ; Bertrand Perret, un autre Professeur de biochimie toulousain qui, après des débuts sur les plaquettes, consacrera la majeure partie de son parcours à l'étude des lipoprotéines de haute densité (HDL). Les travaux de Robert Salvayre offrent une belle illustration de l'importance des phénomènes de péroxydation dans le déclenchement de l'apoptose, établissant ainsi un lien logique entre le domaine des lipoprotéines et celui du métabolisme des sphingolipides.

En ce qui concerne les HDL, l'orientation des travaux de Bertrand Perret prend sa source dans un stage postdoctoral dans le laboratoire du Professeur Shlomo Eisenberg à Jérusalem. Il démontre en particulier le rôle des lipases intravasculaires (lipoprotéine lipase, triglycéride lipase hépatique) dans le métabolisme des VLDL et des HDL et dans les mécanismes du transport inverse du cholestérol.

Quelques années après le départ de Monsieur Douste-Blazy, l'équipe de Bertrand Perret, en particulier avec Ronald Barbaras, réalise une observation spectaculaire : le récepteur de haute affinité des HDL à la surface des cellules hépatiques ou endothéliales n'est autre que l'ATP synthase mitochondriale exprimée à cet endroit de façon ectopique. Cette découverte est publiée en 2003 dans *Nature*, en collaboration avec le Prix Nobel John Walker, qui a décrit la structure tridimensionnelle de l'ATP synthase mitochondriale. Ceci est certainement l'un des plus beaux exemples

des succès scientifiques initiés par Louis Douste-Blazy à travers la confiance et le soutien très positif dont il a su faire profiter chacun de ses élèves.

Enfin, le domaine des lipoprotéines est certainement celui qui a donné le plus de collaborations de recherche clinique, souvent en s'appuyant sur la continuité entre l'Unité Inserm et le laboratoire hospitalier. Cela se traduit par l'investissement particulièrement marquant du professeur Louis Douste-Blazy dans la Société Française de Biologie Clinique et l'ARCOL, qui fusionnera ultérieurement avec la Société Française d'Athérosclérose pour donner la Nouvelle Société Française de l'Athérosclérose. Cette démarche conduira également Louis Douste-Blazy à s'ouvrir sur l'épidémiologie biologique et génétique, notamment dans le domaine des lipides et de l'athérosclérose. L'unité 101 offrira la possibilité de ce développement en accueillant Philippe Douste-Blazy, cardiologue, qui avant d'entreprendre la carrière politique que l'on connaît, a fait la démarche d'un séjour de recherche dans l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (Pr. Jean Davignon), sous la direction d'Yves Marcel, un biochimiste toulousain exilé au Québec, qui jouera un rôle de pionnier dans l'utilisation des anticorps monoclonaux pour l'exploration moléculaire des lipoprotéines. Cette démarche implantera à Toulouse le Centre Monica et sera à la base d'une intense activité de recherche épidémiologique dans le cadre du paradoxe français sur l'athérosclérose développée en particulier par Jean Ferrières et Jean-Bernard Ruidavets. En essayant de consolider les liens avec Montréal la semaine dernière, en quittant l'aéroport Pierre Eliott Trudeau, j'avais une pensée pour l'équipe Toulousaine qui avait toujours su s'exporter, singulièrement en Amérique du Nord, Israël, la Norvège et bien entendu les Pays-Bas.

Ainsi, Louis Douste-Blazy en grand chef d'école savait-il recruter ses collaborateurs ; il savait leur donner leur chance, les aidait de toutes ses forces avec lucidité, engagement et exigence qui était la sienne pour lui-même tout long de sa vie. Amoureux de la musique classique et en particulier de Mozart, il avait pu admirer la voix de sa compagne. Il adorait la montagne pyrénéenne, avait gravi tous les monts pyrénéens. Adepte de l'Hebertisme, jusqu'au soir de sa vie, il empruntait encore allégrement les chemins des douaniers.

Il était très aimé de ses confrères Toulousains à l'Académie Nationale de Médecine, Hubert Bouissou dont l'éloge a été récemment faite par Jean-Paul Bounhoure, Jacques Bazex et bien sûr le Doyen Lazorthes. Il aurait aimé qu'un de ses élèves siège parmi nous. Gageons qu'il n'est pas trop tard.

J'ai débuté par l'Amitié. Celle que dispensait Louis Douste-Blazy aux pauvres était exemplaire : à l'Institut Catholique, à Saint Vincent de Paul, au Bureau de Bienfaisance dont il avait été chargé par Dominique Baudis.

Le 16 janvier 2012, il y a neuf mois exactement, rue d'Aubuisson à Toulouse, vous m'accueilliez tous deux, votre mari, Madame, votre père, Philippe, ton grand-père, Pierre Elliott, avait toujours le même regard qui lui nimbait le visage d'un homme dont la foi, enracinée depuis toujours, lui a permis de passer en fervent chrétien l'instant inéluctable.

J'espère, chères consœurs, chers confrères, que restera gravée dans votre mémoire, l'accolade de Louis, le grand-père, notre confrère et de son seul petit-fils, Pierre Elliott, désormais le porteur du nom, le 31 décembre 2011. Cette étreinte est inoubliable.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1237-1245, séance du 2 octobre 2012

Séance dédiée à l'oncogénétique : place de la chirurgie prophylactique

COMMUNICATION

Indications et efficacité de la chirurgie prophylactique des cancers gynécologiques et digestifs avec prédisposition génétique

Mots-clés : Tumeurs du sein. Tumeurs de l'ovaire. Tumeurs colorectales. Tumeurs de l'estomac. Évaluation des risques. Procédures de chirurgie opératoire.

Prophylactic surgery in common hereditary cancer syndromes

Key-words (Index Medicus) : Breast neoplasms. Ovarian neoplasms. Colorectal neoplasms. Stomach neoplasms. Risk assessment.

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

Catherine NOGUÈS *, Emmanuelle MOURET-FOURME *

RÉSUMÉ

La chirurgie prophylactique s'intègre dans la stratégie de prise en charge des personnes à haut risque de cancer. Les indications de la chirurgie prophylactique sont définies en fonction de l'évaluation du risque tumoral, de l'organe cible concerné (et de son accessibilité à une chirurgie préventive), de la nature de la prédisposition génétique et des possibilités de surveillances alternatives. La chirurgie préventive est alors positionnée soit en option possible soit en recommandation. La mammectomie prophylactique bilatérale est actuellement retenue comme une option préventive chez les femmes à haut risque génétique de cancer du sein. La réduction du risque de cancer du sein est de l'ordre de 95 % pour les femmes porteuses d'une mutation d'un des gènes de prédisposition majeure BRCA1 ou BRCA2. L'annexectomie bilatérale prophylactique est par contre une recommandation

* Institut Curie, Département de Santé Publique, Oncogénétique — 35 rue Dailly, 92210 St-Cloud ; e-mails : catherine.nogues@curie.net, emmanuelle.fourme@curie.net

Tirés à part : Docteur Emmanuelle Mouret-Fourme, même adresse
Article reçu et accepté le 1er octobre 2012

pour les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle de BRCA1 ou de BRCA2, réduisant le risque de cancer de l'ovaire mais également celui du sein (de l'ordre de 50 %). De même l'hystérectomie constitue une recommandation pour les femmes pour lesquelles une indication de chirurgie utérine est posée (fibrome) et présentant un syndrome de Lynch associé à l'identification d'une mutation constitutionnelle délétère d'un des gènes du système MMR. En ce qui concerne les cancers digestifs, des gestes de chirurgie préventive sont également discutés, soit au cas par cas dans le syndrome de Lynch en fonction de la présentation clinique, soit de façon plus formelle en particulier dans la polypose adénomateuse familiale ou dans les cancers gastriques diffus héréditaires. Malgré une efficacité élevée, la chirurgie préventive, qu'elle soit une option ou une recommandation dans la stratégie de prise en charge de personnes indemnes à haut risque de cancer, doit bénéficier d'une réflexion multidisciplinaire et d'un accompagnement psychologique de la personne compte tenu des répercussions physiques et psychologiques et/ou sociales.

SUMMARY

Preventive surgery is a mainstay of treatment for persons with genetic risk factors for cancer. The indications of preventive surgery are based on a thorough risk assessment, clinical characteristics of the different hereditary cancer susceptibility syndromes, the types of mutation, and the possibility of watchful waiting for early cancer detection. Preventive surgery may either be recommended or represent one possible option. Bilateral prophylactic mastectomy can reduce the risk of breast cancer by up to 95 % in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. Bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy is recommended for BRCA1/BRCA2 carriers: women who undergo this preventive surgery have a reduced risk of ovarian cancer but also of breast cancer (around 50 % for breast cancer). Patients with Lynch syndrome are at high risk of endometrial cancer, and prophylactic hysterectomy may be proposed to women for whom surgery is indicated for a uterine disorder (fibroma). Prophylactic surgery may be proposed to patients at risk of hereditary gastrointestinal malignancies, either on a case-by-case basis (Lynch syndrome) or more systematically for patients with the familial adenomatous polyposis syndrome or hereditary diffuse gastric cancer. Despite its efficacy, prophylactic surgery in a healthy individual, albeit at high risk of cancer, remains a difficult, multidisciplinary decision. Psychological support is needed to anticipate the possible physical, psychological and social complications — and benefits.

INTRODUCTION

La chirurgie prophylactique occupe une place dans la stratégie de prise en charge des personnes présentant une mutation génétique prédisposant au cancer ou une histoire familiale très évocatrice d'un risque élevé de cancer. Les décisions de chirurgie sur des organes *a priori* sains restent difficiles et doivent être accompagnées pour les personnes qui y ont recours dans un environnement pluridisciplinaire prenant en compte toutes les dimensions de ces gestes.

La chirurgie prophylactique envisagée dépend du type de mutation constitutionnelle mise en évidence et est adaptée aux risques tumoraux connus. Elle est également envisagée séparément en fonction de l'état de la personne (ayant ou non déjà

présenté une pathologie cancéreuse). Dans la prise en charge des personnes à haut risque de cancer, la chirurgie prophylactique peut faire l'objet d'une recommandation ou d'une option possible en fonction des différents paramètres suscités. Elle reste au final la décision pleine et entière du sujet qui doit avoir eu une information claire et qui doit pouvoir bénéficier d'un soutien psychologique avant sa prise de décision. Des recommandations professionnelles sur les indications et les conditions de réalisation de la chirurgie prophylactique ont été formulées dès 2004 en France à l'occasion du rapport global sur la prise en charge de la prédisposition sein-ovaire et en 2005 du syndrome de Lynch par des groupes d'experts réunis à la demande du ministère de la Santé [1, 2]. Des recommandations plus spécifiques à la chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique ont été réactualisées et complétées en 2009 à la demande de l'INCa [3]. Ces recommandations sont toujours en vigueur.

Chirurgie prophylactique dans le contexte des prédispositions génétiques au cancer du sein et de l'ovaire liées à la présence d'une mutation constitutionnelle délétère (MCD) des gènes BRCA1 ou BRCA2. (Femme indemne)

Environ 5 % des cancers du sein et de l'ovaire seraient associés à une prédisposition génétique. Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont les gènes les plus fréquemment en cause dans ces syndromes héréditaires et ils confèrent un risque élevé de développer un cancer du sein et de l'ovaire aux femmes porteuses d'une anomalie constitutionnelle de l'un de ces deux gènes [4].

Trois stratégies, éventuellement associées à des âges différents, peuvent être proposées aux femmes indemnes de pathologie cancéreuse : un dépistage spécifique, une mastectomie bilatérale prophylactique et une annexectomie bilatérale prophylactique. L'ensemble des mesures visant à diminuer fortement le risque de développer un cancer sur les organes cibles ou à réduire la mortalité associée aux cancers liés au syndrome.

Le dépistage spécifique mammaire comprend à partir de l'âge de trente ans, une imagerie associant une IRM mammaire à une mammographie bilatérale et une échographie mammaire annuellement à un examen clinique des seins semestriel. La mastectomie bilatérale prophylactique peut s'envisager à partir de trente ans, comme alternative possible au dépistage. Au niveau pelvien, le dépistage comprend une échographie pelvienne par voie endovaginale annuelle à partir de trente-cinq ans, puis une annexectomie bilatérale prophylactique est recommandée après quarante ans, en fonction de l'accomplissement du projet parental et du gène en cause [3]

Efficacité des stratégies de réduction de risque : chirurgies prophylactiques

L'efficacité de ces stratégies n'a pas été démontrée dans des essais cliniques (en raison du contexte), mais pour l'essentiel sur des données de cohortes rétrospectives et prospectives. Les conclusions concernant la MP sont convergentes et l'estimation

de la réduction du risque de cancer du sein après MP est au minimum de 90 % [5] quel que soit le type d'étude.

La première étude de cohorte rétrospective [6] a évalué la réduction du risque de cancer du sein de 90 % parmi des femmes à haut risque de cancer du sein qui avaient subi une mastectomie prophylactique suivies à la Mayo Clinic. L'ampleur de cet effet a été confirmé ultérieurement sur une cohorte prospective de 139 femmes porteuses d'une MCD des gènes BRCA1 ou BRCA2 suivies pendant environ trois ans, et a permis de mettre en évidence une réduction significative de l'incidence des cancers du sein parmi les femmes ayant bénéficié d'une MP (aucun cancer du sein parmi 76 femmes) par rapport à celles qui avaient opté pour une surveillance mammaire (8 cancers du sein parmi 63 femmes ($p = 0.003$)) [7]. Sur les données de la cohorte nationale française GENEPSO de personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1*/*BRCA2*, un effet de la chirurgie préventive mammaire est également retrouvé, sur 1 331 femmes indemnes de pathologie tumorale à l'inclusion dans la cohorte, 70 d'entre elles (soit environ 5 %) ont bénéficié d'une mastectomie prophylactique à un âge moyen de 39,5 ans, aucune de ces femmes n'a présenté de cancer du sein après l'intervention chirurgicale jusqu'à aujourd'hui (données non publiées).

Il existe également une convergence des données quel que soit le type d'étude pour l'efficacité de l'annexectomie bilatérale préventive qui réduit le risque de cancer de l'ovaire de 80 % à 96 % [8-10] et qui réduit également le risque de cancer du sein de l'ordre de 50 % [11].

Par ailleurs, des modélisations ont permis, sous certaines hypothèses, d'estimer le nombre moyen d'années de vie gagnées ou le nombre de décès évités en fonction des différentes stratégies pour les femmes indemnes porteuses d'une MCD *BRCA1*/*BRCA2* par rapport à la population générale : dépistage ciblé, MP, ABP. Le modèle le plus récent [12, 13] a été développé en ligne (http://brcatool.stanford.edu/brca.html) et permet d'estimer l'impact des différentes stratégies en fonction du type de mutation BRCA1/BRCA2 *et de l'âge de la femme.*

Inconvénients et limites de la chirurgie préventive mammaire et ovarienne

La femme doit prendre sa décision de chirurgie préventive après avoir été correctement informée, avoir un temps de réflexion suffisant et une consultation psychologique. Elle doit avoir reçu les informations concernant les bénéfices (réduction du risque de cancer) et les inconvénients de chaque technique chirurgicale. Enfin, la décision chirurgicale doit être validée en réunion de concertation multidisciplinaire avec chirurgiens, oncogénéticiens, psychologues et gynécologues.

Si la MP réduit de façon majeure le risque de cancer du sein, la femme doit être prévenue du risque résiduel estimé à moins de 2 %, quel que soit le type de MP pratiqué. Les trois techniques chirurgicales possibles sont la mastectomie totale avec exérèse cutanée large, la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et la mastectomie avec conservation de la plaque aérolo-mamelonnaire, la reconstruc-

tion immédiate est le plus souvent réalisée grâce à des implants prothétiques, une reconstruction par lambeau musculo-cutané est également possible en fonction du choix des femmes et des possibilités techniques.

En ce qui concerne l'annexectomie bilatérale prophylactique, la voie laparoscopique est recommandée avec exploration systématique et complète du péritoine mais sans cytologie péritonéale ni prélévements péritoneaux systématiques en l'absence d'anomalie macroscopique. L'hystérectomie ne doit pas être systématiquement associée mais discutée au cas par cas.

Fréquence du recours à la chirurgie préventive

Après information des femmes, une minorité d'entre elles optent pour une chirurgie préventive mammaire. Cette attitude préventive varie en fonction d'un certain nombre de paramètres, tel que le pays d'origine : moins de 10 % en France, à 30-35 % aux Pays-Bas et aux États-Unis, 10 % en Italie et moins de 5 % en Norvège. La représentation sociale et la conscience de la perte définitive des seins au sens symbolique et physique ont probablement des représentations différenciées en fonction des cultures et des pays. Parmi les facteurs qui conduisent les femmes à décider ce genre de chirurgie, il y a également l'âge jeune au moment de l'identification de la MCD, le fait d'avoir des enfants en bas-âge et la lourdeur de l'histoire familiale [14].

Le recours à l'annexectomie bilatérale prophylactique en tant que recommandation est quant à elle moins problématique pour les femmes. Environ 60 % d'entre elles y ont recours, fréquence qui est peu variable d'un pays à l'autre. Le problème principal est la ménopause brutale et précoce qu'elle entraîne avec des conséquences possibles à court et long terme. Un traitement hormonal substitutif peut être prescrit sur une courte durée si les troubles sont importants, en ayant au préalable expliqué aux femmes, l'incertitude dans ce cas du bénéfice attendu sur le plan mammaire.

Chirurgie prophylactique dans le contexte de prédisposition génétique lié à une anomalie constitutionnelle d'un des gènes du système MMR ou syndrome de Lynch. (Femme/homme indemne)

Le syndrome de Lynch est secondaire à une mutation constitutionnelle d'un gène du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Ce syndrome augmente fortement le risque de cancer colorectal mais aussi celui de l'endomètre, plus faiblement celui de l'ovaire et de l'estomac et plus exceptionnellement celui de l'intestin grêle et de l'épithélium urinaire [15, 16].

Les recommandations de surveillance des personnes indemnes présentant un syndrome de Lynch consistent en une surveillance endoscopique avec coloscopies totales réalisées dans des conditions optimales, avec chromoendoscopie à l'indigocarmin, renouvellées au maximum tous les deux ans, à partir de l'âge de 20-25 ans [3]. L'efficacité de la surveillance endoscopique est démontrée dans des études

prospectives : diminution de l'ordre de 62 % de l'incidence des cancers colorectaux et diminution de la mortalité globale et spécifique de l'ordre de 65 % (que ce soit spécifiquement dans un contexte de syndrome de Lynch ou plus largement dans la surveillance de personnes à haut risque de cancer colorectal) [17]. La chirurgie prophylactique colorectale n'a donc pas de place dans la stratégie de prise en charge de personnes indemnes présentant un syndrome de Lynch. Des chirurgies complémentaires préventives en cas de pathologie cancéreuse colorectales sont par contre envisagées au cas par cas [18]. Les femmes présentant un syndrome de Lynch ont un risque accru de développer un cancer de l'endomètre et de l'ovaire, variant en fonction du gène MMR impliqué dans le syndrome. En effet, une femme porteuse d'un syndrome de Lynch a un risque cumulé de 35 % de développer un cancer de l'endomètre au cours de sa vie [16]. Plusieurs études prospectives ont évalué des stratégies de surveillance, mais l'ensemble des résultats a conduit en l'absence de stratégie de surveillance satisfaisante à recommander une hystérectomie avec une annexectomie bilatérale prophylactique dans ce contexte. Des études récentes ont démontré l'efficacité de cette chirurgie préventive [19]. Les avantages et les inconvénients liés à cette chirurgie (morbidité opératoire, ménopause induite et ses conséquences à moyen et long terme) doivent être discutés avec la femme avant la prise de décision, de même que l'accomplissement du projet parental.

En ce qui concerne les autres organes cibles, des surveillances sont parfois proposées mais aucune n'est validée, aucune chirurgie préventive n'est proposée.

Chirurgie prophylactique dans le contexte de prédisposition génétique aux polyposes coliques (Femme/homme indemne)

La polypose adénomateuse familiale est liée à une mutation germinale du gène APC, cette anomalie constitutionnelle augmente de façon très importante (pénétrance de l'ordre de 100 %) le risque de développer de multiples polypes adénomateux à partir de l'adolescence avec un risque subséquent de cancer colorectal [20]. La coloprotectomie totale prophylactique avec anastomose iléo-anale est proposée vers vingt ans, l'âge dépendant des possibilités de surveillance/exérèse des polypes adénomateux [3]. Un autre type de polypose adénomateuse atténuée a été identifiée comme étant liée à une mutation germinale bi-allélique du gène MYH dans certaines familles. Il s'agit d'une prédisposition à transmission autosomique récessive. La surveillance de cette polypose adénomateuse atténuée est basée sur des chromoendoscopies à l'indigo carmin régulières ; une chirurgie prophylactique peut être indiquée au cas par cas, lorsque l'exérèse endoscopique de l'ensemble des polypes est impossible [3].

Chirurgie prophylactique dans le contexte de prédisposition génétique au cancer gastrique diffus lié à une anomalie constitutionnelle délétère du gène CDH1 (Femme/homme indemne)

Certains cancers gastriques diffus peuvent se développer dans un contexte de prédisposition héréditaire lié à une mutation constitutionnelle du gène CDH1. CDH1 code pour la protéine E-cadhérine qui est impliquée dans l'adhésion des cellules épithéliales. Dans le cas d'une prédisposition génétique de cet ordre (très rare en population générale), le risque cumulé de cancer gastrique de type diffus (associant la présence de cellules en « bagues à chaton » à une faible différenciation cellulaire) est très élevé de l'ordre de 70 % à soixante ans [21, 22]. Cette prédisposition génétique augmente également le risque de cancer du sein de type lobulaire avec un risque cumulé à soixante-dix ans de l'ordre de 40 %.

Compte tenu du pronostic très défavorable des cancers gastriques de type diffus, du risque tumoral élevé, et de l'absence d'efficacité démontrée de la surveillance par fibroscopie gastrique, une gastrectomie totale préventive doit être systématiquement envisagée avec la personne porteuse d'une mutation constitutionnelle délétère du gène CDH1 [3].

CONCLUSION

La chirurgie préventive pour les personnes à haut risque de cancer est possible, efficace et fait partie des stratégies de prise en charge des personnes indemnes. Cette chirurgie est envisageable en fonction d'un certain nombre de pré-requis qui incluent une prédisposition génétique conduisant à un forte pénétrance indépendante d'autres facteurs de risque, une identification fiable de la prédisposition génétique (analyse moléculaire), une chirurgie préventive avec un risque minimal ou nul de morbidité associée, la possibilité selon l'organe d'un remplacement, ainsi qu'un suivi des patients afin de confirmer le bénéfice attendu. Qu'elle constitue dans la stratégie de prise en charge une option ou une recommandation des personnes indemnes à haut risque de cancer, elle s'inscrit dans une réflexion multidisciplinaire, une information éclairée de la personne et un accompagnement psychologique compte tenu des répercussions physiques et psychologiques et/ou sociales possibles.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Eisinger F., Bressac B., Castaigne D., Cottu Ph., Lansac J., Lefranc JP., Lesur A., Noguès C., Pierret J., Puy-Pernias S., Sobol H., Tardivon A., Tristant H., Villet R. — Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull. Cancer*, 2004, *91*, 219-37.

[2] Olschwang S., Bonaïti C., Feingold J., Frébourg T., Grandjouan S., Lasset C., Laurent-Puig P., Lecuru F., Millat B., Sobol H., Thomas G., Eisinger F. — HNPCC syndrome

(hereditary non polyposis colon cancer): identification and management. *Rev. Med. Interne*. 2005, *26*, 109-18.

[3] Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Boulogne-Billancourt : INCa, décembre 2009. (Collection Recommandations & référentiels).

[4] Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., *et al.* — Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.*, 2003, *72*, 1117-30.

[5] Rebbeck TR., Friebel T., Lynch HT., *et al.* — Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22(6), *1055-62.*

[6] Hartmann LC., Schaid DJ., Woods JE, *et al.* — Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1999, *340*, 77-84.

[7] Meijers-Heijboer H., van Geel B., van Putten WL., *et al.* — Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, *345*, 159-164.

[8] Finch A., Beiner M., Lubinski J., *et al.* — Hereditary Ovarian Cancer Study group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA*, 2006, *296,* 185-192.

[9] Kauff ND., Satagopan JM., Robson ME., *et al.* — Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med.*, 2002, *346*, 1609-1615.

[10] Rebbeck TR., Lynch HT., Neuhausen SL *et al.* — Prevention and Observation of Surgical End Points study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N. Engl. J. Med.*, 2002, *346*, 1616-1622.

[11] Eisen A., Lubinski J., Klinjn J., *et al.* — Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J. Clin. Oncol.,* 2005, *23*, 7491-7496.

[12] Kurian AW., Sigal BM., Plevritis SK. — Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J. Clin. Oncol*, 2010, *28*, 222-31.

[13] Kurian AW., Munoz DF., Rust P., *et al.* — Online tool to guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers. *J. Clin. Oncol*, 2012, *30*, 497-506.

[14] Julian-Reynier C., Bouhnik AD., Mouret-Fourme E., *et al.* — Time to prophylactic surgery in BRCA1/2 carriers depends on psychological and other characteristics. *Genet. Med.*, 2010, *12*, 801-7.

[15] Lynch HT., de la Chapelle — A. Hereditary colorectal cancer. — *N Engl. J. Med.*, 2003, *348*, 919-932.

[16] Bonadona V., Bonaiti B., Olschwang S., *et al.* — Cancer Risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*, 2011, *305*, 2304-2310.

[17] Jarvinen HJ., Aarnio M., Mustonen H., *et al.* Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2010, *118*, 829-834.

[18] de Jong AE., Hendriks YM., Kleibeuker JH., *et al.* — Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology*, 2006, *130*, 665-671.

[19] Schmeler KM., Lynch HT., Chen L., *et al.* — Prophylactic Surgery to Reduce the Risk of Gynecologic Cancers in the Lynch Syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2006, *354*, 261-269.

[20] Bulow S. — Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut*, 2003, *52,* 742-746.

[21] Fitzgerald RC., Hardwick R., Huntsman D., *et al.* — Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *Gut*, 2003, *52*, 742-746.

[22] Blir V., Martin I., Shaw D., *et al.* — Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and mangement. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.,* 2006, *4*, 262-275.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1247-1260, séance du 2 octobre 2012

COMMUNICATION

La chirurgie prophylactique du cancer médullaire de la thyroïde

Mots-clés : Carcinome médullaire. Tumeurs de la thyroide/chirurgie. Maladies génétiques congénitales

Prophylactic thyroidectomy in medullary thyroid cancer

Key-words (Index medicus) : Carcinoma medullary. Thyroid neoplasms/surgery. Genetic diseases inborn.

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

Jean-Louis PEIX *, Jean Christophe LIFANTE, Françoise BORSON CHAZOT, Sophie GIRAUD

RESUMÉ

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est génétiquement déterminé par une mutation du proto oncogène RET dans 30 à 35 % des cas. Cette mutation peut siéger sur différents exons situés sur le chromosome 10 et il existe une relation génotype-phénotype conditionnant l'âge de survenue du CMT. Il existe trois phénotypes regroupant les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM 2 A et B) et les cancers médullaires isolés et familiaux (FMTC). Selon le génotype, trois groupes ont été individualisés : à très haut risque (niveau 3), à haut risque (niveau 2) et à risque plus faible (niveau 1). Il a été proposé une chirurgie à visée prophylactique dans les premiers mois de vie des sujets du niveau 3 et avant l'âge de cinq ans pour ceux du niveau 2. Les recommandations sont moins précises pour les sujets du niveau 1 pour lesquels le taux de calcitonine joue un rôle important dans la décision thérapeutique et où l'histoire familiale doit également être prise en compte. Notre expérience concerne seize sujets opérés dans un but prophylactique. Quel que soit la mutation, tous les enfants ont été guéris si le taux de calcitonine pré opératoire était normal. Cependant on constate, pour des raisons tenant essentiellement à un diagnostic tardif et une réticence familiale à accepter une thyroïdectomie chez le petit enfant, une prise en charge chirurgicale souvent plus tardive que ne le proposent les recommandations.

* Chirurgie digestive et endocrinienne, Centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du grand Revoyet — 69495 Pierre-Bénite cedex ; e-mail : jean-louis.peix@chu-lyon.fr

Tirés à part : Professeur Jean-Louis Peix, même adresse
Article reçu le 9 janvier 2012, accepté le 14 mai 2012

SUMMARY

Medullary thyroid cancer (MTC) is genetically determined in 30 % to 35 % of cases, notably through multiple mutations in the RET protooncogene located on chromosome 10, for which a genotype-phenotype relationship determines age of onset. There are three phenotypes: MEN 2 A and B, and isolated familial MTC. The type of mutation determines 3 levels of aggressiveness. Current guidelines recommend thyroidectomy during the first months of life for patients with very-high-risk (level 3) mutations and before 5 years of age for high-risk (level 2) mutations. There are no precise recommendations for lower-risk mutations, for which the surgical decision also depends on the calcitonin level and family history. We describe 18 patients who underwent prophylactic surgery. Regardless of the mutation, all patients with a normal preoperative calcitonin level were cured. However, surgery was performed later than recommended, for various reasons, including late genetic diagnosis and parents' opposition.

INTRODUCTION

La chirurgie prophylactique du cancer se définit comme l'éradication d'un organe avant la survenue du cancer, qu'il s'agisse d'un organe sain ou porteur de lésion bénigne susceptible de dégénérer. La réalisation d'un geste de chirurgie prophylactique nécessite donc de pouvoir sélectionner les patients exposés au cancer. Le développement de la biologie moléculaire autorisant des études génétiques précises permet en fonction des pathologies et du contexte familial, de dépister les patients exposés au cancer. Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) représente 5 à 10 % des cancers thyroïdiens. À la différence des cancers différenciés, de souche folliculaire, il se développe à partir des cellules C et possède donc un marqueur biologique spécifique, la calcitonine. Seule l'éradication chirurgicale du cancer encore limité au corps thyroïde ou présentant une extension limitée aux adénopathies cervicales permet d'obtenir la guérison en l'absence de traitement adjuvant efficace. Le dosage systématique de la calcitonine sérique a été proposé devant toute pathologie thyroïdienne et avant toute thyroïdectomie pour permettre un diagnostic précoce du CMT et réaliser un traitement adapté [1]. Il représente le seul procédé efficace de diagnostic précoce des formes sporadiques.

Le CMT, dans sa forme génétiquement déterminée, constitue 30 à 35 % des CMT. Il se développe dans le cadre d'une NEM 2, en rapport avec une mutation germinale dominante d'un proto oncogène, le gène RET, qui est situé sur le chromosome 10, codant un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. La bonne corrélation génotype-phénotype associée à une pénétrance de près de 100 % permet d'envisager la chirurgie prophylactique de ces cancers.

Bases de la chirurgie prophylactique du CMT [2]

Il existe trois phénotypes bien distincts :

La NEM 2 A qui représente 60 % des cas. Le cancer médullaire de survenue pratiquement constante est associé à des phéochromocytomes surrénaliens chez 20 à 50 % des patients et à une hyperparathyroïdie primaire, en règle d'intensité modérée chez 5 à 20 %. La NEM 2 B est rare, moins de 5 %. Elle se caractérise par un cancer médullaire très précoce et agressif, les phéochromocytomes surviennent ultérieurement dans la moitié des cas. Il existe un Habitus Marfanoïde, une ganglio neuromatose mais pas d'hyperparathyroïdie primaire. Le cancer médullaire familiale (FMTC) représente 35 % des formes génétiquement déterminées. Là encore, le cancer médullaire est constant, mais demeure la seule manifestation clinique.

Les mutations du gène RET sont multiples, situées dans les exons 10, 11, 13, 14 et 15, exceptionnellement 8 et 16. Les mutations correspondant au phénotype NEM 2 A sont principalement situées dans l'exon 11 (codon 634). Cette seule mutation représente 48 % de la totalité des mutations RET et 85 % des NEM 2 A [3]. Les mutations associées au phénotype NEM 2 B sont presque exclusivement une altération du codon 918 (M918T, exon 16), elles sont à l'origine de 98 % du phénotype NEM 2 B. De rares mutations du codon 883 à l'origine de phénotypes NEM 2B (exon 15) ont été rapportées dans quelques familles [4].

Les mutations associées au phénotype FMTC sont dans 40 % des cas, des mutations RET dans l'exon 10 (codon 609-611-618-620), ces deux derniers représentent 38 % des cas [5]. Dans les 60 % autres de FMTC, les mutations sont localisées dans les exons 14, principalement 804 et 844, mais aussi dans les exons 13 et 15.

La constatation d'une relation génotype — phénotype marquée incluant l'agressivité du cancer et donc l'âge d'apparition du CMT a permis de proposer une chirurgie à visée prophylactique, chez des patients appartenant à des familles identifiées [6]. Sous l'effet de la mutation RET, le CMT succède à une phase de développement d'îlots d'hyperplasie des cellules C, multiples et bilatéraux dans le corps thyroïde, puis apparaissent des foyers de micro cancer puis de cancer invasif [7].

À la différence de la chirurgie du cancer proposée à un stade précoce qui correspond au micro cancer sans atteinte ganglionnaire, la chirurgie prophylactique s'adresse à un corps thyroïde indemne de cancer et donc encore normal ou présentant au maximum une hyperplasie des cellules C.

En 2001, des recommandations sur la chirurgie prophylactique des cancers médullaires génétiquement déterminés, reposant sur le type de mutation et l'agressivité correspondante du cancer, ont été publiées. Les patients porteurs de mutations étaient classés selon trois groupes [8] : pour le groupe 3, **mutations à très haut risque** correspondant à la NEM 2 B (mutation 918-883), la chirurgie était recommandée le plus tôt possible avant la première année de vie. Pour le groupe 2, **mutations à haut risque**, principalement la mutation 634 des NEM 2 A, mais également les mutations 611, 618 et 620 sur les exons 10 et 11, la chirurgie était recommandée avant l'âge de

cinq ans. Pour le groupe 1, **mutations à faible risque** (mutation 609-768-790-791-804-891) il n'était pas donné de recommandation précise, l'âge de la chirurgie variant selon le contexte familial entre l'âge de cinq ans et l'âge de dix ans.

D'autres recommandations ont été ultérieurement apportées, Euromen [7], American Thyroid Association en 2009 [9] confortées par des études cliniques ultérieures [10]. Cette dernière classant les patients en quatre groupes, n'entraînait pas de modification des âges de prise en charge précédemment proposés.

L'âge de l'indication opératoire pour la chirurgie prophylactique ne reposait pas uniquement sur la mutation, mais également sur le taux de calcitonine. En effet, ce dosage constitue un élément essentiel de la décision thérapeutique, en particulier pour les mutations de type 2 et surtout de type 1.

Devant l'impossibilité d'obtenir actuellement des tests de stimulation par la penta gastrine, très utile dans un tel contexte, nous ne disposons aujourd'hui en France, que du dosage de calcitonine basal dont le taux normal est inférieur à 10 pg/ml, avec les trousses de dosage immunométriques. Chez un sujet porteur d'un phénotype NEM 2, ou FMTC, un niveau basal supérieur à 10 pg/ml doit être considéré comme pathologique [7]. Si la limite supérieure de la normalité du taux de calcitonine est bien définie chez le grand enfant, l'adolescent et l'adulte, elle reste imprécise chez l'enfant de moins de trois ans [11]. En outre il n'existe pas de valeur discriminante précisant la limite entre l'hyperplasie des cellules C et le micro cancer [12]. Cependant deux séries récentes ne retrouvent pas d'extension extra thyroïdienne pour des valeurs de calcitonine basale inférieures à 30 pg/ml pour l'une et 60 pg/ml pour l'autre [13, 14].

Pour les mutations siégeant dans l'exon 10 ou 11 et correspondant principalement à la NEM 2 A avec la mutation 634, la prévalence du cancer à l'âge de cinq ans, varie de 50 à 60 % mais la possibilité d'un micro cancer avant l'âge de deux ans a été rapportée [15, 16, 7, 17]. De même si l'atteinte ganglionnaire est considérée comme exceptionnelle avant l'âge de dix ans [18], elle a été rapportée dès l'âge de cinq ans et onze mois [19].

L'indication opératoire de chirurgie prophylactique à l'âge de cinq ans, correspond donc à la limite supérieure d'une fourchette d'âge dont la limite inférieure demeure imprécise (deux ans, trois ans ?). La constatation d'une élévation du dosage de calcitonine constitue quelque soit l'âge, une indication opératoire formelle et l'évolution se fait vers la proposition d'une chirurgie prophylactique de plus en plus précoce autours de l'âge de deux ans [2]. Pour les mutations siégeant sur les exons 13-14-15, et correspondant en pratique le plus souvent à des FMTC, l'agressivité tumorale est très faible. Sur 84 patients opérés à des âges compris entre 32 et 44 ans, 10 ne présentaient aucune pathologie des cellules C et 28 une simple hyperplasie des cellules C [20]. À l'inverse des micro cancers ont été retrouvés dès l'âge de quatre ans pour une mutation 804 et entre dix et treize ans pour des mutations 790, 791 et 891 [17, 21, 22].

Il est donc, dans ce contexte, impossible de préciser un âge optimal pour la chirurgie prophylactique et outre le taux de calcitonine qui constitue là encore une indication

opératoire formelle en cas d'élévation, l'étude de l'histoire familiale du cancer est essentielle et conditionne la prise en charge et l'âge de la chirurgie. En cas de mutation 790, une décision prise au coup par coup à la place d'une thyroïdectomie prophylactique systématique a même été proposée [23].

Évoquer la chirurgie prophylactique du cancer médullaire de la thyroïde amène à préciser le geste. En effet, classiquement, la chirurgie du CMT impose d'associer à la thyroïdectomie totale un curage ganglionnaire au minimum du compartiment central [2]. En cas de chirurgie prophylactique où le cancer n'est pas encore développé, la thyroïdectomie totale seule est suffisante. Elle présente l'avantage d'une morbidité moindre par rapport au curage central qui majore de façon marquée, les risques d'hypocalcémie post opératoires et de façon moins nette, le taux de paralysie récurrentielle [24]. Il convient donc pour proposer une thyroïdectomie totale isolée, d'avoir la certitude que le patient ne présente pas de cancer et donc un risque nul d'atteinte ganglionnaire, élément essentiel du pronostic : chez l'enfant, la guérison à dix ans est de 100 % après chirurgie d'un CMT en l'absence d'atteinte ganglionnaire, elle chute à 84 %, en cas d'atteinte ganglionnaire [25].

Dans les mutations de très hauts risques, où le cancer médullaire est présent dès les premiers mois de la vie et où le risque d'atteinte ganglionnaire apparaît dès la première année, le curage central prophylactique sera systématiquement associé.

Dans les mutations à hauts risques, la thyroïdectomie totale isolée pourra être proposée, chez des patients opérés avant l'âge de cinq ans, parfois plus tôt si l'histoire familiale l'impose, à condition que le taux de calcitonine basal ne soit pas élevé. Pour les mutations à plus faibles risques, de niveau 1, plus que l'âge, qui dans certaines familles peut être très supérieur à dix ans, c'est la normalité du taux basal de calcitonine qui autorisera une simple thyroïdectomie totale.

Matériel et méthodes (Tableau 1)

De 1986 à 2011, 198 patients ont été traités dans le service d'un cancer médullaire de la thyroïde. Parmi eux, 16 patients ont été opérés à visée prophylactique.

Deux d'entre eux présentaient une mutation considérée initialement à très haut risque (niveau 3). Un enfant a été opéré à l'âge de deux ans et sept mois, porteur d'une mutation au codon 883 sur l'exon 15. Le taux de calcitonine basale était à 29 pg/ml. Une thyroïdectomie totale a été réalisée associée à un curage du compartiment central. Un deuxième patient, âgé de douze ans, présentant un dosage de calcitonine basale normale, était porteur d'une mutation sur le codon 918 (M918V). Cette mutation, atypique, est peu agressive, elle ne correspond pas aux classiques mutations 918 des NEM 2 B. La maladie a été diagnostiquée après chirurgie d'un goitre chez le père âgé de 54 ans lorsque l'anatomopathologiste a retrouvé sur la pièce de thyroïdectomie un carcinome médullaire associée à une extension ganglionnaire.

Tableau 1

Mutation	Sexe	Age	CT N	CT>N	THT	THT + CC
634 (11)	♀	10		37 pg/ml	+	
634 (11)	♂	5			+	
634 (11)	♂	8		49 pg/ml		+
634 (11)	♀*	8		23 pg/ml		+
634 (11	♂*	14		23 pg/ml		+
634 (11)	♀	3		14 pg/ml	+	
768 (13)	♀	7	7 pg/ml		+	
804 (14)	♂	4	4 pg/ml		+	
804 (14)	♀	6	3 pg/ml		+	
804 (14)	♂	3	2 pg/ml		+	
804 (14)	♂	32	3 pg/ml		+	
804 (14)	♂	47		15,4pg/ml	+	
891 (15)	♂	9	2,5 pg/ml		+	
891 (15)	♂	6	2 pg/ml		+	
883 (15)	♂	2		29 pg/ml		+
918+ (15)	♂	12	5,7 pg/ml		+	

* frère et sœur opérés à 24 H d'intervalle
\+ Mutation 918 différente des mutations classiques NEM 2 B

Cette famille ne présentait pas un phénotype NEM 2 B.

— Six enfants étaient porteurs d'une mutation à hauts risques (niveau 2) intéressant le codon 634. Ils étaient âgés lors de la chirurgie de trois à quatorze ans, quatre d'entre eux de dix ans ou moins. Tous les patients présentaient un taux de calcitonine basale pré-opératoire supra-normal de 14 à 49 pg/ml. Tous les patients ont subi une thyroïdectomie totale associée pour trois d'entre eux à un curage du compartiment central.

— Huit patients présentaient des mutations de faible risque (niveau 1). Un sur l'exon 13 (codon 768), cinq sur l'exon 14 (codon 804) et deux sur l'exon 15 (codon 891). Tous ces patients ont été opérés entre l'âge de 3 ans et 47 ans. Six d'entre eux étaient âgés de moins de dix ans lors de l'intervention. Sept d'entre eux présentaient un dosage de calcitonine pré-opératoire basale normal, le plus âgé (47 ans) présentait un dosage de calcitonine basale légèrement supra-normal (15,4 pg/ml). Tous les patients ont subi une thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire.

Résultats (Tableau 2)

Les suites opératoires de ces patients ont toutes été simples, aucun d'entre eux n'a présenté de paralysie récurrentielle post-opératoire, aucun d'entre eux n'a présenté d'hypocalcémie définitive.

Les deux patients « étiquetés » à très haut risque, présentaient pour le porteur de la mutation 883, âgé de deux ans, un foyer de micro-cancer sans atteinte ganglionnaire. Il est vivant sans récidive, guéri biologiquement avec un recul de deux ans. L'adolescent de douze ans, présentant une mutation 918 atypique et un taux de calcitonine basale normale, présentait quelques foyers d'hyperplasie bilatérale des cellules C. Il est guéri biologiquement avec un recul d'un an.

Tableau 2

Mutation	Sexe	Age	Thyr. N	HCC	Micro KC No	Micro KC N+	Recul	Guéri Bio
634 (11)	♀	10			+		18 ans	+
634 (11)	♂	5			+		17 ans	+
634 (11)	♂	8			+		14 ans	+
634 (11)	♀*	8			+		6 ans	+
634 (11	♂*	14			+		6 ans	+
634 (11)	♀	3		+			3 ans	+
768 (13)	♀	7			+[9]		6 mois	+
804 (14)	♂	4	+				9 ans	+
804 (14)	♀	6		±			7 ans	+
804 (14)	♂	3	+				6 ans	+
804 (14)	♂	32		+			4 ans	+
804 (14)	♂	47		+			2 ans	
891 (15)	♂	9	+				6 ans	+
891 (15)	♂	6	+				6 ans	+
883 (15)	♂	2			+		2 ans	+
918+ (15)	♂	12		+			1 an	+

* frère et sœur opérés à 24 H d'intervalle
[9] Diagnostic de micro-cancer (Ø 0,05 mm) après relecture. Première lecture : HCC
\+ Mutation 918 différente des mutations classiques NEM 2 B

Les six patients porteurs d'une mutation à haut risque (634) présentaient pour le plus jeune d'entre eux (trois ans) des foyers d'hyperplasie des cellules C sans micro-carcinome. Tous les autres patients étaient porteurs de micro-cancer sans

atteinte ganglionnaire. Ces patients sont tous guéris cliniquement et biologiquement avec un recul variant de trois à dix-huit ans.

Enfin les patients porteurs de mutation à faible risque présentaient pour la mutation 668 avec une calcitonine pré-opératoire normale chez une enfant de sept ans, des foyers d'hyperplasie des cellules C qui après relecture des lames a abouti au diagnostic de micro-cancer de 0,05 mm de diamètre. Cette patiente est guérie avec un recul de six mois. Cinq patients porteurs d'une mutation 804 dont quatre d'entre eux avaient un taux de calcitonine pré-opératoire normal, présentaient pour deux d'entre eux un parenchyme thyroïdien normal, un troisième était porteur de rares foyers débutant d'hyperplasie des cellules C, le quatrième de foyers d'hyperplasie des cellules C. Le cinquième patient, âgé de 47 ans qui avait un taux de calcitonine légèrement supra-normal était également porteur de foyers d'hyperplasie des cellules C. Tous ces patients sont guéris biologiquement après une simple thyroïdectomie totale avec un recul variant de deux ans à neuf ans.

Deux patients porteurs d'une mutation 891 qui avaient un taux de calcitonine pré-opératoire normal, présentaient après thyroïdectomie totale une glande thyroïde normale. Ils sont tous deux guéris biologiquement avec un recul de deux ans.

Commentaires

Le cancer médullaire de la thyroïde dans sa forme génétiquement déterminée représente grâce à sa corrélation génotype-phénotype un rare modèle de chirurgie prophylactique du cancer.

Certains concernant cette prise en charge thérapeutique points doivent être soulignés.

Les mutations à très hauts risques, MEN 2 B, représentent l'indication idéale d'une chirurgie prophylactique très précoce compte tenu de la constante agressivité du cancer. Elle est en pratique rarement possible. En effet, la moitié des mutations MEN 2 B sont des mutations de novo, sans antécédent familial [26]. Le caractère asymptomatique de la pathologie thyroïdienne dans les premiers mois, voire les premières années de la vie, ne permet pas le diagnostic de la maladie [27]. Celui-ci ne repose, en pratique que sur la constatation d'un habitus spécifique ou de troubles liés au phénotype (pseudo Hirschprung). Compte tenu du caractère exceptionnel de cette affection, il n'est pas conseillé de réaliser systématiquement à la naissance, un dosage de calcitonine qui permettrait d'alerter le clinicien. La chirurgie est donc réalisée à un stade tardif, de cancer déjà associé à une extension ganglionnaire.

Dans les quelques cas de mutations 883, moins agressives que les mutations 918 [28] ce qui permet aux sujets atteints de se reproduire, le diagnostic peut être réalisé précocement du fait du contexte familial mais il existe souvent une réticence parentale à accepter l'idée d'une thyroïdectomie très précoce.

Pour les mutations à hauts risques, principalement la mutation 634 des NEM 2 A, on retrouve la même difficulté à obtenir un consensus entre l'équipe médicale et les

parents pour une chirurgie avant l'âge de cinq ans. Bien souvent la chirurgie est effectuée plus tardivement et en 2006, seulement 15 % des porteurs de la mutation 634 avaient été opérés en France avant l'âge de quinze ans [29]. Si une chirurgie tardive compte tenu des recommandations reste compatible avec la guérison des patients, les résultats se dégradent en fonction de l'âge de la chirurgie [30]. Skinner en 2007, rapportait que tous les enfants de sa série opérés avant l'âge de sept ans, étaient guéris, alors que six des vingt-deux opérés après l'âge de huit ans conservaient un taux anormal de calcitonine post opératoire [18].

Si 100 % des patients porteurs de mutation de niveau 1 étaient guéris après la chirurgie, on ne retrouvait que 86 % de guérison en cas de mutation de niveau 2 [31].

Pour les mutations à faible risque, correspondant aux mutations de niveau 1, outre le taux de calcitonine, l'histoire familiale doit être prise en compte pour proposer la chirurgie. Certains sujets âgés porteurs d'une mutation 790 ne présentent pas de pathologie thyroïdienne [23]. Il n'est pas possible de recommander une limite d'âge de dix ans ou vingt ans voire plus dans la mesure ou certaines familles clairement identifiées, n'ont présenté des cancers médullaires qu'à un âge avancé. Pour ces familles, la simple surveillance annuelle de calcitonine paraît satisfaisante mais la chirurgie sera proposée dés la constatation d'une élévation, même minime, du taux de calcitonine basale.

Les mutations à hauts risques de niveau 2 constituent du fait de leur nombre et de leur agressivité potentielle le problème majeur. La réalisation d'une chirurgie prophylactique précoce, bien avant l'âge de cinq ans, vers l'âge de deux ans paraît souhaitable. Elle autorise la réalisation d'une simple thyroïdectomie à la morbidité très faible. La chirurgie est effectuée à un âge où les séquelles psychologiques traumatisantes d'une intervention sont rapidement oubliées et où la suppression du risque de cancer médullaire favorise le développement d'un climat familial serein. Sous réserve d'une bonne prise en charge pédiatrique et endocrinologique, le traitement substitutif ne pose aucun problème d'adaptation. La thyroïdectomie, bien compensée biologiquement, n'entraîne aucun trouble de croissance physique ou intellectuelle. Un problème pratique se pose et correspond aux modalités de la prise en charge de ces jeunes enfants. L'intervention doit être effectuée par une équipe entraînée à la chirurgie thyroïdienne. Il peut s'agir de chirurgiens endocriniens, ORL, pédiatres. Cependant, il est fondamental que ces enfants soient opérés dans un environnement pédiatrique. Une coopération entre une équipe chirurgicale adulte experte en pathologie thyroïdienne et un service de chirurgie pédiatrique devrait être organisée dans chaque ville susceptible de prendre en charge ces patients. La thyroïdectomie prophylactique du cancer médullaire met les patients à l'abri de l'évolution du cancer, et autorise une surveillance allégée des sujets qui pour les FMTC ne risquent pas de développer d'autres pathologies.

À l'inverse, chez les patients présentant un phénotype MEN 2 A, la surveillance doit être prolongée, indéfinie, annuelle afin de dépister la survenue d'un phéochromocytome. L'imagerie n'a pas sa place pour un tel dépistage et un dosage annuel de

dérivés méthoxylés urinaires ou plasmatiques est suffisant. Ce n'est qu'en cas d'anomalie biologique que des examens d'imagerie seront demandés pour localiser le phéochromocytome, potentiellement multifocal de façon synchrone ou métachrone. Le risque de développer une hyperparathyroïdie primaire symptomatique est faible. Un dosage annuel du taux de calcium, complété en cas d'hypercalcémie par un dosage de parathormone complètera le bilan effectué à la recherche du phéochromocytome.

CONCLUSION

La chirurgie prophylactique du cancer médullaire de la thyroïde représente un exemple quasiment unique de la possibilité de prévenir le cancer dans une pathologie génétiquement déterminée. Elle repose sur la bonne corrélation génotype-phénotype associée à une très forte pénétrance de la mutation concernant le CMT. L'apport de la biologie et du dosage de calcitonine permet d'affiner les indications opératoires, en particulier dans les formes à faibles risques, ne nécessitant pas de chirurgie précoce. Il existe encore des réticences familiales, voire médicales à la réalisation d'une thyroïdectomie totale chez des jeunes ou très jeunes enfants mais la qualité des résultats obtenus par une prise en charge optimale devrait rapidement venir à bout de ces réticences.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Mirallie E., Iacobone M., Sebag F., Henry J.F. — Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum Calcitonine. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2004, *30,* 790-795.

[2] Nicolli-Sire P., Carnaille B., Chabre O., Kraimps J.L., Peix J.L. — Chapitre 6. Cancer médullaire familial. Néoplasie endocrinienne multiple de type 2. In Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Boulogne-Billancourt : INCA, décembre 2009, 153-174. (Collection Recommandations & référentiels).

[3] Raue F., Frank-Raue K. — Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones*, 2009, *8*, 23-28.

[4] Gimm O., Marsh D.J., Andrew S.D., Frilling A., Dahia P.L., Mulligan L.M. *et al.* — Germine dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without condon 918 mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, *82*, 3902-3904.

[5] Eng C., Clayton D., Shuffrnecker I., Lenoir G., Cote G., Gagel R.F. *et al.* — The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. — International REET mutation consortium analysis. *JAMA,* 1996, *276*, 1575-1579.

[6] Wells S.A. Jr, Skinner M.A. — Prophylactic thyroidectomy based on direct genetic testing in patients at risk for the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*, 1998, *106*, 29-34.

[7] Machens A., Niccoli-Sire P., Hoegel J., Frank-Raue K., Van Vroonhoven J.J., Roeher H.D. *et al.* — Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003, *349*, 1517-1525.

[8] Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P., Beck-Peccoz P., Bordi C. *et al.* — Guideline for diagnosis and therapy of ME2 type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, *86*, 5658-5671.

[9] Kloos R.T., Eng Ch., Devans D.B., Francis G.L., Gagel R.F., Gharib H. *et al.* — Medullary thyroid cancer: mangagement guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2009, *19*, 565-612.

[10] Grubbs E.G., Waguespack S.G., Rich Th. A., Xing Y., Ying A.K., Evans D.B. *et al.* — Do the recent American Thyroid Association (ATA) guidelines occurately guide the timing of prophylactic thyroidectomy in MEN2A? *Surgery*, 2010, *148*, 1302-1310.

[11] Basuyau J.P., Malleet E., Leroy M., Brunelle P. — Reference intervals for sermum calcitonin in men women and children. *Clin. Chem.*, 2004, *50*, 1828-1830.

[12] Heizmann O., Haecker F.M., Zumsteg U., Muller B., Oberholzer M., Oertli D. — Presymptomatic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia 2a. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2006, *32*, 98-102.

[13] Rohmer V., Vidal-Trecan G., Bourdelot A., Niccoli P., Murat A., Wemeau J.L. *et al.* — Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline mutation: a multicenter study of the Groupe Français d'Étude des Tumeurs Endocrines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 2011, *96*, 509-18.

[14] Elisei R., Romei C., Renzini G., Bottici V., Cosci B., Molinaro E. — The Timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011.

[15] Ukkat J., Lorentz K., Hinze R., Thomusch O., Dralle H. — Importance of early screening and prophylactic thyroidectomy in asymptomatic non index RET germline carriers. *World J. Surg.*, 2001, *25*, 713-717.

[16] Niccoli-Sire P., Murat A., Baudin E., Henry J.F., Proye C., Bigorne J.C. *et al.* — Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. The French Calcitonin Tumors Study Group (GZTC). *Eur. J. Endocrinol.*, 1999, *141*, 468-474.

[17] Machens A., Holzhausen H.J., Thanh P.N., Dralle H. — Malignant progression from C cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations. *Surgery*, 2003, *134*, 425-431.

[18] Skinner M.A., Moley J.A., Dikkey W.G., Owzar K., Debenedetti M.K., Wells S.A. Jr. — Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N. Engl. J. Med.*, 2005, *353*, 1105-1113.

[19] Niccoli-Sire P., Murat A., Rohmer V., Franc S., Chabrier G., Baldet L. *et al.* — Familial medullary thyroid carcinoma with non cysteine ret mutation: phenotype-genotype relationship in a large serie of patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, *86*, 3746-3753.

[20] Gimm O., Ukkatj., Niederle B.E., Weber T., Thanh P.N., Bruckhoff M. *et al.* — Timing and extent of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A — related RET mutations not affecting codon 634. *World J. Surg.*, 2004, *28*, 1312-1316.

[21] Jimenez C., Habra M.A., Huang S.C., El-Naggar A., Shapiro S.E., Evans D.B. *et al.* — Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotype correlation of the RET protooncogene 891 germline mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, *89*, 4142-4145.

[22] Frohnauer M.K., Decker R.A. — Update on the MEN 2A c804 RET mutation: is prophylactic thyroidectomy indicated? *Surgery*, 2000, *128*, 1052-1057.

[23] Bihan H., Baudin E., Meas T., Leboulleux S., Al Gghuzlan A., Hannoteaux V. *et al.* — Role of prophylactic thyroidectomy in RET 7900 familial medullary thyroid carcinoma. *Head Neck*, 2011, doi 10.1002/hed 21763.

[24] Proye C., Carnaille B., Vanhove L. — Morbidity from total thyroidectomy in subjects less than 15 years of age. A multicenter study of 107 cases. *Ann. Endocrinol.*, 1998, *59*, 93-98.

[25] Raval M.V., Sturgeon C., Bentrem D.J., Elaraj D.M., Stewart A.K., Winchester D.J. *et al.* — Influence of lymp mode metastases on survival in pediatric medullary thyroid cancer. *J. Pediatr. Surg.*, 2010, *45*, 1947-1954.

[26] Brauckhoff M., Gimm O., Weiss C.L., Ukkat J., Sekulla C., Brauckhoff K. *et al.* — Multiple endocrine neoplasia 2B syndrome due to codon 918 mutation: clinical manifestation and course in early and late onset disease. *World j. Surg.*, 2004, *28*, 1305-1311.

[27] Wray C.J., Rich T.A., Waguespack S.G., Cee J.E., Perrier N.D., Evans D.B. — Failure to recognize multiple endocrine neoplasia 2B: more common than we think? *Ann. Surg. Oncol.*, 2008, *15*, 293-301.

[28] Jasim S., Ying A.K., Waguespack S.G., Rich T.A., Grubbs E.G., Jimenez C. *et al.* — Multiple endocrine neoplasia type 2B with a RET prot-oncogene A883F mutation displays a more indolent form of medullary thyroid carcinoma compared with a RET MG 918 T mutation. *Thyroid*, 2011, *21*, 189-192.

[29] Piolat C., Dyon J.F., Sturm N., Pinson S., Bost M., Jouk P.S. *et al.* — Very early prophylactic thyroid surgery for implants with a mutation of the RET proto-oncogene at codon 634: evaluation of the implementation of interval guidelines for MEN type 2 in a single center. *Clin. Endocrinol (Oxf)*, 2006, *65*, 118-124.

[30] Schreinemakers J.M.J., Vriens M.R., Valk G.D., Degroot J.W., Plukker J.T., Bax K.M.A. *et al.* — Factors predicting outcome of total thyroidectomy in young patients with multiple endocrine neoplasia type 2: a nationwide long-term follow-up study. *World J. Surg.*, 2010, *34*, 852-860.

[31] Frank-Raue K., Buhr H., Dralle H., Klar E., Senninger N., Weber T. *et al.* — Long term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, *155*, 229-236.

DISCUSSION

M. Raymond ARDAILLOU

Dans le dépistage de cancer médullaire de la thyroïde, le dosage de la procalcitonine est-il utile ? Y a-t-il une hypocalcémie ? Et sinon, la normocalcémie s'explique-t-elle par une hyperparathyroïdie secondaire compensatrice ?

Le dosage de pro-calcitonine n'est pas indiqué pour le dépistage du cancer médullaire de la thyroïde. Il n'y a également pas d'hypocalcémie. La normocalcémie ne s'explique pas par une hyperparathyroïdie secondaire compensatrice car lors de la prise en charge initiale la plupart de ces patients ne présentent pas d'anomalie de la fonction parathyroïdienne.

M. Daniel COUTURIER

Même dans les familles où la prédisposition aux cancers gynécologiques (sein, ovaire, endomètre) est évidente n'est-il pas délicat ou même acceptable de proposer à des jeunes femmes une chirurgie mutilante et stérilisante ? Il faudrait que Jean-Daniel Picard prenne connaissance de l'excellente conclusion de Dominique Stoppa-Lyonnet. La thyroïdectomie indispensable dans la forme familiale de cancer médullaire chez le très jeune enfant notamment dans le MEN2B est-elle bien acceptée par les parents ou observe-t-on souvent des refus ?

La chirurgie prophylactique pour le cancer médullaire de la thyroïde n'est malheureusement que rarement proposée de façon très précoce dans les NEM2B en raison d'un fréquent retard diagnostique. Compte tenu de la sévérité et de l'agressivité du cancer médullaire, il est cependant assez facile de convaincre les patients de l'intérêt d'une chirurgie rapide lorsque le diagnostic est réalisé à un stade très précoce. Cette chirurgie prophylactique peut être en effet considérée comme d'une morbidité extrêmement faible sinon nulle et la substitution après thyroïdectomie n'entraîne aucune anomalie de croissance physique ou intellectuelle chez ces enfants. Elle crée cependant la contrainte d'un suivi régulier qui reste toutefois indiqué en raison du risque de développement d'autres lésions dans le cas d'une poly-endocrinopathie.

M. André VACHERON

Y a-t-il des prédispositions génétiques dans les autres cancers thyroïdiens : cancers folliculaires, ou abominables cancers anaplasiques ?

Il existe probablement des prédispositions génétiques pour certains autres cancers thyroïdiens et en particulier les cancers différenciés. Toutefois ces prédispositions ne sont pas encore nettement précisées et n'autorisent pas l'instauration de procédés de dépistage. Compte tenu de la fréquence des cancers et micro-cancers différenciés de la thyroïde, on peut considérer que les formes réellement familiales sont tout à fait exceptionnelles. Dans le cadre des cancers anaplasiques on sait maintenant qu'ils correspondent à l'évolution brutale d'un cancer différencié resté très longtemps méconnu. Il n'y a donc pas pour ces formes sévères, mais fort heureusement très rares maintenant, de dépistage génétique possible.

M. Yves CHAPUIS

Avez vous déploré une hypoparathyroïdie après vos exérèses thyroïdiennes ? Avez-vous une expérience, indépendamment de votre série, d'une récidive du cancer médullaire chez des enfants ayant fait l'objet d'une thyroïdectomie respectant d'un côté une lame de parenchyme afin de préserver les parathyroïdes en particulier dans l'éventualité d'un curage ganglionnaire central ?

Par chance, dans cette série de patients nous n'avons aucune hypo-parathyroïdie définitive. Quelques enfants ont présenté durant les premières semaines post-opératoires une baisse modérée de la calcémie qui a nécessité un traitement complémentaire de calcium per-os. Dans tous les cas ce traitement a rapidement pu être stoppé. Dans le cas des récidives sur un foyer thyroïdien laissé en place lors de la première intervention, ce risque peut être considéré comme très faible dans le cadre de la chirurgie prophylactique. Le

point de départ du cancer est en effet très précisément localisé au niveau de la jonction du tiers moyen, tiers supérieur du lobe qui doit être impérativement réséqué en totalité. Le risque de récidive est essentiellement lié au développement ultérieur de localisations ganglionnaires. Dans le cadre du curage central, il est sûrement préférable de réaliser l'auto-transplantation d'une glande qui ne peut être conservée *in situ* plutôt que de laisser en place, en particulier pour les glandes supérieurs un volume significatif de parenchyme thyroïdien.

M. Christian NEZELOF

Quel est le rôle des ectopies thyroïdiennes dans les thyroïdectomies totales ? Dans les syndromes MEN2A et surtout 2B, la survenue d'un phéochromocytome est presque obligatoire, pourquoi une résection prophylactique des surrénales n'est-elle pas proposée ?

Le rôle des ectopies thyroïdiennes dans les thyroïdectomies totales ne constitue pas un problème pour les cancers médullaires. En effet, pour des raisons de migrations embryologiques, les zones pouvant contenir des reliquats thyroïdiens, en particulier tractus thyréoglosse ne sont pas concernés par les cellules C, point de départ des carcinomes médullaires. Il n'y a pas lieu de proposer une surrénalectomie prophylactique en raison du risque de phéochromocytome car la surrénalectomie bilatérale nécessaire compte tenu du caractère multi-focal de ces phéochromocytomes est une intervention très lourde de conséquences. En outre la survenue du ou des phéochromocytomes n'est pas constante à la différence du cancer médullaire et elle peut survenir tardivement après la cure du cancer médullaire tout comme d'ailleurs le phéochromocytome peut déjà exister lors du diagnostic de cancer. Il est en outre facile de surveiller ces patients par la biologie et le dosage des dérivés méthoxylés plasmatiques qui permettrait d'identifier l'apparition d'un phéochromocytome bien avant qu'il puisse représenter un risque pour le patient.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1261-1278, séance du 9 octobre 2012

Séance dédiée aux rhumatismes inflammatoires

COMMUNICATION

Les nouveautés physiopathologiques à la base de la révolution thérapeutique des biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires

Mots-clés : Biothérapie. Lymphocytes. Polyarthrite rhumatoïde. Spondylarthrite. Lupus érythémateux disséminé.

Pathophysiological advances underlying the biotherapeutic revolution in inflammatory rheumatism

Key-words (Index medicus): Biological therapy. Lymphocytes. Arthritis rheumatoid. Spondylarthritis. Lupus erythematosus systemic.

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

Xavier MARIETTE *

RÉSUMÉ

Des progrès spectaculaires ont été faits dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, des spondylarthrites et des connectivites ou maladies systémiques auto-immunes, progrès qui ont permis l'utilisation de nouveaux traitements biologiques dans ces trois groupes de maladies. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la découverte des anticorps anti-citrulline ou ACPA (anti-citrullinated peptide antibody), dont la spécificité est de 95 à 98 % et qui peuvent être présents avant le début de la maladie, a permis un diagnostic plus précoce et une compréhension nouvelle de la maladie. Les nouveautés physiopathologiques sur le rôle des cytokines (TNFα et IL-6), des lymphocytes B, de la co-stimulation des lymphocytes T ont permis des avancées thérapeutiques majeures. Dans les spondylarthrites, les inhibiteurs du TNFα sont efficaces. Dans le lupus et le syndrome de Gougerot Sjögren, les gènes stimulés par l'interferon de type 1 sont hyper exprimés de même que la cytokine BAFF (ou BLyS) activant les lymphocytes B. Ces découvertes physiopathologiques sont à la base de nouveautés thérapeutiques.

* Rhumatologie, Hôpitaux universitaires Paris-Sud, AP-HP, Université Paris-Sud, INSERM U1012., 63 av. Gabriel Péri — 94276 Le Kremlin Bicêtre, e-mail : xavier.mariette@bct.aphp.fr

Tirés à part : Xavier Mariette, même adresse
Article reçu le 14 septembre 2012, accepté le 8 octobre 2012

SUMMARY

Major advances have been made in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and connective tissue diseases, leading to new biotherapies. In rheumatoid arthritis, the discovery of anti-citrulline antibodies (ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies), whose specificity is between 95 % and 98 % and may be present before symptom onset, allowed early diagnosis and provided new pathological insights. Studies of the role of cytokines, B cells and co-stimulation of T cells revealed novel therapeutic targets. TNF inhibitors are effective in spondyloarthritis. In lupus and Sjögren's syndrome, genes stimulated by IFN type 1 are hyper-expressed, along with BAFF (or BLyS), a B lymphocyte-activating cytokine.

INTRODUCTION

L'inflammation de la synoviale, qui définit le rhumatisme inflammatoire, peut être due à plusieurs groupes de maladies bien différents (tableau 1).

Tableau 1. — Les différents types de rhumatismes inflammatoires

- Arthrites septiques
- Arthrites microcristallines
  - Goutte
  - Chondrocalcinose articulaire
  - Rhumatisme à hydroxyapatite
- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondyloarthrites
  - Spondylarthrite ankylosante
  - Rhumatisme psoriasique
  - Arthrite réactionnelle
  - Rhumatisme des maladies inflammatoires intestinales
- Connectivites ou maladies systémiques
  - Lupus érythémateux systémique
  - Syndrome de Gougerot Sjögren
  - Dermatopolymyosite
  - Sclérodermie
- Vascularites primitives
  - Périartérite noueuse
  - Granulomatose avec polyangéite (ex maladie de Wegener)
  - Polyangéite microscopique
  - Syndrome de Churg et Strauss

Dans cette synthèse, nous ne parlerons pas des arthrites septiques ou des arthrites microcristallines. Nous résumerons les progrès spectaculaires qui ont été faits dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR), des spondylarthrites et des connectivites ou maladies systémiques auto-immunes, progrès physiopathologiques qui ont permis l'utilisation de nouveaux traitements biologiques dans ces trois groupes de maladies.

NOUVEAUTÉS DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PR

Généralités

La PR est un prototype de maladie auto-immune impliquant à la fois des lymphocytes T et des lymphocytes B auto-réactifs. Ceci est démontré par la présence d'auto-anticorps dans le sérum des patients dans trois quarts des cas et le transfert possible de la maladie par les lymphocytes dans les modèles animaux de PR. Cette maladie auto-immune touche essentiellement la synoviale mais peut également se compliquer de manifestations systémiques (vascularite, pleurésie, pneumopathie interstitielle). C'est la plus fréquente des maladies auto-immunes systémiques avec une prévalence de 0,3 à 0,5 % de la population générale [1].

Ces vingt dernières années ont été marquées par des découvertes physiopathologiques majeures à l'origine de la révolution thérapeutique des biothérapies [2].

La découverte de nouveaux auto-anticorps

Les immunologistes ont l'habitude de tester le sérum de patients atteints de maladies auto-immunes sur différentes coupes de tissus animaux. Au début des années 1990 on s'est ainsi rendu compte qu'environ la moitié des sérums de PR était capable de se fixer sur l'œsophage de rat. Contrairement à celui de l'homme, l'œsophage de rat est kératinisé et le sérum des patients marquait la partie kératinisée de l'organe. Ces anticorps ont été appelés anticorps anti-kératine puis on s'est rendu compte que cet épithélium kératinisé contenait une protéine en grande quantité : la filagrine, qui était le siège du marquage. Enfin, en 1995, l'équipe toulousaine de Guy Serre et une équipe néerlandaise ont pu montrer que la structure qui était marquée était un acide aminé particulier, la citrulline, qui était présent en grande quantité dans la filagrine [3, 4]. La citrulline est un acide aminé dérivé de l'arginine sous l'action de déiminase. C'est grâce à cette histoire de poupée russe qu'on a découvert les anticorps anti-citrulline. Pour les détecter aujourd'hui, on utilise une technique ELISA avec des peptides artificiels citrullinés en grande abondance et on appelle ces anticorps les anticorps anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide). En fait ces peptides cycliques citrullinés sont bien sûr artificiels et n'existent pas dans le corps humain. On connaît plusieurs protéines qui peuvent être citrullinés : le fibrinogène, la vimentine, le collagène, l'α-énolase. Et on ne sait toujours pas laquelle de ces protéines physiologiques citrullinées est responsable de l'immunisation anti-citrulline dans la PR. Le

meilleur qualificatif pour dénommer ces anticorps anti-citrullines est donc le terme ACPA (Anti-Citrullinated Peptide Antibody).

La spécificité des ACPA

Quand le test anti-CCP a été mis sur le marché on a rapidement réalisé que ce dosage était d'une très grande utilité pour faire un diagnostic précoce de PR. En effet, la sensibilité est de l'ordre de 70 %, l'auto-anticorps étant présent dès le début de la maladie mais surtout la spécificité est de 95 à 98 %, ce qui est exceptionnel pour un dosage biologique dans une maladie complexe [5]. Ainsi, le dosage des anticorps anti-CCP doit être connu de tout généraliste et tout patient présentant une arthrite ou des douleurs articulaires inflammatoires de plus de 6 semaines doit bénéficier de ce dosage. La positivité des ACPA fait partie des nouveaux critères ACR-EULAR 2010 de PR. Grâce à ce test, un diagnostic beaucoup plus précoce de la maladie peut être effectué, ce qui permet la mise en place très précoce d'un traitement de fond et ainsi d'éviter l'évolution vers la destruction cartilagineuse et donc vers le handicap.

L'autre auto-anticorps fréquemment présent dans la maladie est le facteur rhumatoïde qui est un anticorps anti-IgG, le plus souvent une IgM anti-IgG. On sait aujourd'hui qu'on développe des anticorps contre nos propres IgG quand celles-ci sont complexées à un antigène. Ceci explique la faible spécificité de la présence de facteur rhumatoïde dans la PR (environ 70 %). La présence de facteur rhumatoïde peut se voir dans d'autres maladies auto-immunes (syndrome de Gougerot Sjögren, lupus...), dans des maladies infectieuses et avec le vieillissement. Il n'y a aujourd'hui pas de bonne explication pour comprendre pourquoi ils sont plus fréquents dans la PR que dans d'autres maladies auto-immunes.

La deuxième grande nouveauté concernant les auto-anticorps dans la PR est la démonstration que les deux auto-anticorps de la maladie (ACPA et facteur rhumatoïde) apparaissent plusieurs années avant le début des signes cliniques. Ceci a pu être démontré grâce à des cohortes de militaires américains ou de donneurs de sang suédois qui bénéficient d'un prélèvement sanguin annuel congelé et qui ont développé secondairement une PR. Environ 50 % des patients qui développaient la maladie articulaire avaient des auto-anticorps plusieurs années avant le début de la maladie [6].

Le rôle physiopathologique des ACPA : un lien entre les facteurs génétiques et environnementaux connus de prédisposition à la PR

La spécificité des ACPA dans la PR étant si importante, il était probable que ces anticorps jouent un rôle dans la physiopathologie de la maladie.

La première idée a été de regarder si la synoviale de patients atteints de PR était anormalement citrullinée. C'est le cas en comparaison avec des synoviales normales ou de patients atteints d'arthrose. Par contre, la citrullination est la même pour d'autres rhumatismes inflammatoires non PR. Ainsi la citrullination accompagne n'importe quel processus inflammatoire, et pourtant ce n'est que dans la PR que cette

citrullination entraîne une réaction immunitaire en stimulant des lymphocytes T et des lymphocytes B anti-citrulline qui vont se différencier en plasmocytes et secréter des ACPA. Comment expliquer ce paradoxe ? L'explication a été apportée par le groupe suédois de Lars Klareskog qui a pu mettre en relation un facteur génétique et un facteur d'environnement de prédisposition à la PR, et la production d'ACPA [5]. Il était connu depuis plusieurs décennies que le tabac était un facteur d'environnement prédisposant à la PR avec un risque relatif de 2 à 3. Il a rapidement été mis en évidence que le tabac était associé aux 70 % de PR ACPA+ et pas aux 30 % de PR ACPA-. De la même façon, les PR ACPA+ et pas ACPA- sont associées à certains allèles HLA de classe 2 caractérisés par un épitope partagé (QKRAA) situé entre la position 70 et 74 de la chaîne bêta et correspondant à la présentation du peptide. Le groupe de Lars Klareskog a montré que cet épitope partagé était capable de présenter des peptides uniquement dans leur forme citrullinée. Il a par ailleurs démontré que le tabac était capable d'entraîner une augmentation de la citrullination au niveau des macrophages [5].

Ainsi, un schéma physiopathologique se dessine. Différents stimuli environnementaux peuvent augmenter la citrullination des protéines, par exemple le tabac ou certaines stimulations bactériennes. On s'intéresse particulièrement à la citrullination bactérienne induite par porphyromonas gingivalis, une bactérie de la bouche responsable des parodontopathies chroniques. En effet cette bactérie est l'une des seules du monde microbien qui possède une déiminase endogène capable de citrulliner l'arginine bactérienne et aussi humaine ; et il existe une association épidémiologique entre parodontopathie et PR [7]. Chez la majorité des individus cette citrullination anormale n'a aucun effet. Chez les individus possédant l'épitope partagé, les peptides citrullinés vont alors être présentés au système immunitaire, activer des lymphocytes T anti-citrulline qui vont secondairement activer des lymphocytes B anti-citrulline, ces derniers se différenciant en plasmocytes sécrétant des ACPA [5].

La dernière étape restant à démontrer est que cette immunité anti-citrulline (faite de lymphocytes T, de lymphocytes B et d'anticorps) peut être responsable de lésions articulaires destructrices. Dans deux modèles animaux, mais qui sont cependant discutés, il a pu être possible de déclencher une polyarthrite destructrice en immunisant des animaux transgéniques pour l'épitope HLA partagé humain avec du fibrinogène citrulliné, ce déclenchement étant impossible par une immunisation avec du fibrinogène non citrulliné ou en présence d'autres allèles HLA [8].

Ces nouveautés physiopathologiques majeures suggèrent des mesures thérapeutiques préventives simples comme l'arrêt du tabac ou le maintien d'une bonne hygiène buccale pour éviter l'infection chronique à prophyromonas gingivalis et la parodontopathie. Elles suggèrent aussi des mesures thérapeutiques curatrices totalement nouvelles par l'induction d'une tolérance spécifique vis à vis des protéines citrullinées. Des protocoles thérapeutiques très nouveaux utilisant ce type de thérapie cellulaire ont débuté très récemment.

Le rôle des lymphocytes B

Si la tolérisation spécifique contre les peptides citrullinés reste actuellement une voie de recherche compliquée, le rôle majeur des auto-anticorps présents avant même le début de la maladie a fait suggérer qu'une déplétion globale des lymphocytes B pourrait être bénéfique dans cette maladie auto-immune. L'idée est venue au début des années 2000 d'un rhumatologue anglais Jonathan Edwards qui pensait que l'élimination des lymphocytes B à activité facteur rhumatoïde était cruciale pour le traitement de la PR [9]. Il a été conforté par l'observation de quelques malades présentant à la fois un lymphome et une PR et traités par rituximab avec une bonne efficacité à la fois sur le lymphome et sur la PR.

Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, a alors été développé dans la PR avec succès (cf. l'article de B. Combe) et a démontré une bonne efficacité et une bonne tolérance dans le traitement de la PR résistante au méthotrexate. De façon intéressante, nous avons pu montrer que les patients présentant des auto-anticorps et ayant un taux élevé d'IgG avaient une meilleure réponse à cette biothérapie anti-lymphocytes B [10].

Le rituximab entraîne une déplétion totale des lymphocytes B sanguins et partielle des lymphocytes B tissulaires avec un effet plus important sur les lymphocytes B auto-immuns, ce qui va entraîner une diminution de la sécrétion d'auto-anticorps. Dans la PR, les lymphocytes B sont aussi des cellules présentatrices de l'antigène aux lymphocytes T et sont des cellules productrices de cytokines, notamment d'interleukine 6 (IL-6) (Figure 1). Sur le plan thérapeutique, on aimerait dans l'avenir être sans doute plus spécifique que le rituximab, par exemple tuer spécifiquement les lymphocytes B auto-immuns, ou inhiber la migration des lymphocytes B mémoires auto-immuns vers la synoviale, ou inhiber la fonction des lymphocytes B auto-réactifs sans entraîner leur mort.

Le rôle des lymphocytes T

Comme nous l'avons vu, dans toute réaction immunologique, les premières cellules stimulées sont les lymphocytes T qui vont ensuite activer des lymphocytes B. Dans la PR, les lymphocytes T auto-immuns jouent un rôle pathogène certain et il paraît intéressant sur le plan thérapeutique d'inhiber leur activation excessive. Pour être activé, un lymphocyte T doit reconnaître, en plus d'un peptide spécifique présenté par le complexe HLA, des molécules de co-stimulation. L'un de ces systèmes de co-stimulation consiste en la fixation d'un ligand du lymphocyte T, CD28, sur deux récepteurs de la cellule présentatrice d'antigène, CD80 et CD86 (Figure 2). Ce système est inhibé par une molécule soluble ou exprimée à la surface des lymphocytes T régulateurs, CTLA-4, qui va se fixer sur CD80/86 avec une affinité plus forte que CD28 et empêcher ainsi l'activation des lymphocytes T.

Cette propriété physiopathologique de CTLA-4 est utilisée en thérapeutique de deux façons :

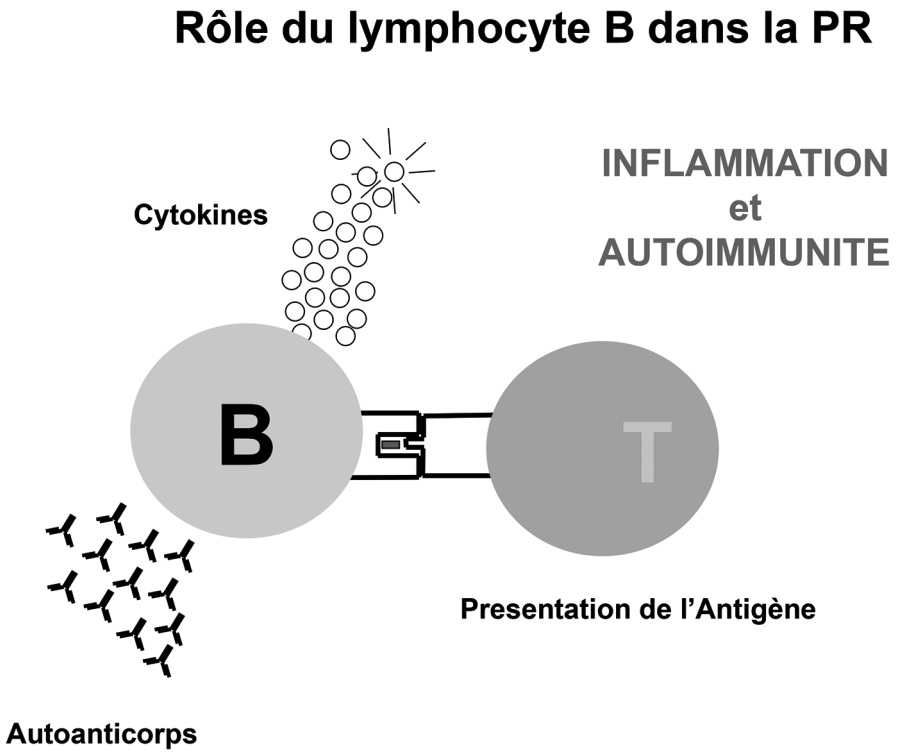


Fig. 1.

— La molécule CTLA-4 fusionnée à un fragment Fc d'IgG (pour augmenter sa demi-vie) a un rôle immunosuppresseur en inhibant l'activation du lymphocyte T. Cette molécule appelée abatacept a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la PR résistante au méthotrexate [11]. Sa petite cousine, le belatacept, CTLA-4-Ig avec une affinité un peu plus forte que l'abatacept sur CD80/86, vient de recevoir une autorisation de mise sur le marché dans le traitement préventif du rejet de greffe rénale [12].

— De façon intéressante, la molécule que l'on pourrait appeler inverse, c'est à dire un anticorps anti-CTLA-4 va activer les lymphocytes T en neutralisant ce signal inhibiteur. Cette molécule, l'ipilimumab, vient de démontrer son efficacité dans le traitement des mélanomes métastasés [13]. De façon intéressante les effets secondaires de l'anti-CTLA-4 dans le traitement du cancer sont l'apparition de colites inflammatoires ou de maladies auto-immunes comme le vitiligo.

Jusqu'à récemment, seul un type de lymphocytes T effecteur était connu pour jouer un rôle dans les maladies auto-immunes : les lymphocytes TH1 sécrétant de l'interleukine 2 et de l'interféron gamma. Récemment, il a été mis en évidence un

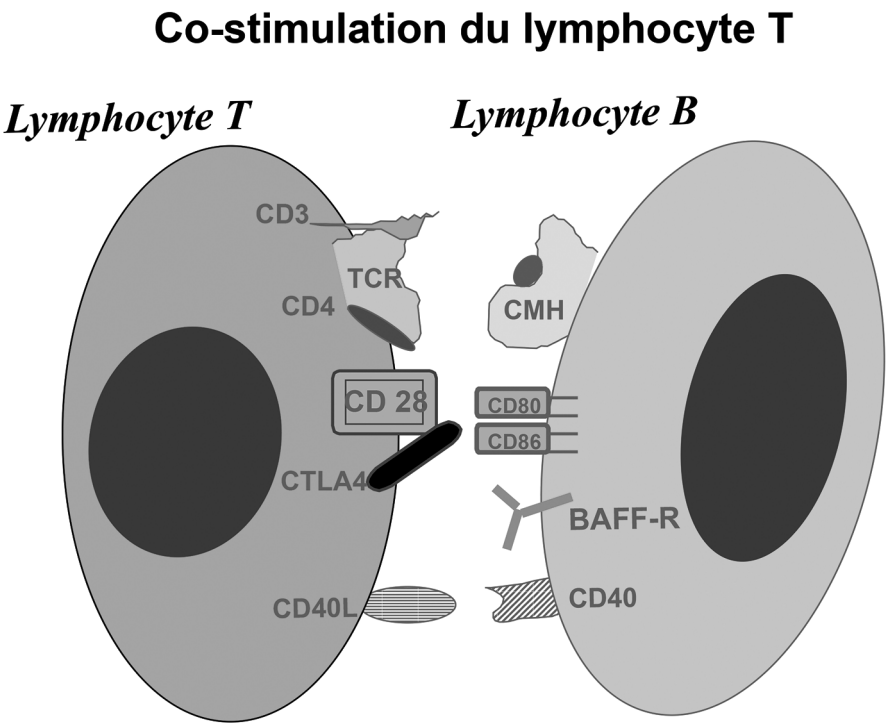


Fig. 2.

autre type de lymphocyte T jouant un rôle dans plusieurs maladies auto-immunes dont la PR : les lymphocytes TH17 caractérisés par la sécrétion d'une nouvelle cytokine appelée IL17 [14]. Des essais thérapeutiques avec des anticorps anti-IL17 sont en cours dans la PR.

Enfin, il existe des lymphocytes T régulateurs qui contrôlent l'activité des lymphocytes T effecteurs TH1 et TH17. Des stratégies de thérapie cellulaire utilisant ces lymphocytes T régulateurs vont se mettre en place prochainement dans le traitement de certaines maladies auto-immunes dont la PR.

Le rôle des cytokines

Toute réaction immunitaire, qu'elle soit auto-immune ou non, aboutit à la sécrétion de cytokines qui sont les médiateurs de l'inflammation et particulièrement dans la PR de la douleur et de la destruction articulaire. On a vu plus haut le rôle de l'IL17 sécrétée par les lymphocytes TH17 mais les résultats thérapeutiques les plus spectaculaires dans la PR ont été obtenus en inhibant les deux principales cytokines de l'inflammation que sont le Tumor necrosing factor alpha (TNFα) et l'IL-6.

Le rôle du TNFα

Le TNFα est une cytokine retrouvée pour la première fois dans le surnageant de cellules tumorales et qui a été retrouvé impliqué dans tous les phénomènes inflammatoires. L'histoire des anti-TNF dans la PR est l'exemple d'une démarche scientifique logique aboutissant à des médicaments innovants, ce qui est loin d'être le cas pour tous les médicaments innovants où, souvent le hasard garde une place importante. Les souris transgéniques pour le TNF développent une arthrite chronique destructrice ressemblant à la maladie humaine. Les anti-TNF murins améliorent les animaux. Il a ensuite été démontré une augmentation du TNF au sein des lésions inflammatoires synoviales de malades atteints de PR. Enfin, les premiers anti-TNF humains ont été fabriqués et ont montré une efficacité [15].

Les cinq différents inhibiteurs du TNF actuellement sur le marché sont décrits dans l'article de B. Combe. Il est intéressant de noter qu'il existe trois types de médicaments différents (Figure 3) : des anticorps anti-TNF chimériques ou humanisés (infliximab, adalimumab, golimumab), des molécules utilisant la partie variable d'un anticorps anti-TNF sans la partie constante qui a été remplacée par du PEG pour augmenter la demi-vie (certolizumab) et enfin un récepteur soluble naturel du TNF le TNF-R2 couplé au fragment Fc d'une IgG pour assurer sa demi-vie (etanercept). Ces cinq inhibiteurs du TNF sont efficaces dans la PR mais de façon intéressante il existe d'autres maladies inflammatoires, comme la maladie de Crohn, où seuls les anticorps monoclonaux et non le récepteur soluble sont efficaces. Ceci est probablement lié au fait que tous les anti-TNF inhibent de la même façon le TNF soluble mais que le récepteur soluble n'inhibe que très imparfaitement le TNF membranaire [16]. Ceci explique l'absence d'efficacité dans la maladie de Crohn mais explique aussi la moindre fréquence de tuberculose ou d'infections opportunistes avec le récepteur soluble [17] et peut-être une diminution de l'incidence des lymphomes avec ce dernier médicament [18].

Le rôle de l'IL-1

Dans les modèles animaux de polyarthrite rhumatoïde, l'IL-1 joue un rôle pathogène encore plus important que le TNF avec une excellente efficacité chez la souris des inhibiteurs de l'IL-1. Ainsi, chez l'homme, en même temps qu'ont été développés les premiers anti-TNF, est apparue la première molécule anti-IL-1 (anakinra). Cependant, chez l'homme l'efficacité de l'anakinra est beaucoup moins importante que celle des anti-TNF dans la PR. Une fois de plus, les hommes ne sont pas des souris... Les inhibiteurs de l'IL-1 ont retrouvé une deuxième jeunesse avec le traitement de maladies génétiques très rares : les maladies auto-inflammatoires.

Le rôle de l'IL6

Comme le TNF, l'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire ubiquitaire très liée à la réaction inflammatoire biologique et en particulier à l'augmentation de la C reactive protein (CRP). L'IL-6 a de plus comme particularité d'activer de façon importante

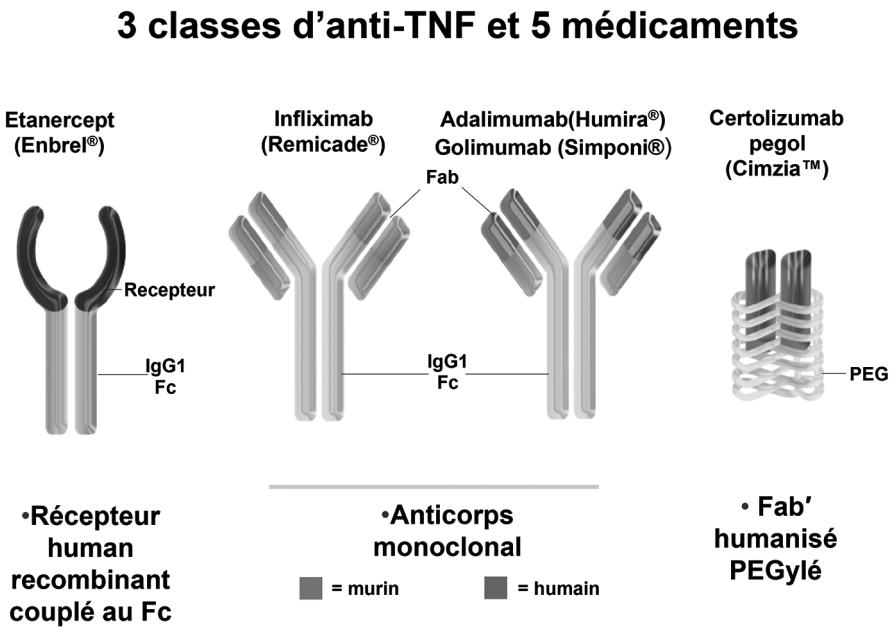


FIG. 3.

les lymphocytes B. Son taux est augmenté dans la PR à la fois dans la synoviale et dans le sang dès le début de la maladie [19]. L'inhibition thérapeutique de l'IL-6 a connu quelques problèmes au début de son développement car les anticorps anti-IL-6 pouvaient avoir un effet agoniste paradoxal. Le premier inhibiteur efficace de l'IL-6 est donc un anticorps anti-récepteur de l'IL6, le tocilizumab, qui a démontré son efficacité dans la PR résistante au méthotrexate (cf. article de B. Combe). De nouveaux anticorps inhibant directement la cytokine sont en cours de développement.

Les voies de signalisation des cytokines

Comme il a été indiqué plus haut, plusieurs cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogène dans la PR et l'inhibition de chacune de ces cytokines peut avoir un intérêt thérapeutique. Ces différentes cytokines utilisent des voies de signalisation communes pour médier leur effet pro-inflammatoire et il pourrait être tentant d'inhiber l'une de ces voies de signalisation. Actuellement, la voie de signalisation qui semble la plus intéressante à inhiber est l'inhibition des protéines janus kinases (JAK). Ces protéines sont situées sous les récepteurs de diverses cytokines et vont médier l'action de ces cytokines en se phosphorylant dès que le récepteur va être ciblé par son ligand. Ainsi JAK médie l'action de l'IL2, de l'IL6, de l'IL15, de l'IL12, de l'IL23, de l'interféron de type 1 et de l'interféron de type 2. Un inhibiteur

chimique des JAK (plus spécifique de JAK 1 et JAK 3), le tofacitinib, peut inhiber l'ensemble de ces cytokines (Figure 4). L'avantage est qu'il s'agit d'une petite molécule utilisable par voie orale et qu'elle cible plusieurs mécanismes d'action. L'inconvénient est bien sûr l'absence de spécificité en comparaison avec une biothérapie inhibant une seule cytokine et le risque d'effets secondaires plus importants. Cependant cette molécule vient de démontrer une excellente efficacité dans la PR avec une tolérance satisfaisante [20].

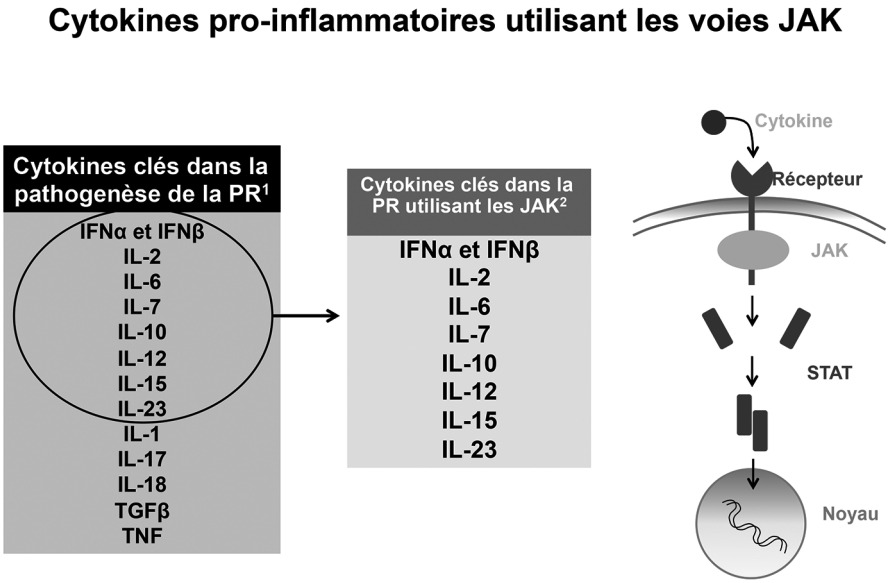


Fig. 4.

NOUVEAUTÉS DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DES SPONDYLARTHRITES

La spondylarthrite ankylosante (SPA) est le prototype des spondylarthrites et, à ce jour, reconnue comme une maladie inflammatoire non auto-immune. Il n'a jamais été mis en évidence d'auto-anticorps ou de lymphocytes T ou B auto-réactifs dans cette maladie. Le rôle de l'antigène HLA B27 est important mais on ne sait toujours pas comment il intervient. Contrairement à la PR, l'inflammation dans la SPA naît au niveau de la jonction entre le tendon ou le ligament et l'os, zone appelée enthèse.

En l'absence de nouveauté physiopathologique majeure dans la SPA ou les autres spondylarthrites, et en l'absence d'autre traitement efficace de ces maladies que les AINS, les rhumatologues ont essayé les nouvelles biothérapies de la PR dans ces indications. La grande surprise a été de trouver une efficacité spectaculaire des anti-TNF (quel que soit le type d'anti-TNF) [15] alors que, même si certains

chercheurs prétendent maintenant avoir prédit que le TNF jouait un rôle dans l'inflammation de l'enthèse, il n'y avait que très peu de bases physiopathologiques pour utiliser ces médicaments dans la SPA. Comme quoi, le hasard garde toujours une place dans la recherche thérapeutique. Il n'y a pas d'efficacité du rituximab, de l'abatacept, des anti-IL-6. Les anti-IL17 (inhibant les lymphocytes TH17) et les anti-IL-12/23 (inhibant les lymphocytes TH1 et TH17, ustékinumab) sont en cours d'exploration.

NOUVEAUTÉS PHYSIOPATHOLOGIQUES DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTÉMIQUES OU CONNECTIVITES

Nouveautés physiopathologiques dans le lupus érythémateux systémique (LES)

Plusieurs décennies après Fred Siguier, le LES, bien que maladie rare, reste une maladie vedette. La physiopathologie de la maladie a clairement progressé dans les dix dernières années avec la mise en évidence de deux éléments nouveaux :

— *La présence de ce qui est appelé une signature interféron (IFN)*. L'IFN de type 1 (alpha ou beta) est une cytokine sécrétée en réponse à la stimulation de l'immunité innée c'est-à-dire à la suite d'une infection bactérienne ou virale. Il s'agit d'une cytokine labile, difficile à doser dans le sérum. Par contre on peut mesurer les effets de l'IFN alpha par une augmentation de l'expression de différents gènes stimulés par la cytokine, c'est ce qui est appelé la signature interféron. Cette signature est clairement augmentée dans le lupus [21] et dans la plupart des autres maladies systémiques auto-immunes, ce qui suggère un lien entre ces maladies et la stimulation de l'immunité innée possiblement par le monde microbien. La conséquence thérapeutique de cette découverte est la mise au point de médicaments anti-IFN. Il a été montré récemment que l'hydroxychloroquine (le bon vieux Plaquénil®) pouvait avoir une activité anti-IFN. Un anticorps monoclonal anti-IFN alpha est en cours d'évaluation dans le LES. Enfin une autre stratégie consiste à proposer aux patients une vaccination par de l'IFN alpha couplé à une substance inerte appelée kinoïde dans l'optique de faire fabriquer par le patient ses propres anticorps anti-IFN alpha. Cette stratégie est également en cours d'évaluation.

— *Le rôle de la cytokine BAFF ou BLyS stimulant les lymphocytes B*. Comme dans la PR, les lymphocytes B sont activés dans le LES. Dans le LES, il a été montré qu'une des principales cytokines activant les lymphocytes B était la cytokine BAFF présente de façon augmentée dans le sérum des patients lupiques. Cette découverte a été à l'origine de la fabrication d'un anticorps monoclonal anti-BAFF (ou BLyS) : le belimumab. Ce traitement a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de lupus sans atteinte rénale ou neurologique centrale [22] et vient d'obtenir l'AMM en France. Il s'agit du premier médicament mis sur le marché dans le lupus depuis cinquante ans.

L'inhibition du lymphocyte B avec le rituximab apparaît également intéressante dans le lupus. Cependant deux essais contrôlés n'ont pas retrouvé d'efficacité sans doute du fait d'un design critiquable et de la grande difficulté à démontrer une efficacité de tout médicament dans cette maladie complexe. Les données du registre français AIR en ouvert chez des patients de la vraie vie suggèrent elles une efficacité du rituximab dans le LES [23].

Le syndrome de Gougerot Sjögren (SGS)

Le SGS est une maladie auto-immune systémique plus fréquente que le lupus (prévalence entre 0,05 % et 0,2 % de la population générale) responsable de sécheresse, de douleurs articulaires, de fatigue et de diverses complications systémiques. Il s'agit de la maladie auto-immune au cours de laquelle le risque de lymphome est le plus élevé : risque multiplié par 15 à 20 qui concernera 5 à 10 % des patients. Le SGS est lié à une infiltration de lymphocytes auto-immuns autour des épithéliums des muqueuses.

Les nouveautés physiopathologiques concernant le SGS sont très proches de celles concernant le LES : même polymorphisme génétique, même signature interféron, même rôle important de BAFF [24]. Dans le SGS le rôle de BAFF serait encore plus important que dans le lupus car il est retrouvé *in situ* dans les glandes salivaires siège de l'infiltrat inflammatoire. Nous avons réalisé une première étude de phase 2 du belimumab dans le SGS avec des résultats très encourageants. Un essai contrôlé du rituximab piloté par A Saraux à Brest et non encore publié n'a pas retrouvé de différence significative par rapport au placebo concernant le critère principal mais les recherches continuent pour mettre en évidence un sous-groupe de patients qui pourrait bénéficier d'une biothérapie anti-lymphocyte B.

Les essais thérapeutiques peuvent débuter dans cette maladie grâce à la réalisation d'un score d'activité européen très récemment validé.

Nouveautés physiopathologiques dans la dermato-polymyosite et la sclérodermie

Des anomalies proches de celles retrouvées dans le LES et le SGS ont été mises en évidence (polymorphisme génétique, signature interféron, rôle de BAFF et du lymphocyte B). Le rituximab a pu montrer une efficacité dans des études ouvertes de patients atteints de dermato-polymyosite notamment dans le registre français AIR [25].

NOUVEAUTÉS PHYSIOPATHOLOGIQUES CONCERNANT LES VASCULARITES PRIMITIVES

Dans les vascularites à ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles), c'est à dire les granulomatoses avec polyangéites et les polyangéites

microscopiques, le rôle des lymphocytes B et des auto-anticorps a été clairement démontré. Dans deux études contrôlées, le rituximab a montré une efficacité identique à celle du ciclophosphamide, et même une efficacité supérieure chez les patients en rechute [26]. Ainsi, il va recevoir une autorisation de mise sur le marché dans cette pathologie en 2013.

Des études de registre montrent également une efficacité certaine du rituximab dans les vascularites liées à une cryoglobulinémie mixte qu'elle soit liée à une hépatite C, liée à une connectivite ou essentielle [27].

CONCLUSION

En douze ans, le traitement de la PR et dans son sillage de plusieurs autres rhumatismes inflammatoires, a bénéficié d'une véritable révolution. L'innovation thérapeutique est toujours un mécanisme complexe résultant de multiples facteurs. Cependant, même si le hasard joue encore un rôle dans la découverte de nouvelles indications (comme le rappelle l'exemple des anti-TNF dans la SPA), cette révolution thérapeutique n'est globalement pas le fruit du hasard. Elle n'est que la conséquence de l'intensification des recherches physiopathologiques conduites par les immunologistes et les rhumatologues travaillant main dans la main. Ces progrès ont aussi été possibles grâce à l'organisation des rhumatologues à travers le monde s'unissant pour conduire les études cliniques nécessaires, mettre en place des registres de patients traités par ces biothérapies afin de s'assurer de la tolérance de ces traitements au long cours (ce qui est certainement l'enjeu majeur des dix prochaines années) et enfin produire des recommandations à l'ensemble des prescripteurs.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Mcinnes IB., O'Dell JR. — State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, *69(11)*, 1898-906. Erratum in: *Ann. Rheum. Dis.,* 2011, *70(2)*, 399.

[2] Mcinnes IB., Schett G. — The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2011 ; *365*, 2205-19.

[3] Girbal-Neuhauser E., Durieux JJ., Arnaud M., *et al.* — The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J. Immunol.,* 1999, *162(1)*, 585-94.

[4] Schellekens G.A., De Jong B.A., Van Den Hoogen F.H., Van De Putte L.B., and Van Venrooij W.J. — Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J. Clin. Invest,* 1998, *101*, 273-281.

[5] Klareskog L., Padyukov L., Ronnelid J., and Alfredsson L. — Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Immunol.*, 2006,*18*, 650-655.

[6] Rantapää-Dahlqvist S., De Jong B.A., Berglin E., Hallmans G., Wadell G., Stenlund H., *et al.* — Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003, *48(10),* 2741-9.

[7] De Pablo P., Dietrich T., and McAlindon T.E. — Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J., Rheumatol.*, 2008, *35(1),* 70-6.

[8] Hill J.A., Bell D.A., Brintnell W., *et al.* — Arthritis induced by posttranslationally modified (citrullinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice. *J., Exp., Med.*, 2008, *205,* 967-979.

[9] Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J., *et al.* — Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2004, *350(25),* 2572-81.

[10] Sellam J., Hendel-Chavez H., Rouanet S., *et al.* — B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum.*, 2011*, 63(4),* 933-8.

[11] Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W., et *al.* — Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2006, *144(12),* 865-76.

[12] Pestana J.O., Grinyo J.M., Vanrenterghem Y., *et al.* — Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am. J. Transplant.*, 2012, *12(3),* 630-9.

[13] Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., *et al.* — Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2010, *363(8),* 711-23. Epub 2010 Jun 5. Erratum in: *N. Engl. J. Med.*, 2010, *363(13),* 1290.

[14] Van Den Berg W.B., Miossec P. — IL-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2009, *5*, 549-53.

[15] Ackermann C., Kavanaugh A. — Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. *Expert Opin. Ther. Targets.*, 2007, *11*, 1369-84.

[16] Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H., *et al.* — Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol. Ther.*, 2008, *117(2)*, 244-79.

[17] Tubach F., Salmon D., Ravaud P., *et al.* — Risk of tuberculosis higher with monoclonal-antibody than with soluble-receptor anti-TNF therapy in the 3-year prospective French RATIO registry. *Arthritis Rheum.*, 2009, *60*, 1884-94.

[18] Mariette X., Tubach F., Bagheri H., *et al.* — Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, *69(2)*, 400-8.

[19] Gottenberg J.E., Dayer J.M., Lukas C., *et al.* — Serum IL-6 and IL-21 are associated with markers of B cell activation and structural progression in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, *71(7)*, 1243-8.

[20] Kremer J.M., Cohen S., Wilkinson B.E., *et al.* — A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.*, 2012, *64(4)*, 970-81.

[21] Elkon K.B., Wiedeman A. — Type I IFN system in the development and manifestations of SLE. *Curr. Opin. Rheumatol.,* 2012, *24(5)*, 499-505.

[22] Navarra S.V., Guzmán R.M., Gallacher A.E., Bliss-52 Study Group *et al.* — Efficacy and safety of belimumab inpatients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.*, 2011, *377(9767)*, 721-31.

[23] Terrier B., Amoura Z., Ravaud P., Club Rhumatismes et Inflammation *et al.* —. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum.*, 2010, *62(8),* 2458-66.

[24] Mariette X., Gottenberg J.E. — Pathogenesis of Sjögren's syndrome and therapeutic consequences. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2010, *22(5),* 471-7.

[25] Couderc M., Gottenberg J.E., Mariette X., *et al.* — Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry. *Rheumatology (Oxford),* 2011, *50(12),* 2283-9.

[26] Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R., *et al.* — Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 2010, *363(3)*, 221-32.

[27] Terrier B., Launay D., Kaplanski G. *et al.* — Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res. (Hoboken),* 2010, *62(12),* 1787-95.

DISCUSSION

M. Raymond ARDAILLOU

Est-il possible d'augmenter la libération des récepteurs solubles du TNFα à partir de la membrane cellulaire en activant l'enzyme responsable ? Le TNFα agissant en activant un facteur de transcription NFkB par suppression de l'inhibition par IkB auquel il est soumis, existe-t-il des médicaments agissant sur cette voie de signalisation ?

À ma connaissance, la stratégie d'augmenter la quantité de récepteurs solubles du TNF par stimulation de l'enzyme favorisant son clivage n'a pas été essayée. Mais la stratégie d'inhiber la TACE, enzyme responsable du relargage du TNF soluble à partir du TNF membranaire a été essayée et s'est avérée être un échec. Les molécules inhibant directement l'activation de NF-kB sont probablement trop toxiques compte tenu de l'implication de NF-kB dans tous les processus cellulaires. Par contre, l'inhibition de la signalisation intra-cellulaire des cytokines est une voie d'avenir. À ce jour, la cible la plus prometteuse est l'inhibition d'un type de kinase appelé JAK jouant un rôle dans la signalisation intra-cellulaire de nombreuses cytokines pro-inflammatoires.

M. Marc GIRARD

Les biothérapies ciblant les lymphocytes T ou les lymphocytes B ne provoquent-elles pas un état d'immuno-déficience, donc n'ont-elles pas des effets secondaires néfastes ?

La tolérance au long cours des biothérapies est la principale question actuellement posée au clinicien. Il existe probablement une augmentation modéré du risque d'infections sévères au début du traitement, sur-risque qui disparaît chez les malades répondeurs et qui n'est pas supérieur à celui d'une corticothérapie à faible dose (< 10 mg/jour). Il existe par ailleurs une augmentation du risque d'infections opportunistes et de réactivation de tuberculose, risque plus important avec les anticorps monoclonaux anti-TNF qu'avec le récepteur soluble. Enfin, après douze ans d'utilisation clinique, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de cancers ou de lymphomes.

M. Jean-Yves LE GALL

La citrulline est connue comme intermédiaire métabolique dans la biosynthèse de l'urée. Sa présence dans une chaîne polypeptidique résulte donc d'une transformation post-

traductionnelle. Connaît-on les mécanismes de cette transformation, en particulier sous l'effet du tabac ?

Oui, le tabac est le principal facteur exogène qui augmente la citrullination de l'arginine et on sait que le tabac multiplie par deux le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde et spécifiquement le risque de polyarthrite rhumatoïde avec anti-citrulline. Il est donc très tentant de suggérer que le tabac agit en augmentant la citrullination des protéines qui doivent ensuite être présentées au système immunitaire pour déclencher les mécanismes inflammatoires. Le mécanisme en cause est la stimulation des déiminases qui transforment l'arginime en citrulline.

M. Jacques BATTIN

Dans les indications des corticoïdes au long cours, le syndrome néphrotique corticosensible par exemple, les pédiatres avaient l'habitude d'employer « le traitement corticoïde discontinu prolongé » avec supplément vitamino-calcique, avec succès. Pourquoi n'en est-il pas de même en pathologie adulte ?

Dans la polyarthrite rhumatoïde, les corticoïdes ont une action symptomatique anti-inflammatoire et pas une action de traitement de fond. Les symptômes sont présents tous les jours et le médicament doit donc être donné tous les jours et même quelquefois deux fois par jour pour bien couvrir la période nocturne et du petit matin où l'inflammation est la plus importante.

M. Jacques-Louis BINET

Raoul Dufy n'a-t-il pas été le premier en 1964 à recevoir des corticoïdes à Boston, pour une polyarthrite rhumatoïde, et son médecin n'était-il pas le Docteur Heuch ?

Comme M. Menkes l'a montré, les premiers patients ayant reçu des corticoïdes pour une polyarthrite rhumatoïde ont été traités aux USA dans les années 1950. D'autres peintres célèbres souffraient d'une polyarthrite rhumatoïde et ont vécu malheureusement avant l'arrivée des corticoïdes comme Pierre Auguste Renoir (dont les initiales correspondent étrangement à celle de la *P*oly*A*rthrite *R*humatoïde).

M. Charles-Joël MENKÈS

Étant interne, j'ai connu l'époque où l'on faisait la chasse aux infections dentaires latentes, cultures apicales et vaccination avec les germes mis en évidence. Cela a abouti à ajouter au handicap loco-moteur l'inconvénient d'avulsions dentaires plus ou moins étendu. Est-ce un retour au passé ?

Effectivement, les progrès médicaux ne sont souvent qu'une nouvelle façon de reconsidérer ou de tester, grâce à de nouveaux moyens techniques, les hypothèses déjà émises dans le passé. Nous avons aujourd'hui une hypothèse pour expliquer que les maladies de la gencive, les parodontopathies soient plus fréquentes chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Un microbe associé aux parodontopathies : porphyromonas gengivalis, est la seule bactérie possédant une déiminase capable de citrulliner l'arginine. Ce microbe pourrait donc être l'équivalent du tabac pour augmenter la citrullination des protéines qui doivent ensuite être présentées au système immunitaire pour déclencher les mécanismes inflammatoires.

M. Claude-Henri CHOUARD

Vous nous avez décrit le rôle de l'infection bactérienne gingivale dans le développement de diverses formes de rhumatismes inflammatoires. Mais est-ce la seule cause de ce type ? Comment agit le streptocoque des amygdales dans la constitution du RAA et de ses complications valvulaires ?

D'autres microbes pourraient bien sur favoriser le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies auto-immunes. Ceci est renforcé par la découverte récente dans de nombreuses maladies auto-immunes de ce qui est appelé une signature interferon, c'est-à-dire une augmentation de l'expression des gènes induits par l'interferon ; et comme vous le savez l'interferon est secrété essentiellement en réaction aux infections virales. Mais à ce jour, les démonstrations formelles de la responsabilité d'un microbe dans une maladie auto-immune sont exceptionnelles. J'en vois deux : le virus de l'hépatite C responsable des cryoglobulinémies mixtes qui guérissent avec le traitement anti-viral et le streptocoque pour le RAA. Dans ce dernier exemple, on considère encore que c'est une immunogénicité croisée entre le streptocoque et certains antigènes du myocyte qui est responsable de la pathologie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n° 7, 1279-1293, séance du 9 octobre 2012

COMMUNICATION

L'apport et les indications des biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires

Mots-clés : Biotéhrapie. Polyarthrite rhumatoïde. Spondylarthrite. Rhumatisme.

Indications and efficacy of biologics in inflammatory arthritis

Key-words (Index medicus) : Biological therapy. Arthritis rheumatoid. Spondylarthritis. Rheumatic diseases.

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires des laboratories : Merck, Pfizer, Roche Chugai et UCB.

Bernard COMBE *

RÉSUMÉ

L'amélioration très importante des connaissances sur la pathogénie des rhumatismes inflammatoires au cours des vingt dernières années et l'identification de cibles précises impliquées dans l'inflammation articulaire, a permis de développer des thérapeutiques ciblées pour le moment essentiellement d'origine biologique. Les anti-TNF ont été les premières biothérapies disponibles dans la polyarthrite rhumatoïde puis dans la spondylarthrite et le rhumatisme psoriasique. Secondairement, un anticorps anti-CD20 du lymphocyte B, (rituximab), l'abatacept, inhibiteur des voies de co-stimulation CD28-CD80/86 du lymphocyte T, et le tocilizumab, inhibiteur du récepteur de l'interleukine-6 ont été également autorisés dans la polyarthrite rhumatoïde. Ces biothérapies ont transformé la prise en charge et l'évolution à moyen et long terme des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondyloarthrite. Les stratégies thérapeutiques des patients sont actuellement bien définies en fonction des critères d'activité et de sévérité de la maladie. Les sociétés internationales comme l'EULAR et l'ASAS ont émis des recommandations de stratégies précises et utiles pour la pratique courante.

* Rhumatologie, Hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier — Université Montpellier I, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud — 34295 Montpellier cedex 5 ; e-mail : b-combe@chu-montpellier.fr

Tirés à part : Bernard Combe, même adresse
Article reçu le 13 août 2012, accepté le 8 octobre 2012

SUMMARY

Major advances in our knowledge of the pathogenesis of inflammatory arthritis during the last 20 years, including the identification of precise targets of joint inflammation, led to the development of biologic targeted therapies. TNF inhibitors were the first such agents to be approved in rheumatoid arthritis, followed by ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Later, rituximab, an anti-CD20 B lymphocyte antibody ; abatacept, which inhibits the T cell co-stimulatory CD28-CD80 pathway ; and tocilizumab, an interleukin-6 receptor inhibitor, were launched in rheumatoid arthritis. These biologics have dramatically changed the management and mid- to long-term outcomes of patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. Current therapeutic strategies are based on disease activity and severity. International societies such as EULAR and ASAS have published precise recommendations for routine management of these patients.

INTRODUCTION

Au cours des vingt-cinq dernières années, les connaissances immuno-pathologiques ont fait des progrès considérables dans le domaine des rhumatismes inflammatoires ouvrant actuellement des perspectives thérapeutiques fascinantes et très variées) [1-4]. À partir de ces progrès fondamentaux, les inhibiteurs du TNFα ont été les premiers médicaments biologiques développés initialement dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Cinq anti-TNFα sont actuellement commercialisés (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab). En dehors de la PR active, ils sont également indiqués dans les formes actives de la spondylarthrite ankylosante (SA), du rhumatisme psoriasique(RPso), des arthrites juvéniles idiopathiques, et dans certaines formes de maladie de Crohn ou de psoriasis cutané. Leur efficacité a également été suggérée dans d'autres maladies systémiques mais reste partielle et controversée. Dans la PR des traitements biologiques avec d'autres modes d'action que les anti-TNF ont secondairement été développés et commercialisés. Il en est ainsi des anticorps anti-CD20 du lymphocyte B, tel que le rituximab, de l'abatacept, inhibiteur des voies de co-stimulation CD28-CD80/86, et du tocilizumab, inhibiteur du récepteur de l'interleukine-6. Les biothérapies représentent dans ces rhumatismes inflammatoires, une avancée thérapeutique majeure qui a permis de revoir complètement la stratégie thérapeutique. En raison de certains doutes sur leur tolérance à moyen et long terme et de leur coût très élevé, les biothérapies ne doivent être proposés que chez les patients sélectionnés en particulier sur des critères d'activité et de sévérité de la maladie et d'échec d'autres traitements plus classiques. Nous n'envisagerons ici que les biothérapies dans la PR et les spondylarthrites.

LES BIOTHÉRAPIES DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

Un nombre important de cellules et de médiateurs solubles jouent un rôle clé dans la pathogénie de la PR mais aussi de la SA et du RPso [2, 5]. L'identification de ces

acteurs a permis avec succès le développement de thérapeutiques ciblées qui par leur effet sur l'inflammation articulaire et les mécanismes de destruction articulaire, ont transformé la prise en charge et l'évolution de ces maladies.

La modulation des cytokines pro-inflammatoires

Les anti-TNFα

La modulation du TNFα par des anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) ou par un récepteur soluble (etanercept) a été le progrès majeur dans le traitement de la PR au cours des quinze dernières années. Le traitement par anti-TNFα a permis d'obtenir un contrôle rapide de l'inflammation traduit par une amélioration clinique, parfois spectaculaire et par une diminution également rapide dès la deuxième semaine des paramètres biologiques de l'inflammation (VS, CRP) [6-8]). Cette amélioration clinique a été renforcée par l'utilisation concomitante du methotrexate dont l'association aux anti-TNF est actuellement la stratégie thérapeutique la plus efficace dans la PR. Outre l'amélioration des patients, elle a permis d'obtenir un pourcentage élevé de rémission (DAS28) pouvant atteindre 50 % dans les PR récentes. Parallèlement à cette amélioration clinique, l'efficacité des anti-TNF permet une amélioration des paramètres de qualité de vie, une amélioration du handicap et des capacités de travail, une réduction fréquente voire un arrêt de la corticothérapie et probablement une diminution du risque cardiovasculaire de la PR. Surtout, l'utilisation des anti-TNFα a permis pour la première fois, de prévenir la destruction articulaire engendrée par le processus pathogénique de la PR [3, 7]. L'effet préventif de la destruction articulaire porte à la fois sur la prévention des érosions osseuses et sur la prévention de la chondrolyse. Des phénomènes de réparation articulaire ont même été notés dans les meilleurs cas.

Le rationnel d'inhibition du TNFα dans les SA semble à priori moins clair que dans la PR. Cette cytokine joue un rôle central dans le processus inflammatoire en régulant d'autres cytokines pro-inflammatoires et de nombreux mécanismes et médiateurs de l'inflammation et de l'angiogènese, impliqués dans les anomalies physiopathologiques des SpA. Des arguments plus directs suggèrent l'importance du TNF dans les lésions des SpA [5, 9]. Des taux élevés de TNF ont été détectés dans le sérum des patients atteints de spondylarthrites ankylosantes (SA) ou dans le liquide synovial de patients atteints de rhumatismes psoriasique (RPs). Certains modèles murins transgéniques pour le TNFα développent non seulement des lésions articulaires destructrices mais aussi ankylosantes [9]. Chez les patients atteints de SA, les infiltrats inflammatoires des sacro-iliaques contiennent en quantité abondante des lymphocytes, des macrophages et des ARN messagers du TNF et de sa protéine [5]. À côté de ces arguments physiopathologiques, l'efficacité spectaculaire du TNFα, dans les formes actives et sévères de PR et surtout de maladies de Crohn ont été des arguments forts pour envisager l'inhibition du TNF dans le traitement des spondyloarthrites.

L'utilisation maintenant à long terme de ces traitements biologiques a permis de rassurer sur la tolérance [10]. Globalement, celle-ci est bonne mais il convient d'être vigilant quant au risque de développement d'infections bactériennes sévères (Risque Relatif proche de 2) ou d'infections opportunistes comme la tuberculose (essentiellement avec les anticorps monoclonaux) [11]. Le risque néoplasique (et de lymphome) qui avait été craint au début de l'utilisation des anti-TNF et des biothérapies en général parait actuellement pouvoir être écarté, compte-tenu des données disponibles dans les registres internationaux. La seule exception concerne les tumeurs cutanées dont le risque pourrait être légèrement augmenté sous anti-TNF.

L'inhibition de l'IL1

L'anakinra, antagoniste du récepteur de l'IL1 a également montré une efficacité clinique et une diminution de la progression radiographique chez les patients atteints de PR. Cependant, cette efficacité est moins spectaculaire que celle obtenue avec les anti-TNF. D'autres mécanismes d'inhibition de l'IL1 ont été évalués ou sont actuellement en cours de développement, mais aucun n'a trouvé à ce jour, une réelle place dans la stratégie thérapeutique de la maladie, faisant s'interroger parallèlement sur le réel rôle de cette cytokine dans la pathogénie de la PR.

L'inhibition de l'IL6

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé, inhibant le récepteur de l'interleukine 6 [12]. Cette nouvelle biothérapie a montré des effets cliniques très intéressants chez les patients atteints de PR, et une normalisation très rapide dans les premières semaines des paramètres biologiques tels que la CRP. Plusieurs études concordantes confirment la très bonne efficacité clinique du tocilizumab en monothérapie ou en combinaison au méthotréxate et son efficacité radiographique pour ralentir la destruction articulaire [12-14]. Il est nécessaire par ailleurs de documenter et rassurer sur sa tolérance (infections, hyperlipémie, élévation des transaminases, neutropénies, ...) et de disposer d'une administration sous-cutanée avant de mieux situer cette molécule dans la stratégie thérapeutique de la PR. Des anticorps monoclonaux dirigés directement contre la cytokine IL 6 elle-même sont en développement avec des résultats préliminaires très encourageants. L'inhibition de l'IL6 est par contre décevante dans la SA.

L'inhibition d'autres cytokines pro-inflammatoires (IL15, IL17, IL18, ...)

Des inhibiteurs d'autres cytokines pro-inflammatoires ont été développés et particulièrement deux anticorps monoclonaux anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab) et un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL17. Des résultats initiaux de phase 2 sont positifs dans la PR et dans la SA [15].

La modulation des cytokines B

Le rôle majeur des lymphocytes B dans la pathogénie de la PR a été montré et soutenu par l'efficacité du rituximab. La modulation des cytokines favorisant la

survie des lymphocytes B (BAFFou BlyS) où la prolifération des lymphocytes B (APRIL) ou de leurs récepteurs spécifiques est donc une voie d'immunothérapie ciblée potentiellement intéressante actuellement en évaluation.

Modulation de l'immunité acquise

Les interventions thérapeutiques portent surtout sur les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Les anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 déjà utilisé dans le traitement des lymphomes B et qui a démontré son efficacité dans plusieurs maladies auto-immunes et surtout dans la PR. L'efficacité clinique dans la PR a été bien démontrée dans plusieurs études [16-17]. Elle est relativement retardée de quelques semaines à quelques mois. Deux études ont également démontré la capacité du rituximab à diminuer la progression radiographique de la PR sans cependant semble-t-il d'inhibition complète. Le traitement par rituximab entraîne une déplétion lymphocytaire B sérique pratiquement complète et qui est prolongée au minimum six mois. Les retraitements par rituximab (tous les six à douze mois) sont actuellement proposés et semblent tout-à-fait efficaces. L'efficacité du rituximab paraît meilleure lorsqu'il est associé au methotrexate qu'en monothérapie et meilleurs pour les patients seropositifs pour le facteur rhumatoïde et/ou les anticorps anti peptides citrullinés. Comme les anti-TNF, il expose aux risques infectieux bactériens et probablement viraux mais semble t'il pas aux infections opportunistes. Les retraitements s'accompagnent d'une baisse des taux d'IgG et IgM qui paraît corrélée au risque infectieux.

D'autres anticorps monoclonaux anti-CD20 et d'autres voies de modulation des lymphocytes B tels que la modulation des cytokines B ou de leurs récepteurs (BAFF-R, TACI, BCMA) sont actuellement en développement.

L'inhibition des lymphocytes T

De nombreuses études d'inhibition des lymphocytes T ont été testées dans la PR sans beaucoup d'efficacité jusqu'à l'introduction de l'abatacept qui est un inhibiteur d'une voie de co-stimulation entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T [18]. L'abatacept est une molécule de fusion entre le CTLA4 et un fragment FC d'une immunoglobuline. Il inhibe par compétition la liaison entre CD80/CD86 et CD28, entraînant une inhibition de l'activation lymphocytaire T. L'abatacept a montré une efficacité clinique significative dans la PR [18-20]. Cette efficacité porte sur différents paramètres d'activité clinique et biologique et est également renforcée en cas de co-administration avec le methotrexate. L'abatacept a également démontré une capacité à diminuer la progression radiographique dans la PR, sans semble-t-il pas non plus d'inhibition complète. La tolérance de l'abatacept est satisfaisante mais expose aussi aux risques infectieux.

La modulation des voies de signalisation

L'inhibition des voies de signalisation conduisant en particulier à l'inflammation est un objectif thérapeutique déjà depuis plusieurs années. Cette inhibition peut se faire par l'utilisation de petites molécules synthétiques (et non biologiques), administrables par voie orale. Des inhibiteurs de la voie des MAP-kinases et de NFκB ont déjà été testés en clinique, mais sans beaucoup de succès à ce jour. L'utilisation de cette immunomodulation est probablement compliquée par le fait qu'elle n'est pas très spécifique et expose en particulier à des effets collatéraux inducteurs d'effets indésirables cliniques.

Récemment certaine molécules en phase 3 de développement ont montré une efficacité certaine dans le traitement de la PR avec un assez bon profil de tolérance. C'est le cas notamment du fostamatinib (inhibiteur de Syk kinase) [21], baricitinib (inhibiteur des voies JAK1 et JAK2) et surtout du tofacitinib (inhibiteur des voies Jak3 et Jak1). Le tofacitinib qui est actuellement en cours d'enregistrement en Europe et aux États-unis, a montré une efficacité importante, clinique et radiographique dans les populations de patients atteints de PR en insuffisance de réponse au methotrexate et/ou à un anti-TNF [22, 23]. Le profil de tolérance de ces molécules reste encore à préciser avec de façon claire, une augmentation du risque infectieux qui paraît globalement du même ordre que celui des traitements biologiques, un risque oncogène à moyen terme qui reste à éliminer et quelques soucis généraux de tolérance à préciser (hyperlipémie, élévation des transaminases, lymphopénie, neutropénie, effets cardiovasculaires, ...). Le développement de ces molécules dans la SA et le RPso est en cours.

En conclusion, les rhumatismes inflammatoires et surtout la PR sont un exemple type où les progrès dans la connaissance de l'immuno-pathologie de la maladie a conduit au développement de thérapeutiques immuno-modulantes ciblées conduisant à des progrès majeurs pour la prise en charge des patients.

PLACE DES BIOTHÉRAPIES DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

Objectifs thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques dans les rhumatismes inflammatoires notamment dans la PR, ont profondément changé au cours des dernières années [3, 24]. Ceci est dû à la mise à disposition des nouveaux outils thérapeutiques que nous avons vue et dans la PR à la démonstration scientifique de nouveaux concepts tels que la nécessité d'une identification précoce d'une PR débutante, la nécessité d'un traitement efficace très dès les premières semaines de la maladie, la nécessité d'un contrôle régulier de l'activité clinique fondé sur des indices objectifs afin d'adapter au plus vite la stratégie, un contrôle régulier de la progression radiographique, la supériorité

d'un traitement intensif. Ces nouveaux outils thérapeutiques et ces nouveaux concepts ont permis d'être plus ambitieux sur les objectifs thérapeutiques.

Dans la PR, l'objectif recommandé actuellement est d'essayer d'atteindre la rémission clinique, notamment dans la PR débutante, ou au moins la faible activité (LDA) (concept Treat To Target) dans le but de prévenir les complications à moyen et long terme de la maladie que sont la destruction articulaire authentifiée par des radiographies, le handicap fonctionnel, l'altération de la qualité de vie et les complications générales notamment cardiovasculaires et osseuses [25, 26]. La stratégie thérapeutique quel que soit le stade de la PR va se fonder sur l'activité de la maladie à un moment donné, la sévérité actuelle ou potentielle de la PR ainsi que le patient, ses souhaits et ses co-morbidités. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a développé en 2007 des recommandations de prise charge de la PR débutante et à la phase d'état (HAS-sante.fr), qui sont proches des recommandations européennes de l'EULAR.

Les recommandations dans la SA et le RPso sont moins formelles mais tendent à suivre celles de la PR.

Stratégies thérapeutiques dans la PR débutante

La stratégie de prise en charge des polyarthrites débutantes a fait l'objet de premières recommandations de l'EULAR en 2007, puis en France du 1er volet des recommandations professionnelles de la HAS [25]. Très récemment, diverses recommandations ont été rédigées notamment celles de l'initiative « Treat to Target » [26] et surtout les recommandations 2010 de prise en charge thérapeutique de la PR par l'EULAR [27, 28]. Dans cette population extrêmement importante puisque la qualité de la prise en charge détermine souvent l'évolution ultérieure, nous avons vu qu'il était fondamental de proposer un traitement efficace le plus tôt possible et d'effectuer un contrôle étroit de l'activité et de l'évolution de la maladie et d'adapter au plus tôt la stratégie thérapeutique si la réponse n'était pas optimale. Quand on parle de réponse thérapeutique optimale dans la PR débutante, on envisage la rémission qui peut être obtenue maintenant chez un nombre important de patients.

Les stratégies de traitements « intensifs » d'emblée ont fourni des résultats globalement meilleurs que les traitements standards (traitement de fond en monothérapie), que ce soient des associations de traitements de fond synthétiques associés à des corticoïdes, ou le plus souvent, d'un traitement biologique associé au méthotrexate. Les traitements intensifs, notamment l'association biothérapie plus méthotrexate ont montré une supériorité par rapport au traitement classique par méthotrexate pour l'obtention de la rémission clinique et pour prévenir la progression radiographique mais également pour prévenir le handicap, améliorer la qualité de vie et la productivité au travail. Ces résultats avec les traitements intensifs ont été retrouvés à l'échelon de groupe dans des essais thérapeutiques mais quand on regarde à l'échelon individuel on s'aperçoit qu'un petit nombre de patients seulement bénéficie du traitement intensif par rapport au traitement classique. Le problème est donc

d'identifier les patients les plus à risques qui sont les seuls à réellement bénéficier d'emblée d'un traitement intensif. C'est la raison pour laquelle toutes les recommandations nationales et internationales proposent de traiter les patients atteints de PR débutante par du méthotrexate à doses optimales (jusqu'à 25 mg/sem.) combiné éventuellement à une faible dose de corticoïdes qui devra ensuite être arrêtée le plus tôt possible. L'EULAR, le Collège Américain de rhumatologie (ACR) comme la Société Française de Rhumatologie ne recommandent que chez les patients ayant des marqueurs pronostics de sévérité, de considérer l'introduction d'emblée d'un traitement intensif tel qu'une biothérapie ciblée, associée à du méthotrexate [28, 29]. Cette population de patients à haut risque peut être identifiée par des marqueurs pronostiques que sont principalement l'érosion précoce et la forte activité de la maladie, surtout si ceci se combine avec des autoanticorps. Dans ce cas, le choix de la biothérapie sera un anti-TNF qui est le seul traitement biologique indiqué chez les patients atteints de PR naïve n'ayant jamais reçu de méthotrexate. Surtout, les recommandations préconisent de suivre les patients au début de leur maladie de façon régulière, tous les un à trois mois afin d'adapter la stratégie thérapeutique si la réponse n'est pas optimale. À noter que ces recommandations proposent en alternative au méthotrexate d'autres traitements de fond de synthèse, tels que le léflunomide ou la sulfasalasine (Figure 1).

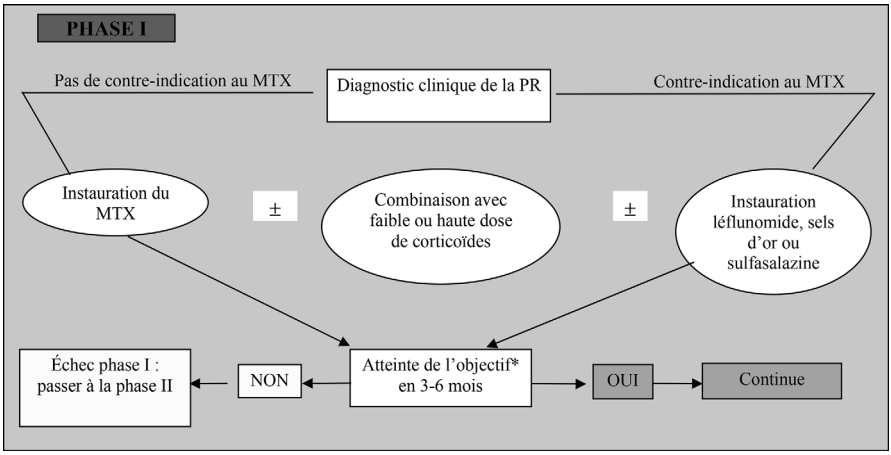


FIG. 1. — Stratégies thérapeutique dans la PR débutante — EULAR 2010 [28]

Stratégies thérapeutiques chez des patients atteints de PR en insuffisance de réponse au méthotrexate

Les recommandations internationales proposent de réviser la stratégie thérapeutique entre trois et six mois après l'introduction du traitement initial, si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint (rémission clinique ou au moins faible niveau

d'activité). Dans cette population, plusieurs études montrent que le remplacement d'un premier traitement de fond synthétique par d'autres traitements de fond de synthèse ou leur addition peut être envisagée chez des patients à faible risque de progression, c'est-à-dire chez les patients ayant peu de marqueurs de mauvais pronostic. Par contre, chez les patients ayant des mauvais marqueurs de pronostic, en particulier ceux ayant des érosions précoces ou dont les érosions ont progressé malgré le traitement et ceux restant en activité modérée ou sévère, l'EULAR propose de prescrire une thérapie ciblée tout en maintenant le méthotrexate surtout s'il est bien toléré [28]. Actuellement, trois types de traitements biologiques ont l'indication en Europe après insuffisance de réponse au methotrexate ; il s'agit des anti-TNF, de l'abatacept et du tocilizumab. Aucune étude ne suggère la supériorité d'un traitement biologique par rapport à un autre dans cette indication [27]. Néanmoins, compte-tenu de l'ancienneté de leur utilisation, et donc de la très bonne connaissance de leur tolérance, du nombre de patients traités dans le monde et de leur effet consistant d'une étude à une autre sur la progression radiographique, les anti-TNF qui sont devenus une référence dans le traitement de la PR sont recommandés en première ligne de biothérapie sauf contre-indication (Figure 2). Les anti-TNF actuellement disponibles sont : adalimumab (Humira®, forme SC, 40 mg/toutes les 2 sem.) ; etanercept (Enbrel®, forme SC, 50 mg/sem.) ; infliximab (Remicade®, perfusions IV, 3 à 7.5 mg/kg/perf. à S0, S2, S6 puis toutes les 8 sem. (peut être diminué parfois toutes les 6 sem.) ; certolizumab (Cimzia®, forme SC, 400 mg toutes les 2 semaines pendant 4 semaines puis 200 mg toutes les 2 sem.) ; golimumab (Simponi®, forme SC, 50 mg toutes les 4 sem.).

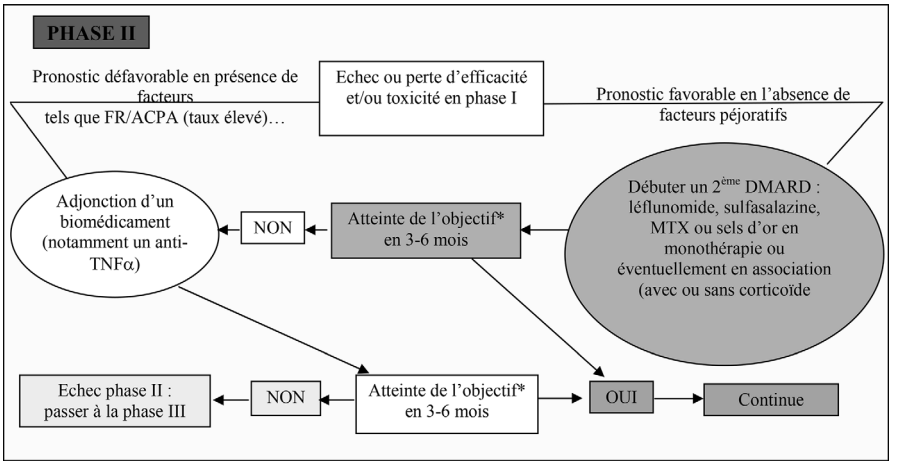


Fig. 2. — Stratégies thérapeutique dans la PR en insuffisance de réponse au méthotréxate [28]

Parmi les anti-TNF, il n'y a pas de critères de choix particulier car nous ne disposons d'aucune étude comparative. Néanmoins, du fait d'un bon profil de tolérance et d'un taux de maintien thérapeutique favorable, l'etanercept est souvent le premier produit choisi.

Stratégies thérapeutiques chez des patients atteints de PR en insuffisance de réponse aux anti-TNF

Dans cette population de patients, il y a une durée de la maladie souvent plus importante, une maladie plus sévère et plus réfractaire. Les différentes biothérapies, anti-TNF, abatacept (Orencia®, perf IV, 10mg/KG/perf, J0, J15, J30 puis tous les mois), rituximab (Mabthera®, perf IV 1g J0 et J15 ; à renouveler éventuellement après 6 mois), tocilizumab (RoActemra®, perf IV 8mg/kg/perf), ont montré à ce jour une efficacité clinique relativement similaire ne permettant pas de les différencier [13, 17, 19, 30]. Compte-tenu du mode d'administration sous-cutané et l'expérience de plus de 10 ans d'utilisation des anti-TNF, de nombreux rhumatologues prescrivent souvent en 2e intention, un autre anti-TNF. Il semble néanmoins que cette stratégie soit moins efficace quand il s'agit d'une intolérance primaire (échec d'emblée), au premier anti-TNF que lorsqu'il s'agit d'un échappement à moyen terme ou d'un effet indésirable à ce premier anti-TNF. Les recommandations internationales ne tranchent pas et préconisent après insuffisance de réponse à un premier anti-TNF, l'utilisation d'une autre de ces biothérapies sans qu'il y ait d'indication sur un choix particulier qui va dépendre du profil (co-morbidités++) et des souhaits du patient et des caractéristiques de la maladie (Figure 3).

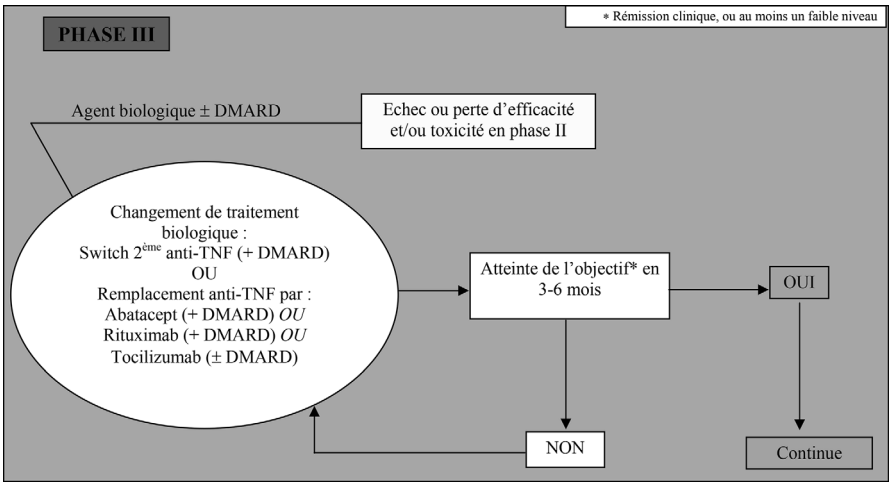


Fig. 3. — Stratégies thérapeutique dans la PR en insuffisance de réponse à un anti-THF-EULAR 2010 [28]

Stratégies thérapeutiques chez des patients atteints de SA et RPso

Seuls les anti-TNF ont démontré leur efficacité et sont commercialisés dans ces indications. L'efficacité est clairement démontrée sur les symptômes articulaires axiaux et périphériques mais également sur certains signes extra-articulaires tels que les uvéites, le psoriasis et les enthésiopathies et pour les anticorps monoclonaux sur les entérocolopathies inflammatoires [31-36].

Pour les mêmes raisons que dans la PR, il est devenu nécessaire d'uniformiser les pratiques d'utilisation de ces médicaments aussi bien pour leurs indications que pour leur suivi ou leur arrêt. Le groupe international ASAS et l'EULAR [37-39], ont proposé des recommandations dans la SA et le RPso. Trois points essentiels, en dehors du respect des contre-indications et précautions d'emploi, ont été proposés par l'ASAS [37] pour retenir l'indication d'un anti-TNF dans la SA :

— un diagnostic formel d'AS, en se fondant sur les critères de New-York modifiés ou sur les critères ASAS ;
— une SA réfractaire c'est-à-dire n'ayant pas répondu à au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés sur une période d'au moins trois mois. En cas d'atteinte périphérique, l'échec de sulfasalazine à dose de 3g/jour sur une période d'au moins quatre mois et en cas d'oligoarthrite ou d'enthésiopathies symptomatique, une insuffisance de réponse à au moins deux injections locales de corticoïdes ont également été retenus ;
— une SA active pendant au moins les quatre semaines précédentes. L'activité de la SA a été définie par un index BASDAI supérieur à quatre associé à une opinion d'expert rhumatologue fondée sur des critères objectifs cliniques, biologique (CRP ou vitesse de sédimentation), des signes inflammatoires sur l'IRM des sacro-iliaques et/ou du rachis ou une progression radiologique sur les clichés standards. Le groupe ASAS a également émis des recommandations de suivi et d'arrêt des anti-TNF. Une bonne réponse doit comporter une amélioration du BASDAI de plus de 50 % (ou de 2 sur une échelle de 10 points) associée à une opinion d'expert sur des critères objectifs. En l'absence de réponse à douze semaines, le traitement anti-TNF doit être arrêté.

La SFR [38] a apporté quelques précisions et a surtout fourni des recommandations d'indication des anti-TNF dans le rhumatisme psoriasique :

— pour le diagnostic, il a été retenu que le diagnostic de RPso devait se référer aux critères internationnaux (CASPAR notamment) ;
— Le caractère de SA réfractaire a été défini par un échec à moins trois AINS prescrits à dose maximale recommandée ou tolérée, sauf contre-indication pendant une période totale de 3 mois et en cas d'atteinte périphérique, échec à un traitement de fond comprenant MTX, leflunomide ou sulfasalazine, prescrit à dose optimale pendant au moins quatre mois ;
— Les critères de jugement objectifs par l'expert d'une AS active comprennent : coxite active, synovite et/ou enthésite active, uvéite active ou récidivante, VS ou

CRP élevée, inflammation du rachis ou des sacro-iliaques en IRM, progression radiologique articulaire périphérique. En cas de RPs, l'activité est jugée à partir de trois articulations douloureuses et trois articulations gonflées associées à un jugement objectif de l'expert. Comme pour le groupe ASAS, des critères d'arrêt ont été proposés ; ils sont similaires pour l'atteinte axiale et en cas d'atteinte périphérique, il est nécessaire de constater une amélioration du nombre d'articulations douloureuses et du nombre d'articulations gonflées d'au moins 30 %.

CONCLUSION

L'amélioration très importante des connaissances sur la pathogénie des rhumatismes inflammatoires au cours des vingt dernières années et l'identification de cibles précises impliquées dans l'inflammation articulaire, a permis de développer des thérapeutiques ciblées pour le moment essentiellement d'origine biologique, mais certains produits de synthèse sont très avancés dans leur développement (inhibiteur des voies de signalisation). Ces thérapeutiques ciblées ont transformé la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondyloarthrite et l'évolution de la maladie à moyen et long terme. Les stratégies de prise en charge des patients sont actuellement bien définies en fonction des critères d'activité et de sévérité de la maladie. Les sociétés internationales comme l'EULAR et l'ASAS ont émis des recommandations de stratégies extrêmement précises et utiles pour la pratique courante.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Combe B. — Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Appareil locomoteur. 2006, 14-220-A-220.

[2] McInnes I.B., Schett G. — The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2011, *365*, 2205-19.

[3] Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. *et al.* — New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2007, *370*, 1861-74.

[4] Combe B., Morel J. — Les anti-TNF dans les maladies systémiques. In : Guillevin L., Meyer O., Sibilia J. — Maladies systémiques. 5e éd. Paris : Flammarion, 2008, 1343-56.

[5] Braun J., Bollow M., Neure L. *et al.* — Use of immunohistologic and *in situ* hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.*, 1995, *38*, 499-505.

[6] Ackermann C., Kavanaugh A. — Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. *Expert. Opin. Ther. Targets.*, 2007, *11*, 1369-84.

[7] Klareskog L., Van der Heijde D., De Jager J.P. *et al.* — Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, *363*, 675-681.

[8] Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et *al.* — The Premier study : A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.*, 2006, *54(1)*, 26-37.

[9] Crew M.D., Effros R.B., Walford R.L. *et al.* — Transgenic mice expressing a truncated Peromyscus Ieucopus TNFα gene manifest an arthritis ressembling ankylosing spondylitis. *J. Interferon and Cytokine Res.,* 1998, *18(4),* 219-25.

[10] Spingh JA, Wells GA, Christensen R *et al.* — Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.,* 2011, CD008794.

[11] Furst DE, Keystone EC, Braun J. *et al.* — Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis.*, 2011 Mar, *70 Suppl 1 : i2-36*

[12] Smolen J. — Consensus Statement on blocking the effects of interleukin-6 in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid Arthritis and related diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2012 *(in press)*.

[13] Emery P, Keystone E, Tony HP *et al.* — IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, *67(11),* 1516-23. Epub 2008 Jul 14. Erratum in: *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, *68(2)*, 296.

[14] Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A *et al.*, OPTION Investigators. — Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study) : a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, 2008, *371(9617),* 987-97.

[15] Genovese MC, Durez P, Richards HB *et al.* — Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis : a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study. Annals of the rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012 jun 23. [Epub ahead of print]

[16] Buch MH, Smolen JS, Betteridge N *et al.* — Rituximab. Consensus Expert Committee. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.,* 2011, *70*, 909-20.

[17] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW *et al.* — Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind,placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.*, 2006, *54*, 2793-806.

[18] Strand V. — Selective T-cell costimulation modulation: a new approach to treating rheumatoid arthritis. *Am. J. Orthop.*, 2007, *36(3 Suppl),* 13-4.

[19] Genovese MC, Becker JC, Schiff M *et al.* — Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N. Engl. J. Med., 2005, *353(11*), 1114-23. Erratum in: N *Engl. J. Med.* 2005, *353(21),* 2311.

[20] Kremer JM, Genant HK, Moreland LW *et al.* — Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.,* 2006 Jun 20, *144(12),* 865-76.

[21] Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME *et al.* — An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum.*, 2011, *63*, 337-45.

[22] Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC *et al.* — The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis:Results of a double-blind, placebo-controlled phase

IIa trial of three dosagelevels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.*, 2009, *60*, 1895-905.

[23] Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE *et al.* — A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.*, 2012, *64*, 970-81.

[24] McInnes IB, O'Dell JR. — State-of-the-art : rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, *69*, 1898-906. Review. Erratum in: *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, *70*, 399.

[25] Combe B., Landewe R., Lukas C *et al.* — EULAR evidence based recommendations for the management of early rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2007, *66*, 34-45.

[26] Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW *et al.* — T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.,* 2010, *69*, 631-40.

[27] Nam JL, Winthrop KL, Van Vollenhoven RF *et al.* — Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, *69*, 976-86.

[28] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC *et al.* — EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.*Ann. Rheum. Dis.,* 2010, *69*, 964-75.

[29] Fautrel B, Pham T, Mouterde G *et al.* — Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNF alpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2007, *74*, 627-37.

[30] Smolen JS, Kay J, Doyle MK *et al.* ; GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet,* 2009, *374*, 210-21.

[31] Antoni C, Krueger GG, De Vlam K *et al.* — Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, *64*, 1150-57.

[32] Davis J, Van der Heijde D, Braun J *et al.* — Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, *64*, 557-62.

[33] Mease P, Kivitz A, Burch F *et al.* — Etanercept treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2004, *50*, 2264-72.

[34] Mease PJ, Ory P, Sharp JT *et al.* — Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectivenessin Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann. Rheum. Dis.,* 2009, *68*, 702-9.

[35] Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P *et al.* — Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.*, 2005, *52*, 582-591.

[36] Van der Heijde, Kivitz A., Schiff MH *et al.* — Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.*, 2006, *54*, 2136-46.

[37] Braun J, Van Den Berg R, Baraliakos X *et al.* — 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, *70*, 896-904.

[38] Pham T, Fautrel B, Dernis E., *et al.* — Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine*, 2007, *74*, 638-4.

[39] Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C., *et al.* — European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann. Rheum. Dis.,* 2012, *71*, 4-12.

DISCUSSION

M. Yves CHAPUIS

Dans quelle mesure les lésions articulaires inflammatoires de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique font-elles le lit de lésions dégénératives arthrosiques, avec quelle fréquence et peut-on les prévenir ? Sur quels critères biologiques peut-on prévoir la reprise évolutive de la polyarthrite et recourir aux anti-TNF alpha ?

Les lésions articulaires des rhumatismes articulaires chroniques peuvent évoluer soit vers des destructions articulaires rapides, soit si les phénomènes sont plus lents, vers des lésions dégénératives de type arthrosique. À ce jour, les biothérapies et notamment les anti-TNF sont les meilleurs traitements pour prévenir et limiter ce risque de progression structurale. La reprise évolutive de la polyarthrite rhumatoïde s'évalue biologiquement sur les paramètres de la phase aiguë de l'inflammation et pratiquement uniquement sur la vitesse de sédimentation et la C-reactive proteine.

M. François-Bernard MICHEL

Le risque infectieux, l'avez-vous constaté vous-même dans votre pratique ? Cette question pour justifier les investigations, voire les traitements imposés aux malades avant traitement.

Le risque infectieux est augmenté, dans la pratique quotidienne, entre 1,5 et 2 fois par rapport aux patients ne prenant pas de traitement biologique. Cette augmentation du risque infectieux survient surtout dans les six premiers mois de traitement et justifie pour en réduire le risque, d'une part un bilan pré-thérapeutique strict et d'autre part une information du malade et une surveillance clinique régulière.

M. Charles-Joël MENKÈS

Quelle est votre attitude vis-à-vis des anti TNF, en cas de rémission complète de la PR ?

En cas de rémission complète et prolongée chez un patient atteint de PR et traité par anti-TNF, on recommande d'abord d'arrêter tout traitement symptomatique antalgique et AINS mais aussi les corticoïdes en diminuant progressivement leur posologie. Dans un second temps, si la rémission est maintenue (au moins six mois), on envisage une réduction de la posologie de l'anti-TNF ou mieux un espacement progressif des injections, variable en fonction du produit utilisé. Si la posologie devient très minime et que la rémission est maintenue, on envisage l'arrêt du traitement. Parallèlement, on peut aussi réduire la posologie du traitement de fond synthétique tel que le methotrexate fréquemment associé à l'anti-TNF.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1295-1306, séance du 9 octobre 2012

COMMUNICATION

Aspects médico-économiques de la polyarthrite rhumatoïde

Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde. Organisations et économie des soins de santé. Biothérapie.

Medical and economic aspects of rheumatoid arthritis

Key-words (Index medicus) : Arthritis rheumatoid. Health care economics and organizations. Biological therapy.

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

Bruno FAUTREL *, Cécile GAUJOUX-VIALA

RÉSUMÉ

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique et invalidante. Sa prise en charge et son retentissement socio-professionnel explique qu'elle engendre des coûts importants, à la fois en termes de consommation de soins (coûts directs) et de perte de productivité (coûts indirects). Les principaux déterminants des coûts ont pendant longtemps été le handicap engendré par la maladie ainsi que les hospitalisations fréquentes (notamment pour le remplacement prothétique des articulations détruites). Depuis quelques années, les thérapeutiques médicamenteuses ont supplanté les hospitalisations. Ces thérapeutiques très efficaces ont permis de réduire la consommation de soins globale des patients souffrant de PR, avec notamment une diminution du recours aux prothèses articulaires. L'impact sur la perte de productivité est favorable sur les arrêts de travail, mais à ce jour, les biothérapies n'ont pas montré leur capacité à réduire la mise en invalidité des patients. De ce fait, leur rapport coût — efficacité reste élevé, ce qui soulève la question de leur prix.

* Université Paris 6 — Pierre & Marie Curie — GRC-08 — EEMOIS (Épidémiologie et Évaluation des Maladies Ostéoarticulaires Inflammatoires et Systémiques). Rhumatologie, AP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83 boulevard de l'Hôpital — 75651 Paris cedex 13 ;
e-mail : bruno.fautrel@psl.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Bruno Fautrel, même adresse
Article reçu le 20 août 2012, accepté le 8 octobre 2012

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disabling disease that induces substantial costs in terms of healthcare resources (direct costs) and lost productivity (indirect costs). The main cost drivers used to be disability and hospitalization. Recently, however, the cost of new and expensive therapies has exceeded that of hospitalization. These effective treatments have lowered RA-related use of healthcare resources, especially total joint replacement, as well as sick leave. In contrast, they have not yet been shown to reduce the number of patients who become disabled, and their cost-effectiveness ratio thus tends to be unfavorable.

La polyarthrite est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires de l'adulte, avec une prévalence s'établissant selon les études et les pays entre 0,2 et 1 % de la population adulte, avec un gradient décroissant du nord de l'Europe vers le sud. En France, l'étude EPIRHUM a rapporté une prévalence de 0,3 % au début des années 2000. Du fait de cette prévalence non négligeable, ses conséquences économiques sont notables.

CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES DE LA PR

De nombreuses études sur les coûts annuels de la PR ont été réalisées ces dernières années : elles donnent des résultats assez différents. Cela est dû aux caractéristiques de la population étudiée (taille, caractéristiques de la PR, durée d'évolution de la maladie...), à l'organisation du système de soins et surtout à la méthode de calcul des coûts. Une revue systématique de la littérature a été réalisée dans le but de dégager une estimation plus homogène des coûts de la PR. Ont été inclus toutes les études (essais contrôlés randomisés et études observationnelles) s'intéressant aux coûts de la maladie d'un point de vue sociétal en Europe occidentale [1]. En tout, trente-six études ont été incluses, la plupart dans la PR établie. Le coût annuel direct moyen de la PR (exprimé en euros 2006) était estimé à 4 170 €. Le coût annuel indirect moyen était de 1 441 € selon la méthode dite des « coûts de friction » et de 8 452 € selon la méthode du capital humain. La variation dans les estimations des coûts indirects vient principalement de la méthode de calcul. La méthode « des coûts de friction » prend en compte les périodes d'arrêt de travail à court terme qui sont importantes dans le PR débutante. Cependant elle ignore les coûts liés à un arrêt maladie prolongé et à l'incapacité fonctionnelle qui sont prépondérantes dans la PR établie [2-4]. Ainsi la méthode des « coûts de friction » sous-estime vraisemblablement l'impact réel de la PR sur la perte de productivité et les coûts indirects. Cette revue systématique rapportait également les coûts annuels directs non liés aux soins médicaux qui étaient estimés à 2 284 €. Ils sont principalement le fait des services à domicile et des aides apportées par la famille et les amis.

Cette analyse met en exergue trois messages :

— d'un point de vue général, les coûts directs liés à la PR s'élevaient autour de 4 000 €, ce qui est cohérent avec les autres revues non systématiques de littérature déjà effectuées sur ce sujet [5, 6] ;

— il n'existe pas de consensus sur la méthode de calcul des coûts indirects ;

— il y a un besoin urgent de consensus sur comment collecter les informations sur la productivité, les rapporter et les valoriser en unités monétaires afin d'améliorer la comparabilité des études et de clarifier l'évaluation médico-économique des maladies chroniques [7-9].

ÉVOLUTION DES COÛTS DE LA PR CES DERNIÈRES ANNÉES

Durant la dernière décennie, les coûts de la PR ont évolués notamment en rapport avec l'émergence des biothérapies. Bien qu'une telle tendance soit difficile à estimer avec précision du fait des difficultés méthodologiques vues plus haut, deux études observationnelles françaises conduites à cinq ans d'intervalle avec une méthodologie assez proche permettent de tirer certaines conclusions. La première étude, l'étude PRACTIS, a été conduite dans plusieurs services de rhumatologie en 2000 et a permis d'établir le coût de la PR en France juste avant le lancement des biothérapies sur le marché [10] : 1 109 patients avec une PR établie ont été inclus et leur consommation de soins a été déterminé sur un an. La deuxième étude, Eco-PR, a été réalisée parmi les membres d'associations de patients en 2005 sur la consommation de soins chez 1 487 patients avec une PR établie. 27 % étaient traités par anti-TNF [11]. La comparaison des deux études a mis en évidence une très nette augmentation des coûts annuels de la PR sur cinq ans : 4 003 € dans PRACTIS contre 11 757 € dans Eco-PR (€ actualisé 2005).

De plus, la répartition des différents coûts a été profondément modifiée avec une diminution des coûts liés à l'hospitalisation mais dans le même temps une forte augmentation des coûts liés aux médicaments due à l'utilisation des biothérapies. Malgré cela, ces médicaments ont été largement acceptés en Europe de part leur efficacité importante qui laisse espérer une diminution des coûts à plus long terme en diminuant le recours aux soins et la perte de productivité.

Une étude dans le registre japonais IORRA a mis en évidence une diminution des interventions chirurgicales orthopédiques dans la PR depuis 2003, date où le premier traitement biologique a été disponible dans ce pays [12].

L'impact de la PR sur le travail est important et ce dès le début de la maladie [13, 14]. Une étude menée en Hollande sur 186 PR a montré que 51 % des patients présentent une altération de leur productivité au travail dès la première année avec 25 % des patients reconnus comme travailleurs handicapés [15]. À tois ans d'évolution, 42 étaient reconnus comme travailleurs handicapés et 25 avaient une baisse de leur revenu [15]. Dans la cohorte française de polyarthrites débutantes ESPOIR, 20 %

des patients sont en congés maladie et 12 % en invalidité trois ans après le début de la maladie [16]. Au bout de dix ans, moins de 50 % des patients atteints de polyarthrite peuvent continuer à travailler ou à vaquer normalement à leurs activités quotidiennes [17]. Alors que les congés maladies prédominent pendant les premières années, la mise en invalidité s'accentue les années suivantes.

En raison de la forte relation entre activité de la maladie et incapacité fonctionnelle d'une part, et productivité au travail d'autre part, une amélioration substantielle de l'impact de la PR sur le travail était attendue avec les biothérapies. Or une étude internationale QUEST-RA a montré que la probabilité de continuer à travailler chez les patients ayant débuté leur maladie dans les années 2000 était de 80 % à deux ans et de 68 % à cinq ans [18]. Il y avait de fortes disparités selon les pays avec des patients toujours en activité dans certains pays alors que dans d'autres, des patients avec une activité similaire ou même inférieure étaient déclarés en invalidité. Ces différences peuvent s'expliquer par des différences dans le système de protection sociale, le type de profession (manuelle,...) et l'accès aux soins incluant le recours aux biothérapies. Une étude très récente a étudié l'évolution de l'incidence de la mise en invalidité chez les patients souffrant de PR entre 1990 et 2010 en Suède. Cette incidence diminuait ces dernières années coïncidant avec l'utilisation de traitements plus précoces et plus agressifs par traitements de fond synthétiques et biologiques. Cette diminution des mises en invalidité se voyait dans toutes les maladies mais elle était plus marquée dans la PR : en 1990, la PR représentait 1,9 % de toutes les causes de mise en invalidité, elle diminuait à 1,5 % en 2000 et à 1 % en 2009. Il peut s'agir d'un effet des traitements mais aussi de changement dans les politiques de santé, dans la structure des âges de la population, l'augmentation du niveau d'éducation ou la diminution de l'investissement physique dans les différents métiers [17].

NOTION DE RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DES NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES

La mise sur le marché d'une nouvelle thérapeutique nécessite de la part des décideurs et des payeurs une décision qui tient compte de la mise en balance des bénéfices qu'on peut attendre de la molécule en termes de gain de santé et du coût de cette molécule qui, dans le cas des nouvelles thérapeutiques, est généralement élevé.

Repères dans les analyses médico-économiques

Dans deux types de situations, le choix est aisé (Figure 1). Lorsqu'une option A engage plus de ressources et apporte moins de gains pour la santé — en d'autres termes, est plus coûteuse et moins efficace — qu'une option B, on conclut au caractère dominé de l'option A — A est dominée par B ; le développement de l'option A doit donc être arrêté. À l'opposé, lorsque cette option A apporte plus de gains — est plus efficace — tout en mobilisant moins de ressources — en étant moins

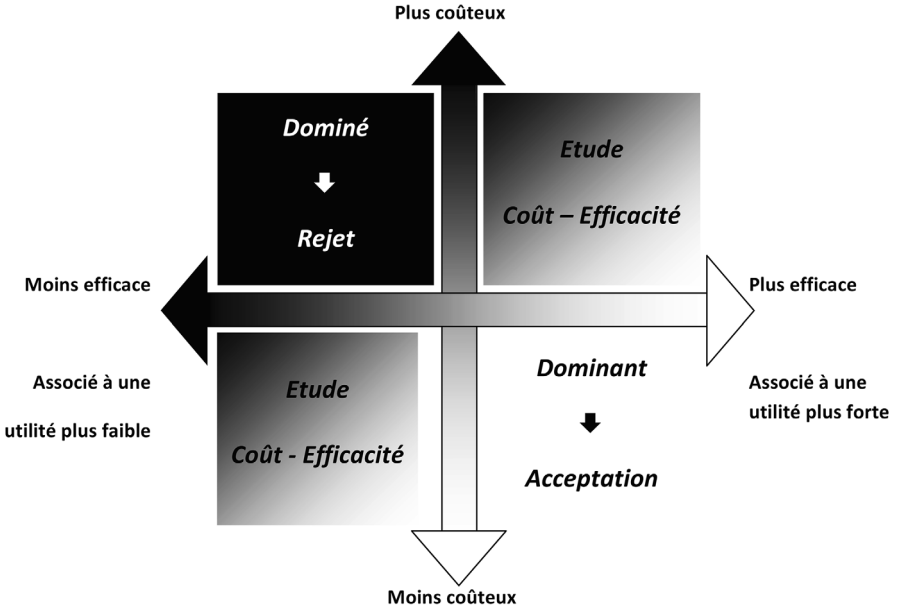


FIG. 1. — Aide à la décision des études médico-économiques comparatives

coûteuse —, on conclut à son caractère dominant, et l'option A doit être développée et mise en pratique.

Ces situations sont cependant rares et, dans la majorité des cas, un gain en efficacité est contre balancé par un coût supérieur. La difficulté dans ces situations est de déterminer ce qui peut être considéré comme acceptable, c'est-à-dire jusqu'à quel point on peut accroître les ressources dédiées à la santé pour améliorer l'état de santé de la population.

Le débat né au milieu des années 90 autour des statines illustre parfaitement ce dilemme. Cette famille de médicaments a montré sa capacité à diminuer les taux sériques de cholestérol et, par voie de conséquence, à réduire la fréquence de survenue des infarctus du myocarde. Alors que le seuil de traitement communément accepté pour traiter une hypercholestérolémie était de 2,5 g/L, l'une de ces études — l'étude 4S — a montré qu'il existe un bénéfice en termes de réduction des infarctus dès la barre des 2 g/L d'hypercholestérolémie. Dans les mois qui suivirent, une évaluation économique, réalisée au Royaume-Uni, a montré que l'application d'un tel seuil de traitement dépassait les capacités de financement du *National Health Service* [19, 20]. Le choix en pratique est donc souvent complexe, même si l'efficacité du traitement dans l'absolu est démontrée.

L'expérience de l'étude 4S soulève la notion de seuil d'acceptabilité, c'est-à-dire en termes de rapport coût-efficacité d'une nouvelle thérapie. Exprimé autrement, quelle masse d'argent supplémentaire peut-on consacrer à la mise sur le marché d'un

médicament permettant de mettre plus de patients en rémission ? Un tel seuil ne peut être qu'universel quelle que soit la maladie concernée ; il n'est possible de le définir que si l'on utilise une unité commune pour quantifier les bénéfices en santé. Cette unité s'appelle « utilité », avec une valeur de 0 correspondant au pire état de santé possible (a priori la mort) et une valeur de 1 pour un état de santé parfait. La valeur d'utilité, associée à un état de santé, est déterminée par des membres de la population générale (en théorie non directement concernés par la maladie) au cours d'entretiens structurés dans lesquels il leur est demandé de mettre en balance d'une part un état de santé donné (ou une maladie donnée) et d'autre part un risque de mort soit immédiate (risque thérapeutique dans le pari standardisé ou *standard gamble*) ou différée (réduction de l'espérance de vie dans arbitrage temporel ou *time trade-off*) du fait du traitement censé rendre un état de santé parfait, c'est-à-dire guérir la maladie. En pratique, la détermination des valeurs d'utilités liée à une maladie telle que la PR repose sur des auto-questionnaires [21-23], proches des questionnaires de qualité de vie, pour lesquels on dispose d'abaques faisant correspondre aux descriptions des patients les valeurs d'utilités extraites des études en population générale.

L'intégration des valeurs d'utilité au cours du temps se quantifie en QALY pour *Quality-Adjusted Life Years*, c'est-à-dire années de vie ajustées sur la qualité (Figure 2), permettant ainsi de mettre sur un même plan des maladies qui tuent (mortalité, quantité de vie) et des maladies qui handicapent (morbidité, qualité de vie). Il est donc possible de mettre en balance un coût additionnel lié à l'introduction d'une nouvelle thérapeutique à un gain de santé exprimé en QALY et de calculer un rapport coût-efficacité dit incrémentiel (ICER pour *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*). Sur cette base, certains pays ont déterminé des seuils d'acceptabilité, de l'ordre de 50 000 $ par QALY gagné pour les États-Unis, 30 à 50 000 £ pour l'Angleterre et 80 000 € pour les Pays-Bas [24]. En France, les évaluations médico-économiques n'étaient pas systématiquement demandées jusqu'à récemment et aucun seuil d'acceptabilité économique n'est utilisé.

Études coût — efficience dans la PR

Plusieurs revues ont été publiées au cours de la dernière décennie sur l'aspect coût-efficace des biothérapies dans la PR. Récemment une revue systématique de la littérature basée sur une méthodologie clairement définie a été publiée [24]. Il faut noter que la méta-analyse des ratios coût-efficacité ou coût-utilité est difficile en raison d'une hétérogénéité importante des données et du problème soulevé par la combinaison de taux. La recherche dans différentes bases de données jusqu'en septembre 2008 a permis de retenir dix-huit articles [24].

Dans quatre articles, l'efficacité était évaluée sur une mesure clinique (augmentation du coût pour une réponse ACR dans trois études et augmentation du coût pour une année de vie supplémentaire dans une étude). Dans seize articles, les bénéfices en santé étaient exprimés en QALY (augmentation du coût pour un QALY). Selon les études, il y avait de un à vingt traitements comparés, pour un total de cent seize

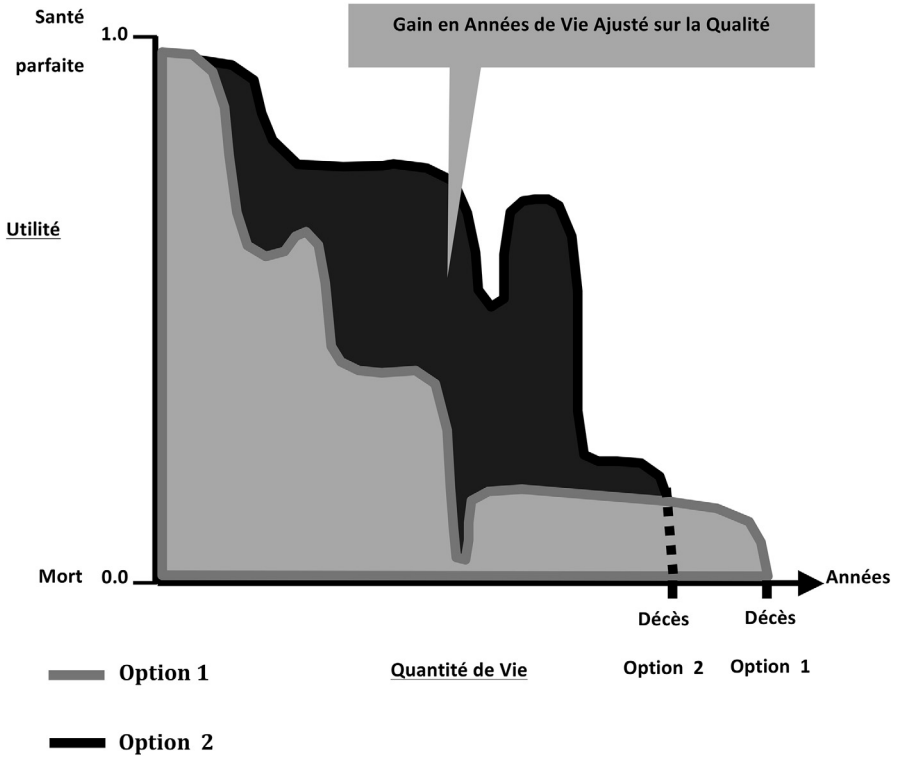


FIG. 2. — Principe des QALY

comparaisons. Les biothérapies (anti-TNF en monothérapie ou en combinaison) étaient comparées avec un traitement de fond synthétique en monothérapie. L'horizon temps considéré variait entre un an et la vie entière. La plupart des analyses avaient lieu aux États-Unis suivi par l'Angleterre. Les études étaient très hétérogènes que ce soit en termes de population, de sévérité, de durée d'évolution, de traitement antérieur (par exemple, PR résistante au méthotrexate). Alors que toutes les études ont pris en compte les coûts directs, onze ont aussi inclus les coûts indirects (point de vue sociétal). La majorité des données d'efficacité provenait d'un nombre limité d'essais contrôlés randomisés. Les données à long terme étaient issues de registres et d'études ouvertes. L'industrie pharmaceutique était présente dans onze études, que ce soit dans la réalisation de l'analyse statistique ou en tant que promoteur. La qualité des études était en général faible. Les résultats ont été stratifiés en (i) patients avec une PR débutante traités par biothérapie en première position ou après un traitement de fond synthétique, (ii) patients en échec de méthotrexate monothérapie et (iii) patients souffrant de PR établie en échec d'une combinaison de traitement de fond synthétique. Les résultats étaient donnés en dollars canadiens (1 Can$ = 0,7 €).

Les principaux résultats des études coût-utilité étaient les suivants :

— dans la PR débutante, les rapports coût-utilité des biothérapies utilisées en première ligne étaient compris entre 118 629 Can$ et 1 775 640 Can$ par QALY. Ces ratios ne sont pas considérés comme coût-efficace par aucune société. Une publication récente a confirmé ces résultats [25]. Une seule étude rapportait un ratio un peu plus acceptable à 84 267 Can$ par QALY mais dans cette étude, les coûts de traitement substitutif en cas d'échec du nouveau traitement n'étaient pas inclus. Il faut préciser que toutes les études étaient réalisées par les autorités de santé ou académiques. Toutes les études, excepté celle publiée après la revue [25], étaient basées sur le point de vue du payeur. De plus, même l'étude incluant de possibles baisses de coût liée à l'amélioration de la productivité n'a pas permis de diminuer le ratio dans un rapport acceptable.

— chez les patients en échec de méthotrexate, l'ajout d'une biothérapie (toujours l'infliximab) par rapport à la poursuite du méthotrexate en monothérapie (vingt comparaisons) donnait des rapports coût-utilité du point de vue du payeur entre 6 000 Can$ et 9 200 Can$, ce qui est considéré comme coût-efficace par certaines sociétés. Pour sept des douze comparaisons d'un point de vue sociétal et deux des huit comparaisons d'un point de vue du payeur, l'ajout d'une biothérapie avait un rapport coût-utilité inférieur à 50 000 Can$.

Si l'on considère qu'un rapport coût-utilité jusqu'à 100 000 Can$ est coût-efficace, cette revue systématique concluait que les anti-TNF étaient coût-efficaces en cas d'échec du méthotrexate monothérapie, mais il n'y avait pas de traitement actif comme comparateur. Chez les patients souffrant de PR débutante, n'ayant encore jamais reçu de méthotrexate, initier une biothérapie n'était pas coût-efficace par rapport à un traitement de fond synthétique. Chez les patients en échec de traitement de fond synthétique, la majorité des comparaisons entre biothérapies et autre traitement de fond synthétique montraient des rapports coût-utilité (trop) élevés. Bien que la prise en compte des coûts indirects (productivité) améliorait ces rapports, les biothérapies n'étaient pas toujours coût-efficaces d'un point de vue sociétal.

Depuis cette revue, plusieurs autres études ont été publiées sur les traitements biologiques hors anti-TNF. Certaines ont étudié le rapport coût-efficacité du changement de biothérapie en cas d'échec d'un anti-TNF. Chez les patients en échec d'un premier anti-TNF, le rituximab était coût-efficace (rapport coût-utilité en dessous de 50 000 €) en comparaison avec un autre anti-TNF, que ce soit d'un point de vue sociétal ou du payeur [26-30]. Un rapport récent commissionné par le National Institute for Clinical Excellence (NICE), a étudié les rapports coût-utilité des différentes biothérapies disponibles en cas d'échec d'un premier anti-TNF en comparaison avec un traitement de fond synthétique (non encore essayé). Malgré l'incertitude du modèle, principalement due au manque de données sur l'efficacité comparative à long terme des différentes biothérapies, les rapports coût-utilité étaient en dessous de 30 000 £ par QALY pour le rituximab et allaient de 34 300 à

38 800 £ par QALY pour l'étanercept, l'abatacept, l'adalimumab et l'infliximab. Le rituximab était le traitement biologique le plus « coût efficace » en deuxième ligne de biothérapie, après échec d'un anti-TNF ; cela s'est traduit par une recommandation officielle du NHS (*National Health Service*) pour l'utilisation préférentielle de cette molécule [29].

CONCLUSION

L'impact économique de la PR s'est grandement modifié au cours des dix à quinze dernières années. Les coûts de prise en charge de la maladie, hors médicament, ont été réduits de façon substantielle. Cette réduction de coût a cependant été effacée par le coût des nouvelles thérapeutiques qui représentent désormais le poste de dépense le plus important. Un tel surcoût est-il justifié ? D'un point de vue humain et médical, la réponse est positive tant ces nouvelles thérapeutiques ont changé le pronostic de la maladie. D'un point de vue sociétal, certains éléments sont en faveur d'une réponse positive, tels que l'amélioration du fait des biothérapies de la productivité des patients en âge de travailler grâce à ces traitements (réduction du nombre de journées de travail perdues, amélioration de la productivité au travail). Cependant, alors que le nombre de biothérapies ne fait qu'augmenter, on peut se poser la question de la justification du coût moyen très élevé des biothérapies (entre 6 000 et 15 000 € par patients et par an).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Franke L.C., Ament A.J., Van De Laar M.A., *et al.* — Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol.,* 2009, *27 (4 Suppl 55)*, 118-23.

[2] Bjork M., Thyberg I.., Rikner K., *et al.* — Sick leave before and after diagnosis of rheumatoid arthritis — a report from the Swedish TIRA project. *J. Rheumatol.,* 2009, *36(6)*, 1170-9.

[3] Mau W., Listing J., Huscher D., *et al.* — Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population. *J. Rheumatol.,* 2005, *32(4)*, 721-8.

[4] Xie F. — The need for standardization: a literature review of indirect costs of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.,* 2008, *59(7)*, 1027-33.

[5] Fautrel B. — Economic benefits of optimizing anchor therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012, *51 Suppl 4*, 21-6.

[6] Fautrel B., Verstappen S.M., Boonen A. — Economic consequences and potential benefits. *Best Pract. Res. Clin. Rheumato.l* 2011, *25(4)*, 607-24.

[7] Drummond M., Maetzel A., Gabriel S., *et al.* — Towards a reference case for use in future economic evaluations of interventions in osteoarthritis. *J. Rheumatol. Suppl.*, 2003, *68*, 26-30.

[8] Gabriel S., Drummond M., Maetzel A., *et al.* — OMERACT 6 Economics Working Group report: a proposal for a reference case for economic evaluation in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol,.* 2003, *30(4)*, 886-90.

[9] Merkesdal S., Ruof J., Huelsemann J.L., *et al.* — Development of a matrix of cost domains in economic evaluation of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2001, *28(3)*, 657-61.

[10] Guillemin F., Durieux S., Daures J.P., *et al.* — Costs of rheumatoid arthritis in France: a multicenter study of 1109 patients managed by hospital-based rheumatologists. *J. Rheumatol.* 2004, *31(7)*, 1297-304.

[11] Kobelt G., Woronoff A.S., Richard B., *et al.* — Disease status, costs and quality of life of patients with rheumatoid arthritis in France: the ECO-PR Study. *Joint Bone Spine*, 2008, *75(4),* 408-15.

[12] Momohara S., Inoue E., Ikari K., *et al.* — Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, *69(1)*, 312-3.

[13] Verstappen S.M., Bijlsma J.W., Verkleij H., *et al.* — Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. *Arthritis Rheum.*, 2004, *51(3)*, 488-97.

[14] Verstappen S.M., Boonen A., Verkleij H., *et al.* Productivity costs among patients with rheumatoid arthritis: the influence of methods and sources to value loss of productivity. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, *64(12)*, 1754-60.

[15] Albers J.M., Kuper H.H., Van Riel P.L., *et al.* — Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, *38(5)*, 423-30.

[16] Dadoun S., Lucier S., De Rosa M., *et al.* — Rheumatoid Arthritis (RA) Impact on Work and RA-Related Indirect Costs during the First Three Years after RA Diagnosis. An Economic Analysis from the ESPOIR Cohort. In: *ACR 2010* ; Atlanta (GA), 2010.

[17] Hallert E., Husberg M., Bernfort L. — The incidence of permanent work disability in patients with rheumatoid arthritis in Sweden 1990-2010: before and after introduction of biologic agents. *Rheumatology (Oxford)*, England, 2012, 338-46.

[18] Sokka T., Kautiainen H., Pincus T., *et al.* — Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res. Ther.,* 2010, *12(2)*, R42.

[19] 4S investigators — Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, *344 (8934)*, 1383-9.

[20] Laupacis A., Anderson G., O'Brien B. — Drug policy: making effective drugs available without bankrupting the healthcare system. *Healthc. Pap.*, 2002, *3(1)*, 12-30.

[21] Marra C.A., Esdaile J.M., Guh D., *et al.* — A comparison of four indirect methods of assessing utility values in rheumatoid arthritis. *Med. Care,* 2004, *42(11)*, 1125-1131.

[22] Gaujoux-Viala C., Rat A.C., Guillemin F., *et al.* — Comparison of the EQ-5D and the SF-6D utility measures in 813 patients with early arthritis: results from the ESPOIR cohort. *J. Rheumatol.*, 2011, *38(8)*, 1576-84.

[23] Gaujoux-Viala C., Rat A.C, Guillemin F., *et al.* — Responsiveness of EQ-5D and SF-6D in patients with early arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Ann. Rheum. Dis*. 2012, *71(9)*, 1478-83.

[24] Van Der Velde G., Pham B., Machado M., *et al.* — Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res. (Hoboken),* 2011, *63(1)*, 65-78.

[25] Finckh A., Bansback N., Marra C.A., *et al.* — Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Ann. Intern. Med.*, 2009, *151(9)*, 612-21.

[26] Hallinen T.A., Soini E.J., Eklund K., *et al.* — Cost-utility of different treatment strategies after the failure of tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis in the Finnish setting. *Rheumatology (Oxford),* 2010, *49(4)*, 767-77.

[27] Kielhorn A., Porter D., Diamantopoulos A., *et al.* — UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic disease-modifying antirheumatic drug. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2008, *24(9)*, 2639-50.

[28] Lindgren P., Geborek P., Kobelt G. — Modeling the cost-effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis with rituximab using registry data from Southern Sweden. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2009, *25(2)*, 181-9.

[29] Malottki K., Barton P., Tsourapas A., *et al.* — Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*, 2011, *15(14)*, 1-278.

[30] Merkesdal S., Kirchhoff T., Wolka D., *et al.* — Cost-effectiveness analysis of rituximab treatment in patients in Germany with rheumatoid arthritis after etanercept-failure. *Eur. J. Health Econ.*, 2010, *11(1)*, 95-104.

DISCUSSION

M. Iradj GANDJBAKHCH

Étant donné le coût et la possibilité de complications, qui peut prescrire ces médicaments ? L'initialisation est-elle toujours hospitalière ?

Ces médicaments sont à prescription initiale hospitalière.

M. Jean-Jacques HAUW

A-t-on un espoir de voir diminuer le prix des anti-TNF ? En Grande Bretagne, la fixation d'un coût admissible, en fonction du bénéfice obtenu, a permis de limiter le coût proposé par les laboratoires pharmaceutiques. Pensez-vous que cette stratégie pourrait être adoptée en France ?

Il existe d'ores et déjà de nombreuses discussions entre les industriels et l'assurance maladie avec notamment l'adaptation du prix en fonction du volume de médicament vendu. L'arrivée de biosimilaires pourrait également participer à une baisse de prix.

M. Jean-Pierre OLIÉ

Le constat d'un décalage entre réduction des symptômes et des jours d'arrêt maladie d'une part, et poursuite d'augmentation des cas d'invalidité d'autre part, ne pose-t-il pas la question de la pertinence de cet index (les taux d'invalidité) pour évaluer une thérapeutique ? Et les taux d'invalidité sont-ils les mêmes quel que soit le système de couverture sociale ?

Le taux d'invalidité n'est pas *per se* un critère d'évaluation de ces thérapeutiques. En revanche, c'est un indicateur pertinent du point de vue sociétal et il est important de

montrer que les médicaments peuvent améliorer une maladie mais non pas en effacer toutes les conséquences sociales directes ou indirectes.

M. Pierre GODEAU

Reste-t-il une place pour les traitements locaux des synoviorthèses, par infiltration de corticoïdes ? A-t-il été proposé de prendre en compte dans les évaluations économiques des formes évolutives chroniques de PR aboutissant à des états de dépendance fonctionnelle avec inflation du besoin de kinésithérapie et de rééducation ?

La place des traitements locaux s'est réduite mais reste néanmoins réelle, en ce qui concerne les infiltrations corticoïdes. Les états de dépendance comptabilisés dans les évaluations médico-économiques. Quand plusieurs pathologies importantes en sont responsables ; il est alors impossible d'attribuer la dépendance spécifiquement à une maladie ou une autre.

M. Charles-Joël MENKÈS

Que pensez-vous du problème économique lié au développement des traitements ciblés très onéreux, pour les cancers, qui viennent s'ajouter aux médicaments biologiques des rhumatismes inflammatoires ?

C'est un vrai défi pour la société ainsi que pour les industriels qui ont des molécules onéreuses dans plusieurs indications. Cela pose le problème des coûts d'opportunité ; ce qui est dépensé pour une maladie n'est plus disponible pour une autre.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1307-1308, séance du 23 octobre 2012

Séance dédiée aux neuropathies amyloïdes héréditaires

PRÉSENTATION

Jean-Marc LÉGER *

En premier lieu, je souhaiterais en mon nom propre et au nom des orateurs, remercier l'Académie nationale de médecine et le rédacteur en chef du *Bulletin*, le Professeur Jean Cambier, pour nous avoir donné l'opportunité d'organiser cette séance de l'Académie dédiée aux neuropathies amyloïdes héréditaires.

Pourquoi ce choix ?

Lorsque l'on décide de « revisiter » comme le disent nos collègues nord-américains, une maladie, il peut y avoir de nombreuses raisons : il peut s'agir de progrès dans la compréhension, d'avancées dans le diagnostic, ou encore de progrès décisifs dans la thérapeutique.

Les neuropathies amyloïdes héréditaires répondent à ces trois exigences :

Dans les années où j'ai appris mon métier à la Salpêtrière, l'affaire paraissait simple, et dans le même temps sans grand espoir pour les patients : suivant la description *princeps* de Andrade en 1952, un homme jeune, Portugais, consultait pour une polyneuropathie sensitive puis motrice d'évolution rapide. La présence de douleurs neuropathiques et de signes dysautonomiques, l'association éventuelle à un syndrome du canal carpien, orientaient rapidement vers une polyneuropathie prédominant sur les petites fibres. Une fois écarté un diabète, la mise en évidence d'antécédents familiaux et parfois d'une atteinte cardiaque, faisait pratiquer une biopsie neuro-musculaire qui objectivait les dépôts amyloïdes. Le décès était la règle en moins de dix ans.

Depuis cette époque pas si lointaine, le spectre de la maladie a complètement changé. Quelques exemples de ces changements, pour introduire les présentations qui vont suivre :

— il s'agit d'une maladie autosomique dominante liée à des mutations dans trois gènes : la thansthyrétine, l'apolipoprotéine A1 et la gésoline ;

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine ;
e-mail : jean-marc.leger@psl.aphp.fr

— la neuropathie amyloïde familiale à la transthyrétine (TTR) est de très loin la plus fréquente et est présente dans le monde entier ;
— la mutation majeure Val 30 Met est fréquente dans des zones endémiques, le Portugal bien sûr, mais aussi la Suède, le Japon et le Brésil ;
— en France, on observe une très forte hétérogénéité des mutations, et de nouvelles mutations sont régulièrement rapportées ;
— il existe aujourd'hui plus de cent variations de séquence du gêne TTR, même si quatre-vingt d'entre elles sont décrites comme amyloïdes, et c'est le sujet que va développer Marc Delpech ;
— le diagnostic repose aujourd'hui sur la mise en évidence de la mutation dans les laboratoires de génétique, mais la biopsie neuro-musculaire a gardé ses indications comme nous l'expliquera Jean-Michel Vallat ;
— le traitement a été profondément modifié par la transplantation hépatique et l'apparition de molécules originales, comme nous le détaillera David Adams ;
— enfin, il y a de très nombreuses variétés phénotypiques qui rendent le diagnostic difficile en particulier dans les formes sporadiques.

Pour simplifier, je dirais que ce diagnostic est maintenant le premier à être évoqué dans notre centre maladies neuromusculaires rares, devant une neuropathie d'aggravation rapide, même si elle se présente de façon très atypique comme une mononeuropathie multiple ou une polyradiculonévrite chronique, chez un patient âgé de plus de cinquante ans et même plus de soixante-dix ans, avant celui de vascularite qui représentait il y a quelques années la cause majeure des neuropathies graves dans ces tranches d'âge.

Ce diagnostic est devenu d'autant plus prioritaire que l'on peut apporter des solutions thérapeutiques, et en particulier la transplantation hépatique qui a d'autant plus de chances d'être efficace que la maladie est peu évoluée, avant l'apparition de la dysautonomie.

Je tiens à remercier les orateurs qui ont accepté de développer les différents aspects de cette maladie, à bien des titres exemplaire de la coopération nécessaire entre chercheurs et cliniciens impliqués dans la prise en charge des neuropathies rares.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1309-1320, séance du 23 octobre 2012

COMMUNICATION

Les polyneuropathies amyloïdes : aspects biochimiques et génétiques

Mots-clés : Amylose. Neuropathies amyloïdes. Maladies génétiques congénitales

Amyloid polyneuropathies — Biochemical and genetic aspects

Key-words (Index medicus) : Amyloidosis. Amyloid neuropathies. Genetic diseases, inborn

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

Marc DELPECH , Sophie VALLEIX *

RÉSUMÉ

Les polyneuropathies amyloïdes familiales sont parmi les plus fréquentes des amyloses héréditaires. Ce sont des maladies graves, le plus souvent fatales et dont la transmission est autosomique dominante. Des mutations dans quatre gènes peuvent en être responsables, il s'agit des gènes codant la transthyrétine, l'apolipoprotéine A1, la gelsoline et la béta-2-microglobuline. La transthyrétine est un tétramère, composé de quatre sous-unités identiques associées de façon non covalente. Elle possède des sites de fixation pour la thyroxine (T4) et pour la retinol-binding protein (RBP). À ce jour plus de cent vingt variations de séquence du gène de la transthyrétine ont été caractérisées, et 80 % d'entre elles sont décrites comme étant pathogènes. La mutation induit une déstabilisation du tétramère libérant des monomères de transthyrétine mutée qui se replient de manière anormale et s'agrègent en fibrilles amyloides insolubles. Le spectre des mutations est très variable d'un pays à l'autre, la mutation Val30Met étant présente chez 95 % des patients portugais et suédois, alors qu'en France nous observons une très forte hétérogénéité mutationnelle. L'âge d'apparition de la maladie et le tableau clinique varient en fonction de nombreux facteurs, notamment du type de mutation. Les autres facteurs pouvant expliquer cette variabilité ne sont pas encore complètement élucidés. La structure tridimensionnelle de la forme normale, et d'une dizaine de formes mutées de la transthyrétine, est maintenant connue ce qui permet ainsi de mieux comprendre les effets délétères des mutations. Une meilleure compréhension du mécanisme de la constitution du dépôt amyloïde a ainsi conduit au développement de nouvelles molécules empêchant la déstabilisation du tétramère de la transthyrétine. On peut espérer que dans quelques années ces molécules remplaceront la transplantation hépatique qui est actuellement le seul traitement.

* Biochimie et génétique moléculaire, Centre hospitalier Cochin — 123 boulevard de Port-Royal — 75679 Paris cedex 14 ; e-mail : marc.delpech@inserm.fr

Tirés-à-part : Professeur Marc Delpech, même adresse
Article reçu le 10 septembre 2012, accepté le 15 octobre 2012

SUMMARY

Familial amyloid polyneuropathies (FAP) are among the most frequent hereditary amyloidoses. These are serious, most often fatal diseases with autosomal dominant inheritance. FAP can be caused by mutations in four genes, namely those encoding transthyretin, A1-apoliprotein, gelsolin, and beta-2 microglobulin. Transthyretin is a tetramer composed of four identical subunits linked by non covalent bonds and bearing binding sites for thyroxine (T4) and retinol-binding protein (RBP). More than 120 transthyretin gene sequence variations have been characterized, of which only 80 % seem to be pathogenic. Gene mutations can induce tetramer destabilization, thereby generating misfolded monomers that aggregate into insoluble amyloid fibrils. The mutation spectrum is highly variable across countries. For example, while the Val30Met mutation is found in 95 % of the Portuguese and Swedish patient populations, high mutational heterogeneity is observed in France. Age of onset and clinical signs are influenced by numerous factors, especially the mutation type and the country, but the mechanisms underlying this variability are not fully clear. The three-dimensional structure of the normal transthyretin protein and a dozen mutants is now known, providing insights into the deleterious effects of mutations. A better understanding of the mechanisms involved in amyloid fibril formation has led to the development of drugs that inhibit transthyretin tetramer destabilization. It is hoped that, within a few years, such drugs will replace liver transplantation, which is currently the only curative treatment.

INTRODUCTION

Les polyneuropathies amyloïdes familiales sont parmi les plus fréquentes des amyloses héréditaires. Ce sont des maladies graves, le plus souvent fatales et dont la transmission est autosomique dominante. Ce sont des mutations dans le gène codant la transthyrétine qui sont responsables de la plupart des polyneuropathies amyloïdes familiales [1]. Des mutations dans trois autres gènes peuvent, mais beaucoup plus rarement, en être aussi la cause. Il s'agit des gènes codant l'apolipoprotéine A1 [2], la gelsoline [3] et la béta2-microglobuline [4]. Les mutations, en modifiant les propriétés physicochimiques et structurales de la protéine conduisent à son dépôt sous forme de fibrilles amyloïdes

La première description de la polyneuropathie amyloïde familiale a été faite par Andrade en 1952, chez des patients du nord du Portugal [5], qui a montré que la neuropathie de ces patients est due à des dépôts amyloïdes. Costa *et al* montrèrent ensuite en 1978 que la protéine amyloïde du dépôt est la transthyrétine [6]. La mutation responsable de la forme portugaise décrite par Andrade conduit au remplacement d'une valine par une méthionine en position 30 dans la transthyrétine. Elle a été caractérisée pour la première fois par Saraiva *et al* en 1984 [7] et est la mutation la plus fréquente au Portugal. Depuis plus de cent mutations ont été décrites et cette hétérogénéité mutationnelle touche particulièrement les patients français en dehors de ceux qui sont d'origine portugaise et de la mutation Ser77Tyr

qui est aussi fréquente que la mutation Val30Met. Parce que c'est de loin la plus fréquente des polyneuropathies amyloïdes familiales, nous nous limiterons ici à la description de celle qui résulte de mutations dans la transthyrétine. Le tableau clinique est très variable en fonction de la mutation responsable, mais aussi pour une même mutation et parfois au sein d'une même famille. Le signe le plus classique, mais qui n'est cependant pas toujours observé, est une neuropathie périphérique. Elle commence par des signes sensitifs au niveau des membres inférieurs. Des signes moteurs apparaissent quelques années plus tard. La neuropathie concerne aussi le système nerveux végétatif conduisant à une atteinte majeure de l'état général avec amaigrissement, troubles digestifs alternant diarrhées et constipation, nausées et vomissements, asthme et hypotension orthostatique. L'autre atteinte très fréquente, et parfois exclusive, est une atteinte cardiaque. Une atteinte cardiaque quasi exclusive est retrouvée associée à la mutation Val122Ile [8] qui est fréquente chez les noirs américains, mais qui est aussi retrouvée dans d'autre pays du monde incluant la France, Il s'agit d'une cardiomyopathie amyloïde. D'autres signes sont observés moins fréquemment, il s'agit d'opacités vitréennes, d'un syndrome du canal carpien, d'une impuissance, d'une dysfonction vésicale conduisant à une rétention d'urines ou d'une amylose rénale. Une atteinte du système nerveux central avec une amylose méningée étendue conduisant à une démence reste exceptionnelle. Cette amylose peut être associée à une hémorragie cérébrale [9]

BIOCHIMIE DE LA TRANSTHYRÉTINE

La transthyrétine est une protéine tétramérique dont les quatre sous-unités sont identiques. Elle est retrouvée principalement dans le plasma à la concentration de 320 mg/L chez l'homme et 280 mg/L chez la femme et dans le LCR où elle représente environ 20 % des protéines [10]. Chaque sous-unité est constituée d'une unique chaîne polypeptidique de cent vingt-sept acides aminés, pour une masse moléculaire de 13.775 Da, dont la séquence a été complètement déterminée [11]. Les monomères s'associent d'abord en dimères, deux dimères s'associant ensuite pour constituer la transthyrétine mature. La structure dans l'espace de la transthyrétine a été déterminée en 1974 par analyse cristallographique aux rayons X [12-13]. À l'état natif, plus de la moitié de la chaîne polypeptidique a une structure en feuillets bêta. Chaque monomère contient deux feuillets bêta, chacun étant constitué de quatre brins antiparallèles. Cette structure explique sa tendance à constituer des dépôts amyloïdes particulièrement stables et résistant à toutes les attaques. Au centre du tétramère se trouve une poche où peuvent se fixer deux molécules d'hormones thyroïdiennes. La transthyrétine est retrouvée dans de nombreuses espèces et a été fortement conservée au cours de l'évolution.

La transthyrétine est synthétisée par le foie, l'épithélium des plexus choroïdes et la rétine [14]. Elle est aussi synthétisée par de nombreux autres organes mais en quantité beaucoup plus faible. La concentration plasmatique de la transthyrétine

baisse fortement et rapidement en cas de dénutrition, dont c'est un excellent marqueur [15], et au cours de l'inflammation.

FONCTION DE LA TRANSTHYRÉTINE

La transthyrétine a d'abord été appelée préalbumine parce qu'elle migre devant l'albumine dans les électrophorèses des protéines. Son nom a été modifié ultérieurement afin qu'il reflète sa fonction. C'est une des rares protéines sériques à ne pas être glycosylée. La transthyrétine a un rôle de transport de deux types de molécules : (1) les hormones thyroïdiennes, d'où son nom, il s'agit principalement de la thyroxine, la tri-iodothyronine étant transportée aussi mais en beaucoup plus faible proportion [16-17] ; et (2) une protéine, la Retinol Binding protéin (RBP) qui, comme son nom l'indique est une protéine qui fixe et transporte le rétinol [18]. Elle se fixe sur la face externe de la transthyrétine. La presque totalité de la RBP plasmatique est fixée à la transthyrétine alors que seulement environ 15 % de la thyroxine plasmatique est associée à la transthyrétine. Elle pourrait jouer un rôle dans le passage de la thyroxine au travers de la barrière méningée [19]. Elle paraît cependant ne pas être indispensable puisque les souris transgéniques dépourvues de transthyrétine semblent se porter parfaitement, comme nous le verrons plus loin.

LE GÈNE DE LA TRANSTHYRÉTINE ET SES MUTATIONS

Le gène de la transthyrétine a été localisé en 18q11.2-12.1, donc sur le chromosome 18 [20]. Le gène a été isolé et entièrement séquencé en 1985 [21-22]. Il a une longueur de 6,9 kb et est constitué de quatre petits exons (de respectivement 95, 131, 136 et 253 pb). Plus de cent vingt variations de séquence de ce gène ont été découvertes. Près de 20 % d'entre elles sont neutres, ce sont des polymorphismes. Les 80 % restantes correspondent à des mutations responsables des polyneuropathies amyloïdes familiales et de leurs différentes formes. Certaines des variations de séquence, qu'elles soient pathogènes ou pas, modifient l'affinité de la transthyrétine pour la thyroxine, mais cela n'a apparemment pas de traduction clinique. Les mutations sont réparties tout le long du gène. Certaines n'ont été trouvées que dans une seule famille. Pour quelques unes d'entre elles l'étude des haplotypes a montré qu'elles sont survenues plusieurs fois dans des familles différentes. La mutation classique Val30Met est par exemple associée à trois haplotypes différents [23]. La pénétrance est souvent incomplète.

TRANSTHYRÉTINE ET AMYLOSE

La transthyrétine est une protéine spontanément amyloïde puisque certaines amyloses du sujet âgé, où le dépôt est constitué de transthyrétine, surviennent alors que

le gène du patient est parfaitement normal. Il convient de noter que des chaînes polypeptidiques partiellement protéolysées sont trouvées dans les dépôts et c'est peut-être une dégradation protéolytique qui est à l'origine de leur constitution [24]. Cette susceptibilité à se déposer sous forme de fibrilles amyloïde est très vraisemblablement due au fait que la transthyrétine contient de très nombreuses structures en feuillets bêta dont on sait qu'ils représentent un facteur favorisant la formation d'agrégats particulièrement solide, résistants et insensibles à toute attaque physique ou chimique. Malgré un nombre considérable de travaux consacrés à l'amylogenèse, on ne sait toujours pas comment se forment et se déposent les fibrilles amyloïdes [25]. La structure de dix transthyrétines mutées différentes extraites de dépôts amyloïdes a été déterminée par analyse cristallographique aux rayons X. Il est retrouvé le plus souvent (sept des dix transthyrétines mutées étudiés) une modification structurale qui d'une part conduit à une déstabilisation du tétramère et d'autre part facilite une transconformation du monomère, ce qui le rend insoluble. D'une manière générale c'est le monomère qui peut-être amylogène et non le tétramère, sa dissociation ou sa non constitution est un préalable à la transconformation du monomère et donc à la formation d'un dépôt amyloïde. La mutation Leu55Pro induit la plus importante modification structurale caractérisée à ce jour, c'est aussi la mutation la plus agressive sur le plan clinique. La protéine possédant cette mutation est retrouvée sous forme de monomères transconformés dans les dépôts amyloïdes. Cette mutation modifie donc les interactions entre les sous-unités, qui sont plus faibles, et induit une déstabilisation de la chaîne polypeptidique provocant de nouvelles interactions entre les feuillets bêta qui conduisent à un monomère insoluble. Le rôle des feuillets bêta est confirmé par l'étude structurale des fibrilles elles mêmes qui sont constituées de ce type de feuillets [26].

À l'inverse certaines modifications de séquence semblent stabiliser la protéine et atténuer les effets délétères des mutations pathogènes. Les patients qui présentent à la fois la mutation Val30Met sur l'un des deux chromosome 18 et le polymorphisme Thr119Met sur l'autre ont une maladie moins sévère que ceux qui possèdent seulement la mutation Val30Met [27-28]. Les analyses de stabilité des tétramères *in vitro* montrent une augmentation de leur stabilité lorsque l'un des allèles porte la mutation val30Met et l'autre porte le polymorphisme Thr119Met.

Tous ces résultats montrent qu'il y a une assez bonne corrélation entre la stabilité de la transthyrétine et/ou de ses monomères et l'hétérogénéité clinique.

Le rôle possible du fibrinogène et de sa glycation

Le fibrinogène se fixe à la transthyrétine dans le plasma et semble se comporter comme une protéine chaperone. La glycation du fibrinogène diminue cette interaction et il est vraisemblable que de ce fait il ne peut plus se comporter comme une protéine chaperone. Or il a été montré que la glycation des protéines était plus importante chez les sujets atteints de polyneuropathie amyloïde familiale que chez les sujets normaux. Il pourrait donc s'agir ici d'un mécanisme expliquant en partie

l'hétérogénéité clinique. Ces données reposent cependant sur un seul article paru récemment et cette hypothèse reste donc à être confirmée [29].

RELATIONS ENTRE LES MUTATIONS ET L'HÉTÉROGÉNÉITÉ CLINIQUE

Il existe globalement une bonne corrélation entre une mutation donnée et un phénotype particulier, mais il existe des exceptions. Ainsi dans les pays où la polyneuropathie amyloïde familiale liée à la mutation Val30Met est endémique (Portugal, Suède, Japon), on distingue des formes précoces comme au Portugal où le début de la maladie survient vers trente ans, contrastant avec celles observées en Suède où la maladie est majoritairement observée après la cinquantaine. Pour certaines mutations la pénétrance n'est pas complète et une variabilité du tableau clinique est parfois observée au sein d'une même famille. On ne connait pas les mécanismes qui sont à la base de cette variabilité de l'âge de début de la maladie et du tableau clinique alors que la mutation est la même. La variabilité du tableau clinique en fonction de la mutation a fait l'objet de très nombreux travaux et les mécanismes impliqués commencent à s'éclaircir. Le plus souvent, pour une mutation donnée, les localisations tissulaires des dépôts amyloïdes et les tableaux cliniques sont similaires dans les différentes familles qui portent cette mutation, (voir [1] pour une liste des tableaux cliniques associés à la plupart des mutations connues suivant le pays où elles sévissent). Plusieurs facteurs expliquent la spécificité tissulaire des dépôts amyloïdes en fonction de la mutation [30]. Certaines mutations très déstabilisantes, comme les mutations Ala25Thr ou Asp18Gly, conduisent à des protéines qui restent majoritairement sous forme de monomères mais qui sont très peu sécrétés par la cellule et qui font l'objet d'une dégradation intracellulaire au niveau du réticulum endoplasmique. Cependant ce système est épuisable et peut être dépassé avec le temps, conduisant à une augmentation de la sécrétion de la protéine modifiée. C'est sans doute une des causes de la variabilité de l'âge de début de la maladie et des signes cliniques. Ce mécanisme qui permet de diminuer très fortement la concentration plasmatique de la protéine mutée n'a pas la même efficience dans toutes les cellules. Ainsi les lignées dérivées de l'épithélium des plexus choroïdes possédant la mutation Ala25Thr sécrètent significativement une plus grande quantité de protéine mutée que des lignées témoins possédant la même mutation. Il s'agit donc là d'un des éléments à la base de la spécificité tissulaire des dépôts amyloïdes. L'efficacité de la sécrétion de la transthyrétine mutée dépend fortement de ses caractéristiques physicochimiques. Dans un graphe reliant la résistance à la dénaturation de la protéine en fonction de ses propriétés thermodynamiques les différentes transthyrétines mutées se regroupent en des nuages de points parfaitement distincts. Les mutants d'un nuage donné sont globalement associés à une même localisation tissulaire des dépôts amyloïdes. Ce résultat démontre que l'hétérogénéité clinique en fonction de la mutation résulte au moins en partie de la modifica-

tion des propriétés physicochimiques de la transthyrétine induite par la variation de structure provoquée par la mutation.

LES MODÈLES ANIMAUX

Afin de mieux comprendre les mécanismes en cause et la variabilité génétique, des modèles murins ont été développés. Les premières souris transgéniques ont été obtenues en insérant le gène humain possédant la mutation V30M [31-33]. Ces souris développent une amylose dont la distribution dans les différents organes est similaire à ce qui est observé chez l'homme à l'exception du cerveau où, de manière surprenante, aucun dépôt amyloïde n'est retrouvé contrairement à l'homme. Ces souris ne développent pas de neuropathie. D'autres lignées de souris transgéniques ont été obtenues en utilisant des gènes de la transthyrétine portant d'autres mutations responsables de polyneuropathies amyloïdes familiales chez l'homme [34]. Aucune des souris n'a présenté une amylose quelque soit la mutation utilisée. Enfin, afin d'évaluer le rôle physiologique de la transthyrétine, des souris dépourvues de transthyrétine ont été obtenues en retirant le gène qui la code par recombinaison homologue [35]. Le phénotype, la fertilité et la durée de vie de ces souris ne sont pas altérés. Il est simplement observé une baisse de la concentration plasmatique de la thyroxine et de la protéine fixant le rétinol, ce dernier composé ayant à l'inverse une concentration augmentée. Ces résultats suggèrent que la transthyrétine n'est pas une protéine indispensable pour une vie normale.

LES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES À LA LUMIÈRE DES RÉSULTATS FONDAMENTAUX

La connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans les polyneuropathies amyloïdes familiales, même s'ils sont loin d'être complètement connus, permettent d'imaginer plusieurs approches pour le traitement [29, 36]. Jusqu'à récemment la transplantation hépatique, en faisant disparaître la source de transthyrétine mutée, était le seul traitement efficace possible [37-39]. Des approches utilisant des molécules thérapeutiques sont actuellement en cours et feront l'objet d'un autre article de ce numéro. Brièvement ces approches consistent à utiliser des molécules susceptibles : (1) de stabiliser la forme tétramérique de la transthyrétine, puisque c'est le monomère qui est seul capable de se déposer ; (2) d'inhiber la formation des fibrilles en se fixant aux monomères de transthyrétine qui auraient réussi à se dissocier afin qu'ils ne puissent pas s'assembler en fibrille amyloïde ; (3) dissocier les fibrilles lorsqu'elles se sont formées ; et (4) d'empêcher la synthèse de transthyrétine puisque plusieurs résultats, dont ceux des souris transgéniques dépourvues de transthyrétine, ont montré que l'absence de cette protéine n'a pas d'effets délétères.

CONCLUSION

Avec les progrès de la biochimie d'abord, puis de la génétique ensuite, les mécanismes moléculaires impliqués dans les polyneuropathies amyloïdes familiales ont été peu à peu au moins partiellement élucidés. Ce fut d'abord la caractérisation de la protéine en cause du gène qui la code et des mutations responsables de la maladie. Il est ainsi possible maintenant d'obtenir la certitude du diagnostic en utilisant les techniques de Génétique moléculaire qui permettent de confirmer le diagnostic qui est souvent difficile, surtout dans les formes atypiques. Il a aussi été montré que trois autres protéines peuvent être responsables de polyneuropathies amyloïdes familiales lorsqu'elles sont mutées. Là encore le diagnostic moléculaire présente un plus certain compte tenu de la grande rareté des cas et de la difficulté du diagnostic. Les progrès des connaissances de la structure dans l'espace de la protéine permettent maintenant de commencer à développer des molécules permettant de traiter les malades. Les premiers essais sont encourageants et on peut espérer à terme que des médicaments permettront de remplacer le seul traitement actuel qui est la transplantation hépatique.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Benson M. — Polyneuropathies amyloïdes familiales. In *Les Amyloses.* Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2000, 445-456.

[2] Nichols W.C., Dwulet F.E., Liepnieks J., *et al.* — Variant apolipoprotein AI as a major constituent of a human hereditary amyloid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1988, *156*, 762-768.

[3] Meretoja J. — Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. *Ann. Clin. Res.*, 1969, *1*, 314-324.

[4] Valleix S., Gillmore J.D., Bridoux F. *et al.* — Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant β2-microglobulin. *N. Engl. J. Med.*, 2012, *366*, 2276-2283.

[5] Andrade C. — A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerve. *Brain*, 1952, *175*, 408-427.

[6] Costa P.P., Figueria A.S., and Bravo F.R. — Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathie. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978, *75*, 4499-4503.

[7] Saraiva M.J.M., Birken S., Costa P.P., *et al.* Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyrétine (prealbumin). *J. Clin. Invest.*, 1984, *74*, 104-119.

[8] Jacobson D.R., Pastore R.D., Yaghoubian R., *et al.* — Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N. Engl. J. Med.,* 1997, *336*, 466-473.

[9] Ellie E., Camou F., Rummens C., *et al.* — Recurrent subarachnoid hemorrhage associated with a new transthyretin variant (Gly53Glu). *Neurology*, 2001, *57*, 135-137.

[10] Weisner B., Roethig H.J. — The concentration of prealbumin in cerebrospinal fluid (CSF), indicator of CSF circulation disorders. *Eur. Neurol.* 1983, *22*, 96-105.

[11] Kanda Y., Goddman D.S., Canfield R.E., *et al.* — The amino acid sequence of human plasma prealbumin. *J. Biol. Chem.*, 1974, *249*, 6796-6805.

[12] Blake C.C., Geisow M.J., Swan I.D., *et al.* — Structure of human plasma prealbumin at 2-5 A resolution. A preliminary report on the polypeptide chain conformation, quaternary structure and thyroxine binding. *J. Mol. Biol.*, 1974, *88*, 1-12.

[13] Blake C.C., Geisow M.J., Oatley S.J., *et al.* — Structure of prealbumin: secondary, tertiary and quaternary interactions determined by Fourier refinement at 1.8 A. *J. Mol. Biol.*, 1978, *121*, 339-356.

[14] Owen T.A., Cosenza S.C., Soprano D.R., *et al.* — Evidence that stimulation of growth following long term density arrest of WI-38 cells proceeds via a pathway independent of protein kinase C and of cAMP-dependent protein kinase. *Oncogene Res.*, 1989, *4*, 137-147.

[15] Ingenbleek Y., Young V. — Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annu. Rev. Nutr.*, 1994, *14*, 495-533.

[16] Ingbar S.H. — Pre-albumin : a thyroxinebinding protein of human plasma. *Endocrinology,* 1958, *63*, 256-259.

[17] Davis P.J., Handwerger B.S., Gregerman R.I. — Thyroid hormone binding by human serum prealbumin (TBPA). Electrophoretic studies of triiodothyronine-TBPA interaction. *J. Clin. Invest.*, 1972, *51*, 515-521.

[18] Kanai M., Raz A., Goodman D.S. — Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. *J. Clin. Invest.*, 1968, *47*, 2025-2044.

[19] Schreiber G., Aldred A.R., Jaworowski A., *et al.* — Thyroxine transport from blood to brain via transthyretin synthesis in choroid plexus. *Am. J. Physiol.*, 1990, *258*, R338-345.

[20] Sparkes R.S., Mohandas T., Heinzmann C., *et al.* Assignment of the myelin basic protein gene to human chromosome 18q22-qter. *Hum. Genet.*, 1987, *75*, 147-50.

[21] Sasaki H., Yoshioka N., Takagi Y., *et al.* — Structure of the chromosomal gene for human serum prealbumin. *Gene.*, 1985, *37*, 191-197.

[22] Tsuzuki T., Mita S., Maeda S., *et al.* — Structure of the human prealbumin gene. *J. Biol. Chem.*, 1985, *260*, 12224-12227.

[23] Yoshioka K., Furuya H., Sasaki H., *et al.* — Haplotype analysis of familial amyloidotic polyneuropathy. Evidence for multiple origins of the Val--Met mutation most common to the disease. *Hum. Genet.*, 1989, *82*, 9-13.

[24] Westermark P., Sletten K., Johansson B., *et al.* — Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 1990, *87*, 2843-2845.

[25] Damas A.M., Saraiva M.J. — TTR amyloidosis-structural features leading to protein aggregation and their implications on therapeutic strategies. *J. Struct. Biol.*, 2000, *130*, 290-299.

[26] Damas A., Sebastiao M.P., Costa P.P., *et al.* — A fiber diffraction study of FAP fibrils. In Kisilevsky R., Benson M.D., *et al. Amyloid and Amyloidosis.* Parthenon New York : 1993, 492-494.

[27] Coelho T. — Familial amyloid polyneuropathy : new developments in genetics and treatment. *Curr. Opin. Neurol.*, 1996, *9*, 355-359.

[28] Alves I., Hays M.T., Saraiva M.J. — Comparative stability and clearance of [Met30]transthyretin and [Met119]transthyretin. *Eur. J. Biochem.*, 1997, *249*, 662-668.

[29] Da Costa G., Gomes R.A., Guerreiro A., *et al.* — Beyond genetic factors in familial amyloidotic polyneuropathy : protein glycation and the loss of fibrinogen's chaperone activity. *PLoS One*. 2011, *16,* e24850.

[30] Sekijima Y., Wiseman R.L., Matteson J., *et al.* — The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell.*, 2005, *121*, 73-85.

[31] Yamamura K., Walasugi S., Maeda S., *et al.* — Tissue-specific and developmental expression of human transthyretin gene in transgenic mice. *Dev. Genet.*, 1987, *8*, 195-205.

[32] Shimada K., Maeda S., Murakami T., *et al.* — Transgenic mouse model of familial amyloidotic polyneuropathy. *Mol. Biol. Med.*, 1989, *6*, 333-343.

[33] Yi S., Takahashi K., Naito M., *et al.* — Systemic amyloidosis in transgenic mice carrying the human mutant transthyretin (Met30) gene. Pathologic similarity to human familial amyloidotic polyneuropathy, type I. *Am. J. Pathol.*, 1991, *138*, 403-412.

[34] Sasaki H., Tone S., Nakazato M., *et al.* — Generation of transgenic mice producing a human transthyretin variant: a possible mouse model for familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1986, *139*, 794-799.

[35] Episkopou V., Maeda S., Nishiguchi S., *et al.* — Disruption of the transthyretin gene results in mice with depressed levels of plasma retinol and thyroid hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, *90*, 2375-2379.

[36] Saraiva M.J. — Hereditary transthyretin amyloidosis : molecular basis and therapeutical strategies. *Expert Rev. Mol. Med.*, 2002, *4*, 1-11.

[37] Holmgren G., Steen L., Ekstedt J., *et al.* — Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin. Genet.*, 1991, *40*, 242-6.

[38] Holmgren G., Ericzon B.G., Groth C.G., *et al.* — Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet*, 1993, *341*, 1113-6.

[39] Matsunami H., Makuuchi M., Kawasaki S., *et al.* — A case of familial amyloid polyneuropathy treated with partial liver transplantation using a graft from a living related donor. *Transplantation.,*1995, *60*, 301-303.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

Corino d'Andrade insistait sur la propagation à partir du foyer initial au Nord Portugal par les navigateurs portugais jusqu'en Inde et au Japon. Que signifie aujourd'hui la dérive génétique dont parlaient naguère les généticiens des populations ?

La dérive génétique est une notion qui est toujours d'actualité et qui explique certaines variations de fréquence des allèles et globalement une perte de diversité. Elle résulte d'effets aléatoires qui induisent une variation au hasard de la fréquence des allèles et de ce fait cela conduit souvent à long terme à une diminution de la diversité. Des évènements comme des épidémies, des migrations de populations, des catastrophes naturelles, conduisent à une très forte sélection au hasard des individus (et des allèles qu'ils portent) indépendante de la sélection naturelle. La dérive génétique concerne en général des allèles neutres, c'est-à-dire qui ne sont pas associés à un avantage ou un désavantage sélectif. Il est possible, mais pas certain, que des navigateurs portugais aient introduit la mutation qui conduit au remplacement d'une valine en position 30 par une méthionine (V30M) qui est la mutation retrouvée au nord du Portugal et qui est très majoritaire et fréquente

là-bas. Dans un tel cas on observe un effet fondateur. Comme il n'est pas retrouvé, il est possible qu'il ait existé mais qu'il ait été effacé progressivement par la dérive génétique si la sélection naturelle ne s'en est pas chargée (ce qui est peu probable car il s'agit d'une maladie qui se développe plutôt tardivement). Cependant dans la plupart des pays où ce changement d'acide aminé induisant la maladie est retrouvé, il ne s'agit pas de la même mutation au niveau de l'ADN (un acide aminé est codé par trois bases et chacune peut être remplacée par n'importe laquelle des trois autres). Lorsque qu'il s'agit de la même mutation, une analyse des haplotypes des marqueurs environnants montre qu'ils sont différents chez les portugais et dans les populations en question, ce qui indique que la mutation est survenue une nouvelle fois de manière totalement indépendante. Cette variabilité du fond génétique s'accompagne en plus d'une variabilité aussi bien au niveau de l'âge de début de la maladie qu'au niveau de la sévérité ou du tableau clinique.

M. Claude DREUX

Vous avez cité l'hypothèse des protéines chaperon dans votre description des dépôts amyloïdes accompagnant des mutations de la molécule, ou du gène, de la transthyrétine. Le mécanisme est-il apparenté à celui observé dans le nv de la maladie de Creutzfeldt-jakob avec mutation dans la protéine prion (hypothèse de Stanley Prusiner) ? Peut-être aussi dans la genèse des dépôts amyloïdes observés dans la maladie d'Alzheimer ?

Malgré de très nombreux travaux consacrés à la recherche des mécanismes qui conduisent à la formation de la fibrille amyloïde, nous n'avons encore que des hypothèses. Ce sont surtout les mécanismes qui sont à l'origine de l'initiation de la fibre amyloïde, et donc du dépôt, qui restent mystérieux. Par contre, une fois la fibrille initiée, les mécanismes qui conduisent à son élongation semblent plus clairs et rejoignent le modèle de Stanley Prusiner. Il est maintenant à peu près certain qu'une transconformation des monomères de transthyrétine, induit des structures en feuillets bêta qui interagissent fortement entre eux et qui induisent des structures particulièrement stables et résistantes à tout traitement. L'association du monomère de transthyrétine avec l'amorce de fibrille induit la transconformation en forme insoluble et donc fait croître la fibrille. La croissance de la fibre ressemble à celle d'un grand mono cristal à partir d'un infime cristal. Plusieurs protéines amyloïdes, dont la transthyrétine, sont susceptibles de subir spontanément de telles transconformations et c'est ce qui explique l'amylose à la transthyrétine liée à l'âge chez des sujets possédant une transthyrétine parfaitement normale. Suivant la mutation l'effet peut être une facilitation de la dissociation en monomères qui sont eux amylogènes comme décrit ci-dessus et/ou une facilitation de la transconformation du monomère en sa forme insoluble riche en feuillets bêta. Nous sommes donc effectivement proches du modèle de la maladie d'Alzheimer, ou du prion dans la maladie de Creutzfeld-Jakob tel que décrit par Stanley Prusiner. Il y a cependant une différence de localisation des dépôts puisque dans ces deux maladies le dépôt est intracellulaire alors qu'il est extracellulaire dans les amyloses et dans la maladie d'Alzheimer d'autres facteurs et évènements sont nécessaires.

M. Jean-Jacques HAUW

Vous avez évoqué une glycosylation du fibrinogène qui pourrait constituer ou contribuer à la formation d'une protéine chaperone. Est-elle associée à une mutation particulière ?

Le fibrinogène se comporte comme une protéine chaperone, entre autre pour la transthyrétine. C'est sa forme non glyquée qui possède cette activité. Sa glycation lui ferait perdre cette propriété et favoriserait la dissociation de la transthyrétine et par là son dépôt sous forme de fibrilles amyloïdes. Il convient de remarquer qu'un seul article relativement récent a rapporté ce résultat (DA COSTA G., *et al* PLoS One. 2011, *6(10),* e24850), qui reste donc à être confirmé. Dans cet article la transthyrétine mutée utilisée dans les expériences d'interaction avec le fibrinogène glyqué ou pas provenait d'un sujet ayant la mutation V30M (valine 30 méthionine). Il n'est donc pas possible de répondre à votre question avec les données actuelles puisqu'une seule mutation a été testée.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1321-1331, séance du 23 octobre 2012

COMMUNICATION

Neuropathies amyloïdes héréditaires : aspects cliniques et neuropathologiques

Mots-clés : Neuropathies amyloïdes familiales. Polyneuropathies. Amylose. Biopsie

Familial amyloidotic polyneuropathies

Key-words (Index medicus) : Amyloid neuropathies, familial. Amylose. Polyneuropathies. Biopsy

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

Jean-Michel VALLAT *, Benoît FUNALOT, Frédéric FAUGERAS, Laurent MAGY

RÉSUMÉ

La polyneuropathie amyloïde familiale liée à une mutation de la transthyrétine (TTR) (TTRFAP) est une neuropathie de transmission autosomale dominante, d'évolution fatale en moyenne dix ans après l'apparition des premiers symptômes. Cette affection est présente dans le monde entier, avec une plus grande fréquence pour la forme la plus habituelle Val30met au Portugal, en Suède et au Japon. De nombreuses variantes phénotypiques ont été décrites. TTRFAP doit être évoquée chez des malades souffrant d'une neuropathie axonale, d'évolution progressive et sans cause précisément déterminée, surtout si sont associées des perturbations liées à une atteinte du système nerveux autonome. D'autres cas dans la famille, sont souvent reconnus chez des malades dont les signes ont débuté autour de la trentaine, tandis que les formes de révélation tardive sont souvent sporadiques et il n'est donc pas rare que ces cas soient longtemps considérés comme souffrant d'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique. Une biopsie de nerf est souvent réalisée pour confirmer la présence de dépôts extracellulaires au sein du tissu interstitiel de l'espace endoneural. De tels dépôts peuvent aussi être trouvés dans le muscle, les glandes salivaires, la graisse abdominale confirmant qu'il s'agit d'une maladie polyviscérale. Il convient de souligner que des résultats négatifs de ces examens pathologiques ne peuvent faire éliminer avec certitude le diagnostic d'amylose. Dans tous les cas la recherche d'une mutation du gène TTR devra être pratiquée.

* Centre de Référence Neuropathies Périphériques Rares, Service de neurologie — CHU Dupuytren, 2 av. Martin Luther King — 87043 Limoges Cedex ; e-mail : jean-michel.vallat@unilim.fr

Tirés à part : Professeur Jean-Michel Vallat, même adresse
Article reçu le 25 septembre 2012 et accepté le 22 octobre 2012

SUMMARY

Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTRFAP) is an autosomal dominant neuropathy that is fatal within about 10 years after symptom onset. TTRFAP is observed worldwide, albeit with a higher frequency of the most common variant, Val30met, in Portugal, Sweden and Japan. Various phenotypic differences are observed. TTRFAP should be considered in patients with a progressive axonal polyneuropathy of unknown origin, especially when associated with autonomic nervous system dysfunction. A positive family history is found in most cases when onset begins around 30 years of age, while late-onset FAP is often sporadic and may be confused with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Nerve biopsy is often used to confirm the presence of extracellular amyloid deposits in interstitial tissue of the endoneurial space, although amyloid can also be found in muscle, salivary gland and abdominal fat. It is important to stress that biopsy negativity does not rule out amyloidosis. Genetic testing for TTR gene mutations should be performed in case of progressive length-dependent axonal polyneuropathy predominantly involving small nerve fibers.

INTRODUCTION

Les neuropathies périphériques sont une manifestation fréquente et sévère de plusieurs types d'amylose systémique. Les causes les plus fréquentes des neuropathies amyloïdes sont induites par des dépôts d'une immunoglobuline pathologique à chaine légère (AL). Parmi ces patients, environ 20 % présentent une polyneuropathie qui est donc sporadique dans ce contexte et plus encore souffrent de syndromes du canal carpien. Les neuropathies périphériques ne sont jamais des complications des amyloses secondaires à des processus infectieux chroniques ou inflammatoires. Nous n'envisagerons ici que les neuropathies amyloïdes familiales dont la très grande majorité est en rapport avec des dépôts intra-nerveux de transthyrétine mutée. En fait, il existe deux types d'amylose à TTR, l'amylose à TTR héréditaire (ATTR) rapportée à une mutation de la transthyrétine (préalbumine), et une forme d'amylose à transthyrétine non mutée dénommée amylose systémique sénile (SSA), car elle est identifiée chez des patients de plus de cinquante ans ; la SSA ne se complique pas de polyneuropathie. Exceptionnellement une mutation de la Béta-2 microglobuline a été décrite comme responsable d'une polyneuropathie de transmission dominante [1]. Il faut néanmoins souligner que l'amylose AL est à systématiquement rechercher chez des patients présentant une neuropathie induite par des dépôts d'amylose car l'histoire familiale est souvent insuffisante pour affirmer le diagnostic définitif de neuropathie héréditaire. Le diagnostic de neuropathie amyloïde héréditaire doit être le plus précoce possible du fait du risque de transmission autosomique dominante et d'autre part de la possibilité de proposer des modalités thérapeutiques efficaces et complexes, désormais disponibles dans le cadre d'activités de Centres de Référence spécialisés et reconnus.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Andrade a décrit en 1952 au Portugal le premier cas de neuropathie héréditaire familiale amyloïde (NHFA) [2]. Cette forme, qui s'est avérée ultérieurement liée à la mutation Val30Met de la TTR (substitution en position 30 de l'acide aminé valine par la méthionine), a été par la suite décrite dans d'autres pays en Suède et au Japon ; il est désormais convenu d'appeler « zone endémique » ces pays et le Portugal. Des haplotypes portugais ont été identifiés au Japon et en Espagne alors que les migrations de population ont permis l'essaimage de la mutation également en France, au Brésil et dans bien d'autres pays. Si la mutation TTR Val30Met est de loin la plus fréquente, plus de cent autres mutations ponctuelles (faux-sens) ont désormais été reconnues causales des NHFA. Le taux de pénétrance de la mutation Val30Met est variable selon les régions. En France, il existe une grande hétérogénéité génétique des mutations du gène *TTR,* la mutation Val30Met étant la plus fréquente, suivie par la mutation Tyr77-TTR (11.8 %) et la mutation Phe77-TTR (6.2 %) [3]. La mutation Thr60Ala est très fréquente aux USA, probablement importée d'Irlande du Nord, alors que la mutation Leu58His provient d'Allemagne. La mutation la plus souvent observée aux USA est la mutation Val122Ile, portée par 3 à 4 % des Afro-américains, et responsable de l'apparition tardive d'une cardiomyopathie grave alors que l'atteinte neuropathique est au second plan ; cette mutation a probablement comme origine l'Afrique de l'Ouest [4].

Il est donc habituel de distinguer les zones endémiques (Portugal, Japon, Suède, Brésil) des zones non-endémiques car ces NHFA sont désormais reconnues comme pouvant exister dans des régions nombreuses et variées du monde. Il est certain que leur fréquence dans les régions non-endémiques est très sous-estimée. Il apparaît désormais assez clairement que les phénotypes en particulier cliniques, sont différents entre les zones endémiques et les zones non-endémiques [5, 6]. La plupart des malades présentent une mutation hétérozygote faux-sens (responsable du remplacement d'un acide aminé par un autre), qui est presque toujours le résultat de la variation d'un seul nucléotide. L'apparition de la maladie est donc directement liée à cette modification avec très probablement des modulations induites par des facteurs environnementaux et génétiques, ce qui explique la variation des phénotypes. De plus, il semble bien que l'anomalie génique n'entraîne la formation d'amylose qu'à partir de la vie adulte [7]. La pénétration de ces mutations autosomiques dominantes varie beaucoup en fonction des différentes mutations. Quelques-unes seulement sont trouvées dans plusieurs membres d'une même famille, dans des régions endémiques, alors que d'autres sont détectées uniquement chez des individus ou des familles isolés.

Par ailleurs, plus de vingt et un précurseurs protéiques à l'origine de dépôts amyloïdes ont été rapportés [8] ; la classification actuelle des amyloses est établie en fonction du précurseur, le plus fréquent étant la transthyrétine non mutée [9].

L'apolipoprotéine A1 (gène *APOA1*) est mutée dans certaines formes d'amylose systémique. L'atteinte rénale est la plus constante. Seule la mutation Gly26Arg est connue comme susceptible d'entrainer une neuropathie périphérique et a été décrite par Van Allen *et al*. dans une famille de l'Iowa [10].

La neuropathie amyloïde liée à une mutation du gène de la gelsoline (*GSN*) débute habituellement par une atteinte des nerfs crâniens. Les familles les plus touchées se trouvent dans le sud-ouest de la Finlande, aux États-Unis et au Japon.

CLINIQUE

Dans les zones endémiques, il n'est pas rare que la neuropathie débute avant la trentaine, alors que dans les zones non-endémiques, le début est souvent plus tardif, au-delà de 50 ans ; le diagnostic est souvent tardif, d'autant qu'il s'agit plus de formes sporadiques. La reconnaissance de cette cause n'est très souvent effective que plusieurs années après les symptômes inauguraux [11].

Il existe de nombreuses variations phénotypiques, mais la plupart des malades ayant une mutation TTR, développe comme première manifestation une polyneuropathie sensitivo-motrice qui débute par une atteinte caractéristique d'une dysfonction des fibres de petit diamètre au niveau des membres inférieurs avec des troubles initiaux de la sensibilité thermique et des dysesthésies plus ou moins douloureuses. Ces troubles sensitifs progressent des pieds jusqu'au-dessus des genoux et concernent aussi dans un deuxième temps les membres supérieurs [12]. Les troubles moteurs, qui sont aussi symétriques, comme les troubles sensitifs, n'apparaissent que très tardivement. Il existe une atteinte relativement précoce du système nerveux autonome très caractéristique de cette polyneuropathie, se manifestant par des troubles de la motilité gastro-intestinale ainsi que des troubles vésico-rétentionnels, une impuissance sexuelle, une hypotension orthostatique [13]. Les variabilités phénotypiques cliniques sont nombreuses : mononeuropathie multiple prédominant parfois aux membres supérieurs, neuropathie sensitive ataxiante, syndrome du canal carpien précoce qui pendant longtemps peut être la manifestation unique de l'amylose, raucité de la voix du fait d'une atteinte d'un nerf laryngé récurrent, pupilles irrégulières, opacités vitréennes. Par ailleurs, la substance amyloïde peut se déposer dans tous les tissus de l'organisme et entrainer des manifestations relativement fréquentes comme une cardiomyopathie amyloïde mais aussi des troubles plus atypiques avec des localisations leptoméningées, des crises d'épilepsie, une hydrocéphalie, des infarctus médullaires et parfois même des hémorragies cérébrales.

En l'absence de traitement, l'évolution est constamment mortelle au bout d'une dizaine d'années après une période durant laquelle le handicap moteur est majeur ; plusieurs causes de décès sont possibles : infection grave secondaire à des maux perforants plantaires, ostéomyélite, état carentiel, alors que la cardiomyopathie est le plus souvent responsable de l'évolution fatale par insuffisance cardiaque associée aux troubles du système nerveux autonome, mais aussi des troubles

du rythme cardiaque avec en particulier des blocs auriculo-ventriculaires ou une fibrillation auriculaire [14].

ÉLECTROPHYSIOLOGIE

L'examen électroneuromyographique (ENMG) est utile au diagnostic et éventuellement au pronostic.

Au stade initial des formes sensitives, l'étude de la conduction nerveuse motrice est habituellement normale de même que les amplitudes motrices distales. Il peut exister déjà des signes infra-cliniques d'un syndrome du canal carpien. Les potentiels sensitifs distaux notamment aux membres inférieurs peuvent être normaux ou simplement discrètement altérés du fait de l'atteinte préférentielle des fibres de petit diamètre. Puis ces potentiels, à mesure que la neuropathie s'aggrave, s'altèrent rapidement pour finalement disparaître au stade ultime. L'électromyographie de détection confirmera la perte axonale motrice dans les muscles distaux.

DIAGNOSTIC

La biologie moléculaire permettra de dépister la TTR mutée et la mutation responsable du tableau clinique ; il existe en effet des mutations non pathogènes qui correspondent à des polymorphismes génétiques trouvés dans la population générale.

La confirmation de dépôts d'amylose est parfois nécessaire surtout quand une greffe hépatique est envisagée. Il semble que ce prélèvement nerveux soit la technique la plus sensible pour affirmer l'ATTR ; Cappellari et coll. dans une série rétrospective de dix-sept malades atteints d'une neuropathie ATTR, ont montré que la biopsie nerveuse réalisée quinze fois, objectivait les dépôts d'amylose treize fois, alors que la biopsie de graisse abdominale n'était positive qu'une fois sur six [15]. Une étude a montré que la biopsie des glandes salivaires était positive dans 91 % des cas, sensibilité qui ne semble pas correspondre à l'expérience d'autres équipes [16]. La biopsie d'un nerf sensitif d'un membre inférieur, en particulier le nerf sural, est le plus souvent réalisée ; ce d'autant que la diminution de la sensibilité due à la polyneuropathie sensitive permettra de mieux supporter la perte sensitive induite directement par la biopsie nerveuse. Compte-tenu du caractère multifocal des dépôts d'amylose, la non-constatation de dépôts, même sur des coupes sériées, ne permettra pas d'éliminer définitivement le diagnostic. Lorsqu'ils sont présents, ils sont situés au niveau de l'endonèvre et possèdent les caractéristiques tinctoriales de l'amylose à savoir une positivité par le rouge Congo (Figure 1) (avec une biréfringence en lumière polarisée), et par la thioflavine. À l'examen en microscopie électronique, ces dépôts amyloïdes sont extra-cellulaires et composés de fibrilles non branchées de 7 à 10 nm d'épaisseur, disposées dans tous les plans de

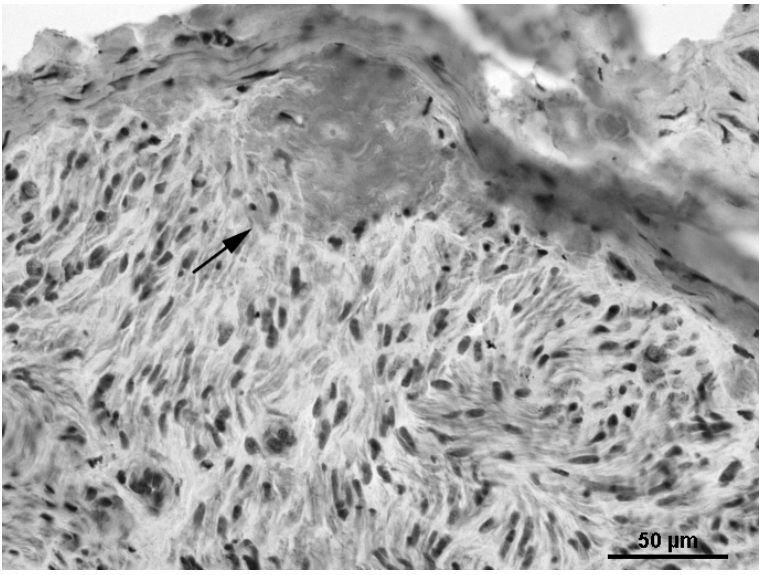


FIG. 1. — Congélation. Section transversale, nerf. Rouge Congo. Présence d'un dépôt d'amylose (flèche) sous le périnèvre.

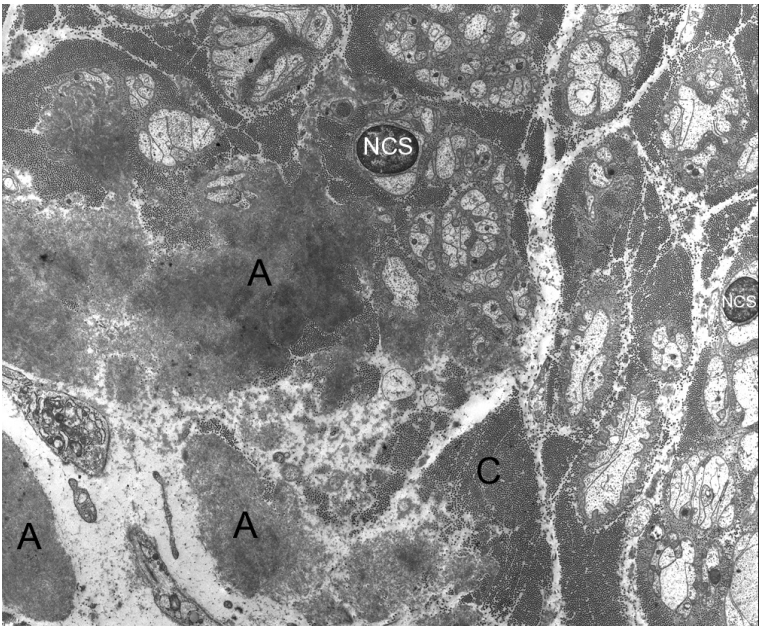


FIG. 2. — Microscopie électronique. Section transversale. Disparition totale des fibres myélinisées et des axones amyéliniques. Présence de volumineux dépôts d'amylose (A), au sein du collagène (C) de l'endonèvre. NSC : noyaux des cellules de Schwann.

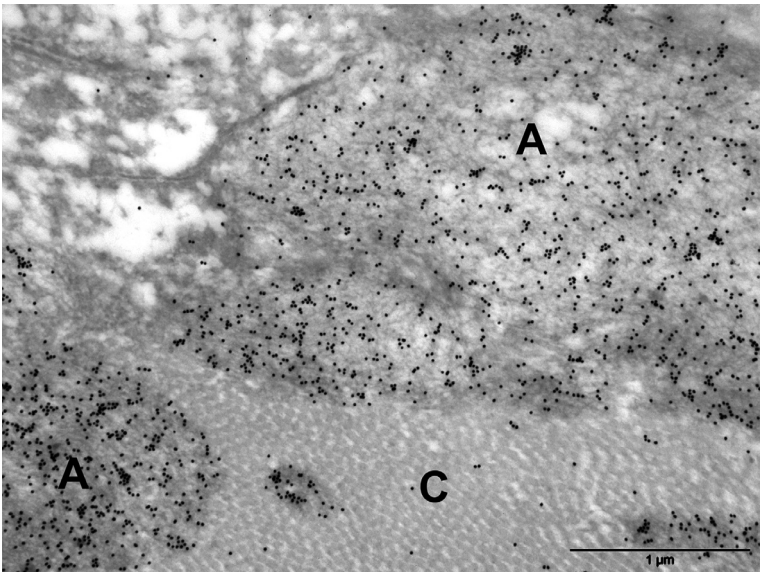


FIG. 3. — Immunocytochimie en microscopie électronique. Section transversale. Marquage spécifique par les grains d'or de dépôts d'amylose (A) dans l'endonèvre. C : collagène.

l'espace (Figure 2). Quel que soit le type de l'amylose (héréditaire, chaînes légères, etc.), les caractéristiques morphologiques en microscopie optique et électronique de l'amylose sont identiques. Ces dépôts sont souvent en contact intime avec les membranes basales des cellules endothéliales, des cellules de Schwann et du collagène, cette proximité, responsable d'une possible érosion de ces structures du nerf périphérique, permet d'expliquer au moins en partie, la destruction tissulaire [17]. Les lésions des fibres myéliniques et amyéliniques sont très sévères avec une prévalence de l'atteinte concernant les petites fibres myéliniques et les fibres amyéliniques. La raréfaction qui confine rapidement à une destruction totale de toutes les fibres amyéliniques est très caractéristique de ce type de neuropathie. Que ce soit en microscopie optique ou électronique (Figure 3), le marquage spécifique des dépôts amyloïdes endoneuraux avec l'anticorps anti-TTR permet de confirmer la nature génétique de la neuropathie et s'il s'agit d'une forme sporadique, d'être sûr qu'il ne s'agit pas de dépôts de chaines légères. Une technologie nouvelle par microdissection laser peut réaliser directement une étude protéonomique des dépôts d'amylose [18].

Dans les formes de survenue tardive (au-delà de cinquante ans), il est possible que soit découverte fortuitement une dysglobulinémie monoclonale de type IgM, IgG ou IgA qui peut très bien être une coïncidence à cet âge, raison pour laquelle il est impératif de rechercher systématiquement une mutation de la transthyrétine par les techniques immunocytochimiques qui viennent d'être mentionnées et également par la biologie moléculaire.

CONCLUSION

Au total, le diagnostic de NHFA par mutation de la transthyrétine peut être facile s'il s'agit d'un cas appartenant à une famille reconnue comme atteinte de ce type de polyneuropathie. Par contre, dans le cas d'une forme sporadique, il convient d'y penser systématiquement devant toute neuropathie axonale d'évolution chronique, quel que soit l'âge du sujet, surtout s'il s'agit d'une neuropathie axonale progressive d'origine indéterminée, chez un malade âgé. Dans ce type de contexte, pour affirmer le diagnostic, dans un premier temps, la recherche d'une mutation de la transthyrétine par un examen de biologie moléculaire, est suffisante. Néanmoins, il existe des formes trompeuses, se manifestant parfois comme des neuropathies pouvant être démyélinisantes et ayant conduit à un diagnostic initial de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique. Certains éléments atypiques et en particulier la non réponse aux traitements validés pour les neuropathies dysimmunes, doit impérativement conduire à penser à ce diagnostic qui dans bien de ces cas, ne sera d'ailleurs confirmé que par l'examen d'une biopsie nerveuse [19].

BIBLIOGRAPHIE

[1] Valleix S., Gillmore J.D., Bridoux F. *et al.* — Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant β2-microglobulin. *N. Engl. J. Med.,* 2012, *366*, 2276-2283.

[2] Andrade C. — A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*, 1952, *75*, 408-427.

[3] Adams D., Lozeron P., Theaudin M. *et al.* — Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid*, 2012, *19(S1)*, 61-64.

[4] Jacobson D.R., Pastore R.D., Yaghoubian R. *et al.* — Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N. Engl. J. Med.,* 1997, *336*, 466-473.

[5] Koike H., Tanaka F., Hashimoto R. *et al.* — Natural history of transthyretin ValMet familial amyloid polyneuropathy : analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2012, *83*, 152-158.

[6] Ikeda S.I. — Tranthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy : a considerably different clinical picture and natural course in endemic and non-endemic areas. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2012, *83*, 121.

[7] Benson M.D. — Pathogenesis of transthyretin amyloidosis. *Amyloid*, 2012, *19(S1)*, 14-15.

[8] Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N. *et al.* — Amyloid fibril protein nomenclature : 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*, 2010, *17*, 101-104.

[9] Magy-Bertrand N. — Les amyloses à transthyrétine. *Rev. Méd. Int.*, 2007, *28,* 306-313.

[10] Van Allen M.W., Frohlich J.A., Davis J.R. — Inherited predisposition to generalized amyloidosis. Clinical and pathological study of a family with neuropathy, nephropathy, and peptic ulcer. *Neurology*, 1969, *19*, 10-25.

[11] Adams D., Lozeron P., Lacroix C. — Amyloid neuropathies. *Curr. Opin. Neurol.,* 2012, *25*, 564-572.

[12] Plante-Bordeneuve V., Said G. — Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.*, 2011, *10*, 1086-1097.

[13] Wang A.K., Fealy R.D., Gehrking T.L., Low P.A. — Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. *Mayo Clin. Proc.*, 2008, *83,* 1226-1230.

[14] Benson M.D., Kincaid J.C. — The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve,* 2007, *36*, 411-423.

[15] Cappellari M., Cavallaro T., Ferrarini M. *et al.* — Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in seventeen patients. *J. Periph. Nerv. Sys.*, 2011, *16*, 119-129.

[16] Do Amaral B., Coelho T., Sousa A., Guimaraes A. — Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. *Amyloid*, 2009, *16*, 232-238.

[17] Vallat J.M., Funalot B., Magy L. — Nerve biopsy: requirements for diagnosis and clinical value. *Acta Neuropathol.*, 2011, *121*, 313-326.

[18] Klein C.J., Vrana J.A., Theis J.D. *et al.* — Mass spectrometric-based proteomic analysis of amyloid neuropathy type in nerve tissue. *Arch. Neurol.*, 2011, *68*, 195-199.

[19] Mathis S., Magy L., Diallo L. *et al.* — Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve,* 2012, *45*, 26-31.

DISCUSSION

M. Bernard LECHEVALIER

Nous avons suivi sur trois générations une famille de cultivateurs originaire de la plaine de Caen, atteinte d'une amylose dont la symptomatologie inaugurale était digestive ; le premier patient âgé de trente ans avait été hospitalisé pour des diarrhées profuses. Vingt-huit ans plus tard quand je l'ai examiné chez lui, le diagnostic de neuropathie amyloïde était évident. Il se plaignait d'une hypotension orthostatique majeure, de cécité, d'une macroglossie et d'impuissance depuis plusieurs dizaines d'années. La neuropahie périphérique des membres inférieurs touchait surtout la sensibilité. D'abondantes diarrhées persistaient. Grâce à la collaboration de Jean-Claude Turpin, la caractérisation de l'amylose fut faite dans le laboratoire du Pr. M. D Benson qui concluait (J. Med. Genet., 1993, 120-2) à une variante (alanine 71) de la transthyrétine. Le malade mourut d'insuffisance cardiaque. Depuis lors, des descendants furent touchés selon une transmission autosomique dominante avec le même tableau clinique et la même évolution. Existe-t-il une corrélation entre le tableau clinique (ici trompeur au début) et l'anomalie génétique en cause ?

Il est sûr que le début des troubles de ce patient est atypique. On peut se douter que ses troubles diarrhéiques ont été explorés de façon approfondie sur le plan digestif et que ce premier bilan fut négatif. On ne sait pas semble-t-il, si à cette époque, ce malade avait déjà des signes objectifs attestant d'une atteinte du système nerveux périphérique comme par exemple une abolition des réflexes osteo-tendineux. En effet, rétrospectivement, il est certain que cette diarrhée attestait déjà d'une atteinte sévère du système nerveux autonome comme cela est habituel dans les neuropathies périphériques amyloides génétiques. Néanmoins, le fait que ce trouble digestif soit inaugural n'est pas pas habituel.

M. Jean-Marc LÉGER

Dans les biopsies nerveuses, il peut être nécessaire de demander au neuropathologiste un ré-examen du bloc de coupe. Quelle est l'utilité réelle de la biopsie des glandes salivaires accessoires ? La littérature est contradictoire sur ce sujet.

Les dépots d'amylose sont multifocaux ; il peut donc arriver, effectivement que des coupes examinées microscopiquement ne les concernent pas. Multiplier les blocs est donc une sécurité sur le plan diagnostic : bloc en paraffine, en congélation, blocs inclus dans l'épon pour examens en microscopie optique et électronique, biopsies d'autres organes comme un muscle lors d'une biopsie neuro-musculaire. Si malgré tout, ces examens microscopiques ne révèlent pas d'amylose bien qu'il y ait une forte suspicion clinique, il est, en effet, indispensable de discuter avec l'anatomo-pathologiste la nécessité de débiter les blocs sus-mentionnés pour détecter ces dépots amyloides multi-focaux.

La biopsie des glandes salivaires accessoires est utilisée en routine au Portugal, avec une sensibilité estimée à 91 %, mais elle serait positive chez 18 % de porteurs sains. (Do Amaral B, Coelho T, Sousa A, Guimaraes A. — Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. *Amyloid.*, 2009, *16*, 232-238). Cette grande sensibilité ne semble pas néanmoins correspondre à l'expérience d'autres équipes, mais cette possible discordance pourrait être en rapport avec des différences techniques ou la plus fréquente utilisation de recoupes des blocs biopsiques par les pathologistes portugais.

M. Pierre RONDOT

L'amyloïde n'est pas toujours décelée par certaines colorations. Il y aurait peut-être plusieurs variétés d'amylose ?

Les techniques de coloration spécifique de l'amylose ne sont pas toujours faciles à réaliser ; dans notre laboratoire, nous les pratiquons systématiquement contre un contrôle positif et un contrôle négatif. D'un point de vue strictement pathologique, les amyloses sont identiques entre elles, en ce qui concerne aussi bien leurs aspects en microscopie optique qu'électronique. Par contre, elles sont très différentes sur le plan de leur constitution biochimique : chaînes légères d'immunoglobuline, protéines comme la transthyrétine et ses très nombreuses mutations possibles, apoliporoteine-A1, gelsoline, B2-microglobulin, etc. Des anticorps spécifiques permettent de les caractériser par l'immunocytochimie qui peut être réalisée en microscopie optique et en microscopie électronique.

M. Pierre GODEAU

Est-il possible, en l'absence de test génétique de différencier l'amylose génétique d'une amylose AL chez un patient ayant une gammapathie monoclonale ?

Lorsque l'on constate l'association neuropathie périphérique-gammapathie monoclonale, il est très important d'un point de vue thérapeutique et éventuellement génétique, de s'efforcer d'expliquer par quel mécanisme intervient la gammapathie pour déterminer la neuropathie. L'immunocytochimie en microscopie optique et parfois, en microscopie électronique doit permettre de préciser la constitution de l'amylose : dépôts d'une chaîne

légère ou de transthyrétine mutée. Dans ce cadre, surtout s'il semble s'agir d'une forme sporadique survenant chez un sujet de plus de soixante ans, une amylose génétique doit être de toute façon et systématiquement éliminée par la biologie moléculaire. À ces âges, la présence d'une gammapathie monoclonale peut-être une coïncidence et n'avoir aucune responsabilité dans le déterminisme de la neuropathie. À tout âge, méconnaître le diagnostic d'amylose génétique peut avoir de graves conséquences en ce qui concerne la transmission héréditaire de cette maladie dont le pronostic vital est très mauvais.

M. François-Bernard MICHEL

Pour les non spécialistes, pouvez-vous préciser d'une part le mode de transmission de la tare héréditaire et d'autre part la spécificité du tableau clinique, par rapport aux amyloïdoses secondaires, alors que l'affection causale n'est pas encore apparue ?

La transmission des amyloses génétiques est autosomale dominante avec une pénétrance très variable selon les gènes, les familles et dans une même famille. Il est supposé que des facteurs environnementaux expliquent ces variations. Les amyloses secondaires ne déterminent pas de neuropathie périphérique.

M. André-Laurent PARODI

Vous nous avez montré des lésions de dépôts d'amyloïde dans les nerfs périphériques, le tissu musculaire squelettique, le myocarde. Des dépôts sont-ils observés, également, dans les organes cibles habituels de l'amylose systémique comme le foie ou les reins ?

Oui, l'amylose, quel que soit son mécanisme d'origine (génétique ou chaînes légères d'immunoglobuline) semble pouvoir se déposer dans tous les tissus de l'organisme. Dans un certain nombre de viscères, ces dépôts peuvent rester asymptomatiques sur le plan clinique ou aussi il peut être difficile d'en détecter la présence. Je me souviens ainsi de l'autopsie d'un malade portugais, présentant des troubles urinaires attribués à une atteinte du système nerveux autonome ce qui est habituel alors que de plus avait été constatée une infiltration amyloïde massive de la paroi de sa vessie qui en réduisait significativement le volume. Par contre, les amyloses génétiques ne semblent pas se déposer dans le parenchyme du système nerveux central alors que des dépôts leptoméningés ont été rapportés.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1333-1347, séance du 23 octobre 2012

COMMUNICATION

Neuropathies amyloïdes héréditaires : aspects thérapeutiques

Mots-clés : Neuropathies amyloïdes familiales. Transplantation hépatique

Familial amyloid polyneuropathies: therapeutic issues

Key-words (Index medicus) : Amyloid neuropathies, familial. Liver transplantation

David Adams déclare avoir reçu des honoraires de Pfizer pour participation à des symposiums et des honoraires d'Alnylam et d'ISIS en tant que consultant. Marie Théaudin déclare avoir reçu des honoraires de Pfizer pour participation à un symposium. Cécile Cauquil déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

David ADAMS *, Cécile CAUQUIL *, Marie THÉAUDIN *

RÉSUMÉ

Le traitement des neuropathies amyloïdes héréditaires (NAH) à transthyrétine (TTR) justifie une prise en charge pluridisciplinaire, en premier lieu neurologique et cardiologique. Il comprend des traitements spécifiques, pour bloquer l'amyloïdogénèse systémique, des traitements symptomatiques des manifestations neuropathiques et des traitements ciblés des organes touchés par l'amylose (cœur, yeux, reins). Le traitement spécifique de référence des NAH-TTR met30 est la transplantation hépatique (TH) qui permet de supprimer la principale source de TTR mutée, de stopper la progression de la neuropathie dans 70 % des cas à long terme et de doubler la médiane de survie. En cas d'insuffisance rénale ou cardiaque sévère, une double transplantation rein-foie ou cœur-foie peut se discuter. Le tafamidis (Vyndaqel® ; Pfizer) est un médicament stabilisateur du tétramère de TTR qui a montré dans des stades très précoces de NAH-TTR met30 des capacités à ralentir à court terme la progression de la neuropathie périphérique. Il est à proposer au stade I de la maladie (marche sans aide). Des médicaments de fond issus des biothechonologies sont à l'étude pour bloquer la production hépatique de TTR mutée et sauvage, délétère dans les formes tardives de NAH (> 50 ans) (ARN interférents, Oligonucléotides AntiSens) voire pour déterger les dépôts amyloïdes (anticorps monoclonaux anti-SAP). Ils devraient s'adresser, dans le cadre d'essais cliniques, et en cas d'échec ou de non indication du Vyndaqel® (stade II), en priorité aux patients les moins bons répondeurs à la TH, c'est-à-dire ceux ayant une forme tardive de NAH ou une mutation non met30. Le bilan et la surveillance cardiaque sont

* Neurologie, CHU Bicêtre, Centre de Référence des Neuropathies Amyloïdes Familiales, NNERF, 78 rue du Général Leclerc — 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex, e-mail : david.adams@bct.aphp.fr

Tirés à part : Professeur David Adams, même adresse
Article reçu le 7 septembre 2012 et accepté le 15 octobre 2012

fondamentaux car l'atteinte cardiaque est constante et responsable d'une part importante de mortalité. Le conseil génétique est très important. Il permet le dépistage familial, voire prénatal, des porteurs de mutation du gène de la transthyrétine, ce qui permet d'instaurer un suivi régulier des porteurs asymptomatiques de la mutation par des examens appropriés, afin de détecter le plus précocement possible le début de la maladie et débuter un traitement de fond.

SUMMARY

Patients with familial amyloid polyneuropathies (FAP) require multidisciplinary neurologic and cardiologic management, including specific treatments to control the progression of systemic amyloidogenesis, symptomatic treatment of peripheral and autonomic neuropathies, and management of severe organ involvement (heart, eyes, kidneys). The first-line specific treatment of choice for met30 TTR-FAP is liver transplantation (LT) which suppresses the main source of mutant TTR, halts the progression of neuropathy in 70 % of cases, and doubles the median survival time. Dual kidney—liver or heart—liver transplantation may be appropriate for patients with severe renal or cardiac failure. Tafamidis (Vyndaqel®, Pfizer), a novel stabilizer of tetrameric TTR, has shown short-term effectiveness in slowing the progression of peripheral neuropathy in very early stages of met30 TTR-FAP. This drug should thus be proposed for stage 1 symptomatic polyneuropathy. Other innovative medicines (RNA interference, antisense oligonucleotides) have been developed to block hepatic production of both mutant and wildtype TTR (noxious in late-onset forms of NAH after age 50 years), and to remove amyloid deposits (monoclonal anti-SAP). Clinical trials should first include patients with late-onset FAP or non-met30 TTR-FAP, who are less responsive to LT, and patients in whom Vyndaqel® is ineffective or inappropriate. Initial and periodic cardiac assessment is necessary, as cardiac impairment is inevitable and largely responsible for mortality. Symptomatic treatment is crucial to improve these patients' quality of life. Familial screening for carriers of the TTR gene mutation and regular clinical examination are essential to detect disease onset and to start specific therapy in a timely manner.

INTRODUCTION

L'histoire naturelle des neuropathies amyloides héréditaires (NAH) est parfaitement connue. Elle a été rapportée initialement chez les patients d'origine portugaise, dans une forme à début classiquement précoce (< 50 ans) [1]. Plus récemment, des formes à début tardif ont été décrites (≥ 50 ans) [2] caractérisées par un tableau de polyneuropathie périphérique avec atteinte de toutes les fibres et rare dysautonomie et l'absence d'antécédents familiaux dans 50 % des cas. L'étude d'une cohorte de quatre cent quatre-vingt-trois patients portugais suivis au centre de Paramyloidose San Antonio à Porto [1] a permis de décrire une évolution en trois stades :

— le stade I de durée moyenne de 5,6 ans, au cours duquel la maladie est limitée aux membres inférieurs et le patient continue à marcher sans aucune aide ;

— au stade II, les signes moteurs progressent aux membres inférieurs avec un steppage et une amyotrophie distale et une faiblesse et amyotrophie des mains. Le patient est alors handicapé mais peut encore se déplacer avec une aide. Ce stade dure en moyenne 4,8 ans ;

— le stade III, au cours duquel le patient devient alité ou confiné au fauteuil roulant, dure 3,3 ans aboutissant au décès par cachexie ou des infections secondaires.

Plus récemment, l'évolution des formes tardives de NAH met30 a été décrite au Japon, montrant une plus grande sévérité sur le plan fonctionnel, une progression plus rapide de la neuropathie sensitivomotrice et une survie beaucoup plus courte [2].

Le traitement des NAH, affection polyhandicapante et mortelle, est complexe et multidisciplinaire et a justifié la mise en place d'un centre de référence national des NAH [3]. Il comporte un traitement de fond visant à supprimer la production de substance amyloïde, et des traitements symptomatiques des manifestations secondaires à la neuropathie sensitivomotrice et végétative, et aux atteintes viscérales associées (cardiaques) ainsi que le traitement des défaillances et insuffisances viscérales terminales cardiaque et/ou rénale associées. Ces traitements sont pharmacologiques ou non pharmacologiques.

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

La place des traitements symptomatiques est majeure chez les patients avec NAH pour permettre de garantir la meilleure qualité de vie. Ils comportent des traitements de la neuropathie périphérique sensitivomotrice : médicaments anti-douleurs, mesures de prévention et de soin des troubles trophiques, physiothérapie et recours si nécessaire au podoorthésiste, correction des manifestations végétatives (digestives (diarrhée, gastroparésie), urinaire, sexuelle, hypotension orthostatique), traitement des troubles ophtalmologiques associés (glaucome, opacités vitréennes) et cardiaques éventuels [3].

TRAITEMENTS DES ATTEINTES VISCÉRALES ASSOCIÉES

Le traitement de l'atteinte cardiaque dépend de son type et de son degré qui doit donc être évalué dès que le diagnostic est affirmé. L'évaluation de la fonction cardiaque doit être systématique chez les patients avec NAH car elle est le plus souvent infraclinique ; elle nécessite un bilan en centre cardiologique spécialisé. Les troubles de la conduction, fréquents et évolutifs, doivent être recherchés par l'ECG, le Holter, voire par l'exploration électrophysiologique endocavitaire [4]. Le dépistage de troubles de la conduction justifie dans bon nombre de cas l'implantation d'un stimulateur cardiaque à titre préventif [5]. L'évaluation de la fonction cardiaque et le retentissement de l'infiltration amyloïde myocardiaque sur le fonction ventriculaire est très importante ; en effet une atteinte cardiaque évoluée peut constituer une contre-indication à la transplantation hépatique ou faire discuter une double transplantation cardio-hépatique. Dans les atteintes rénales sévères liées à l'amylose, il peut être nécessaire de proposer des séances d'hémodialyse voire une transplantation rénale.

TRAITEMENTS ANTI-AMYLOÏDE (Tableau)

L'apport de la transplantation hépatique : vingt ans de recul

La transplantation hépatique (TH) a été proposée il y a vingt ans pour supprimer la principale source de synthèse du variant de transthyrétine (TTR) amyloïdogène pour réduire la formation d'amylose et stopper la progression de la maladie [6, 7]. Plus de deux mille patients avec NAH ont été greffés dans le monde [8], la moitié au Portugal et deux cents au Centre Hépatobiliaire du CHU P. Brousse. Les effets de la TH sur la maladie dépendent de la mutation, de l'âge du patient et du stade de la maladie auquel elle est réalisée.

Tableau 1. — Données actuelles sur l'efficacité des traitements de fond des neuropathies amyloïdes héréditaires.

	Transplantation Hépatique [8]	**Tafamidis (Vyndaqel®) [21]**
Recul Maximum	20 ans	3 ans
Nombre de patients traités	2000	~130
Stade des patients	I ou II	I précoce
Biologie	Réduction de 98 % TTR mutée sérique	Stabilisation de TTR sérique
Histopathologie	Réduction de perte axonale	Non disponibles
Electroneuromyogramme	Stabilité à 4 ans	Ralentit la progression
Neuropathie	Stabilité dans 70-84 % selon stade	Ralentit la progression 60 % vs 38 % (NIS-LL) placebo
Survie	Double la survie des TTR Met30 jeune 100 % à 10 ans vs 56.1 % [13]	Absence de recul
Morbidité	Chirurgie Immunosuppresseurs	Infections urinaires Diarrhée
Mortalité	≥10 % 1re année	Absence

Effets sur la neuropathie : les premiers résultats observés ont été d'ordre biologique avec la réduction majeure (98 %) de la TTR mutée circulante dans la semaine suivant la TH [6, 9]. Par la suite, ont été constatés les effets sur la neuropathie avec un arrêt de la progression de la neuropathie clinique et électrophysiologique chez 70 % des patients à moyen terme. Ceci a été clairement établi pour les NAH TTRMet30 (avec substitution de l'acide aminé valine en méthionine 30), que l'on s'intéresse à

des critères cliniques (testing moteur et sensitif, scores cliniques fonctionnels) ou des critères neurophysiologiques (scores EMG), ou encore histopathologiques (réduction majeure de la perte axonale) [9].

Ces résultats ont été en partie confirmés lors du suivi à long terme [10, 11]. La TH ne permet toutefois pas de récupération fonctionnelle ou clinique [9,10]. Il n'y a aucune amélioration franche des troubles dysautonomiques : hypotension orthostatique, troubles digestifs, troubles génitosphinctériens.

Lors du suivi à long terme de la cohorte de deux cents patients transplantés au Centre Hépatobiliaire du CHU Brousse, il a été constaté une détérioration de la marche dans un tiers des cas. Près de 20 % des patients ont nécessité une aide à la marche après TH (délai médian : 11 ans). Les facteurs de risque indépendants pour le recours à une canne étaient un amaigrissement majeur, des difficultés préalables à la marche et un âge tardif au moment de TH [3]. Cette aggravation semble s'expliquer par l'accumulation de TTR sauvage dans le nerf après la TH [12]. Pour les NAH TTR non met30, le succès de la TH est plus rare. Il y a d'autant plus de bénéfices de la TH que la neuropathie est à un stade précoce, avant l'apparition de troubles de la marche nécessitant une canne.

Effets sur la survie : La TH permet de doubler la médiane de survie des NAH TTR-met30 pour les formes précoces (de moins de cinquante ans) [11] ; il n'y a pas de bénéfice démontré à ce jour en terme de survie pour les NAH non met 30. Le taux de survie à cinq ans des patients avec NAH après TH est de 82 % chez les TTR met30 contre 59 % chez les TTR non-met30 d'après le registre mondial des NAH greffés [8]. Les facteurs de risque indépendants de mortalité post-TH pour notre centre (deux cents patients transplantés) sont une dysautonomie sévère, un âge de début tardif (> 50 ans), une mutation non met30 (résultats non publiés). Le suivi à long terme des NAH TTRMet30 à début précoce et transplantés à un stade débutant de leur maladie montre un taux de survie à dix ans de 100 % pour les transplantés contre 56.1 % chez les non transplantés [13].

Effets sur les atteintes viscérales et oculaire : les effets de la TH sur l'atteinte cardiaque semblent dépendre du type de cardiopathie initiale et du génotype : formes à début précoce (< 50 ans) ou tardives, variant TTR met30 ou non. La progression de l'atteinte cardiaque est possible après TH, celle-ci est marquée par :

— un épaississement myocardique progressif sur les échographies post-greffe dans les formes TTRMet30 tardives en Suède, expliquant que le développement d'une insuffisance cardiaque congestive reste possible après TH [14] ;
— l'apparition de troubles de la conduction, nécessitant l'implantation de pacemaker dans 8 % [10] à 20 % des cas après TH [3].

La progression de l'atteinte cardiaque après TH est due à l'accumulation de TTR sauvage (non mutée) dans le myocarde [15].

Du fait de ce risque de progression des troubles cardiaques malgré la TH, la surveillance régulière des patients est indispensable, notamment en ce qui concerne

les troubles de la conduction et le risque d'apparition tardive d'une insuffisance cardiaque restrictive.

L'atteinte rénale semble être stable après TH. Cependant, des cas d'aggravation rénale précoce dans le trimestre suivant la TH nécessitant une hémodialyse ont été rapportés [16] ; des cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) et chronique (IRC) (34 %) dont 5 % de stade terminal ont été également rapportés plus tardivement après TH [17]. Le risque d'IRC est plus élevé s'il existe une insuffisance rénale avant la TH et en cas de survenue d'une IRA.

Les doubles transplantations cœur-foie [18] et rein-foie [19] doivent donc se discuter en cas de cardiomyopathie très sévère menaçant le pronostic vital à court terme ou en cas de néphropathie grave nécessitant une dialyse. Exceptionnellement, une triple transplantation cœur, foie, rein a été proposée à la Mayo Clinic selon le registre mondial des TH des NAH.

En raison de la persistance d'une production rétinienne de TTR mutée après TH, les atteintes oculaires ne semblent pas contrôlées après la TH avec un risque de développement de glaucome, ou d'opacités vitréennes dans 8 % et 12 % respectivement [20].

Morbidité et mortalité

Dans notre série de deux cents patients transplantés hépatiques depuis 1993, la morbidité pendant la période postopératoire est marquée par des infections et plus rarement par une défaillance du greffon hépatique. Trente huit pour cent des patients sont décédés après TH, dont 14 % lors de la première année et le reste au-delà, échelonné jusqu'à 15 ans. La mortalité au cours de la première année est nettement plus élevée chez les patients avec mutation non met30 (23 %) vs met30 (10 %) [3]. Sept pour cent des patients sont décédés lors du premier trimestre post-TH dont 2 % liés à la chirurgie de la greffe hépatique par non fonction primaire du greffon (1,5 %) ou syndrome lymphoprolifératif aigu (0,5 %).

Les décès au cours de la première année sont liés à des problèmes cardiaques (mort subite, défaillance cardiaque, 43 %), infectieux (36 %). Dans un tiers de ces décès, la durée de la maladie était inférieure à trois ans.

Au-delà de la première année, les patients décèdent de progression de la maladie amyloïde cardiaque (40 %) ou neuropathique (10 %) ; ou de causes variées : infectieuse, AVC, suicide, cause hépatique. Le délai actuel pour la TH varie de six à douze mois selon les règles fixées par l'agence de biomédecine. Ils exposent au risque d'infections en particulier opportunistes (pneumocystoses, CMV), d'insuffisances rénales, de cancer ou un syndrome lymphoprolifératif (1 % des patients transplantés).

Médicaments anti-amyloïdes

Depuis cinq ans, plusieurs molécules ont été développées ou sont en cours de développement afin de pouvoir proposer aux patients NAH des alternatives à la TH.

Ceci a permis de mettre au point le premier médicament anti-amyloïde ayant obtenu une AMM (autorisation de mise sur le marché) en Europe et en France : le tafamidis et cela laisse envisager prochainement des essais cliniques pour les autres molécules chez les patients atteints de NAH.

Stabilisateurs cinétiques de la TTR

Le mécanisme d'action de cette classe de médicaments est la stabilisation du variant de TTR par une liaison sur le site de fixation de la thyroxine (T4) du tétramère de TTR, permettant de prévenir sa dissociation en monomères et intermédiaires toxiques amyloïdogènes [21].

Tafamidis (Vyndaqel®)

L'efficacité de ce traitement a été montrée *in vitro* dans le sérum de patients traités puis dans un essai clinique de phase II/III chez cent vingt-huit patients (Fx-005) auquel nous avons participé. Cette étude était menée en double aveugle contre placebo avec un dosage de Tafamidis à 20 mg/j pendant dix-huit mois. Les deux critères de jugement principaux étaient le pourcentage de patients n'augmentant pas de plus de 2 points leur score de neuropathie NIS-LL, et ne modifiant pas leur score sur l'échelle totale de qualité de vie (TQOL). L'âge moyen des patients était de trente-neuf ans ; les patients avaient une mutation TTR met30 et une neuropathie débutante avec un score médian NIS-LL dans le groupe traité de 4/88. Les patients étaient en majorité d'origine portugaise et vus au cours des deux premières années de la maladie. Les résultats de cette étude étaient non significatifs dans le groupe en intention de traiter mais l'étaient dans le groupe de quatre-vingt-sept patients évaluables, avec l'absence de progression de la neuropathie chez 60 % des patients traités *versus* 38 % placebo, une moindre variation de TQOL (p=0,045) dans le groupe tafamidis *versus* placebo [22].

La commission d'AMM à l'AFSAPPS, a rendu un avis favorable en septembre 2011 pour le tafamidis (Vyndaqel ®, Pfizer). Le tafamidis est donc indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade I pour ralentir la progression de la neuropathie. De nombreuses questions restent toutefois en suspend pour le tafamidis : 1) Quelle est l'efficacité dans les formes avancées de TTRMet30 ? 2) Quelle est son efficacité à long terme? 3) Quel est l'effet sur les atteintes végétatives : le tafamidis prévient-il l'impuissance ou l'hypotension orthostatique ? 4) Quel est son effet sur les atteintes cardiaque, rénale et oculaire ? 5) Quel est son effet sur les variants non met30TTR ?

Les effets indésirables les plus fréquents (>1/10 patients) sont les infections urinaires, et les diarrhées. Les effets secondaires potentiels du tafamidis à long terme, ainsi que les interactions médicamenteuses potentielles [22] ne sont pas connues.

La France est ainsi le premier pays au monde à avoir eu l'AMM pour le tafamidis (Vyndaqel ®). L'apparition du tafamidis a permis de modifier la prise en charge des patients avec NAH de stade I, leur permettant de bénéficier d'un traitement amyloïde dès le diagnostic. Jusqu'à présent, il fallait attendre de six à douze mois pour que soit réalisée la TH. Il permet également à des patients atteints de NAH avec contre-indication à la TH (âge >70 ans (1/3 des sujets), maladie évolutive grave telle que cancer) de bénéficier de médicaments anti-amyloïdes [23].

Les indications des traitements actuellement disponibles (TH et Vyndaqel ®) dépendent du stade de la maladie, de l'âge du patient, de ses antécédents éventuels associés, de la sévérité de l'atteinte cardiaque et tiennent compte des contre-indications éventuelles à la TH [24].

Le tafamidis s'adresse uniquement aux formes symptomatiques débutantes (stade I : marche sans canne) de NAH. L'amylose doit être prouvée par biopsie tissulaire. Le tafamidis doit être prescrit par un médecin neurologue hospitalier ayant une expérience dans la prise en charge des NAH, après une évaluation neurologique complète (clinique, neurophysiologique : ENMG des quatre membres) et périodique régulière (semestrielle). Le coût annuel de ce médicament orphelin devrait se situer aux alentours de 135 000 euros.

Les conditions de renouvellement (tous les six mois) sont une bonne tolérance et l'absence de progression significative de la maladie. Les femmes doivent justifier d'un moyen contraceptif efficace. Les critères de progression significatifs de la neuropathie sont l'augmentation du score de locomotion PND d'un point, l'apparition d'une hypotension orthostatique ou d'une impuissance, la progression de l'atteinte cardiaque avec l'aggravation du stade d'insuffisance cardiaque NYHA d'un point ou l'aggravation des troubles de conduction [24]. Si la neuropathie ou l'atteinte cardiaque progressent de façon significative, il faut proposer la TH ou un autre protocole thérapeutique (SiRNA (ARN interférents), Oligonucléotides antisens, etc.)

Diflunisal

Le Diflunisal, anti-inflammatoire non-stéroidien, qui se fixe au site de liaison de la thyroxine, stabilise la transthyrétine tétramerique, et supprime la formation de fibrille amyloide [25]. Un essai clinique contrôlé randomisé contre placebo est en cours pour déterminer si le diflunisal modifie la progression de la maladie neurologique dans les NAH. Cent trente sujets d'âge et de mutations de la TTR très variés ont été inclus. Jusqu'à présent, peu de complications connues des AINS sont survenues dans la cohorte d'étude. La collecte de données sera achevée avant novembre 2012 [26].

En pratique, dès le diagnostic établi de NAH symptomatique, un traitement médicamenteux anti-amyloïde par tafamidis doit être instauré en cas de stade I et le patient doit être évalué régulièrement sur le plan neurologique (score fonctionnel, examen clinique objectif, (EMG)) et cardiaque pour vérifier son effet sur la progres-

sion de la maladie. Lorsqu'il n'y a que très peu de symptômes, il est difficile de conseiller d'emblée la transplantation hépatique, acte chirurgical lourd. En fonction de l'évolution clinique sous médicament, en cas d'aggravation, il sera décidé un bilan prégreffe hépatique sachant les délais de TH ou l'inclusion dans un essai clinique (Cf infra). Il faut se donner six mois à un an pour juger de l'effet du médicament.

Autres perspectives thérapeutiques

Association Doxycycline-TUDCA (acide biliaire taurodesoxycholique)

La combinaison de doxycycline et de TUDCA a permis chez des animaux transgéniques traités pendant une période de quinze à trente jours de supprimer les dépôts d'amylose, chez la majorité des souris âgées de vingt mois. Il semble exister une action synergique sur plusieurs étapes de l'amyloidoformation et sur les dégâts tissulaires induits [27]. La doxycycline, qui est un antibiotique, s'avère avoir des propriétés de « briseur de fibrilles TTR » *in vitro*. Le TUDCA a montré des capacités à réduire les agrégats toxiques de TTR de 75 % chez les souris transgéniques jeunes KO/huTTRMet30, probablement par une action anti-apoptotique et antioxydante. Vingt patients ont été inclus dans une étude de phase 2 [28] ; sept patients ont atteint un an de traitement ; la tolérance est bonne, et plusieurs patients sont stables à un an.

Thérapie génique

Des approches de traitement par thérapie génique ont été développées pour bloquer la synthèse hépatique de TTR mutée et sauvage.

Oligonucléotides AntiSens (OAS) :

Les OAS sont des séquences synthétiques courtes de nucléotides conçues pour empêcher l'expression d'une protéine ciblée en se liant sélectivement à l'ARN qui code la protéine ciblée et ainsi prévenir sa traduction. Ils ont été testés cliniquement pour le traitement de maladies virales, métaboliques et cancers et plusieurs études cliniques récentes ont montré que le concept antisens fonctionne chez l'homme. ISIS-TTRRx est conçue pour se lier à la portion non transduite de l'ARNm humain de la TTR. Cette liaison empêche la production de la protéine sauvage et mutée TTR, pour toutes les mutations connues. ISIS-TTRRx a montré être un puissant inhibiteur de la protéine TTR normale et mutante dans des études précliniques [29], qu'elle réduisait le taux de protéine sauvage TTR chez l'homme dans une étude de phase 1. Une étude de phase 3 randomisée, contrôlée contre placebo va être initiée mi 2012 pour évaluer la tolérance et l'efficacité dans la NAH [30].

ARN interférents (SiRNA) :

Les siRNA sont de petits ARN interférents qui ont la propriété de se lier spécifiquement à une séquence d'ARN messagers dans les cellules et d'empêcher l'expres-

sion de gènes et la synthèse des protéines sélectives en clivant cet ARN. Cette stratégie est en cours de développement dans les amyloses à transthyrétine avec l'administration de nanoparticules lipidiques renfermant des petits ARN interférents ciblant toutes les variétés mutées de TTR ainsi que la TTR sauvage. Ces nanoparticules injectées par voie veineuse ont un tropisme particulier pour le foie. Ceci permet après administration intraveineuse de réduire de façon majeure le taux d'ARNm de TTR mutée et normale dans le foie ainsi que le taux de TTR circulant et de réduire la formation tissulaire de TTR, notamment dans les ganglions rachidiens et les nerfs sciatiques dans un modèle de souris transgéniques met30TTR. Une étude de phase 1 avec injection unique a été réalisée chez le volontaire sain avec une bonne tolérance ; une étude de phase 2 avec injections multiples devrait débuter prochainement [31].

Anticorps Monoclonaux anti-SAP

Une autre stratégie thérapeutique est de réduire les dépôts amyloïdes tissulaires à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-SAP (serum amyloid P), glycoprotéine plasmatique non-fibrillaire normale et constituant ubiquitaire des dépôts amyloïdes. Une étude a été réalisée dans un modèle expérimental d'amylose systémique AA. Elle a permis d'entraîner une réaction dépendante du complément, à cellules géantes dérivées des macrophages contre les dépôts amyloïdes puis une nette régression de ceux-ci. Cette thérapie nouvelle combinée pourrait être applicable à toutes les formes d'amylose systémique dont les NAH à TTR [32].

LES ENJEUX DE DEMAIN POUR LES NAH

Inclusion des patients avec NAH dans des essais cliniques

Après l'ère de la TH qui a transformé l'évolution et le pronostic des NAH Val30Met à début précoce sur le plan neurologique et vital, s'ouvre l'ère des médicaments anti-amyloïdes. Les molécules candidates issues des biotechnologies sont nombreuses avec des approches thérapeutiques innovantes et de nouveaux concepts. Il est indispensable pour évaluer la sécurité et l'efficacité de ces molécules de faire participer les patients à des essais cliniques multicentriques de phase 1, 2, 3 et d'y inclure la majorité des patients atteints de NAH.

Les formes françaises sont le plus souvent à début tardif et découvertes à un stade I tardif ou stade II [23], avec souvent des contre-indications à la TH.

Le réseau national de prise en charge des NAH (CorNAMYL), coordonné par le CRMR NNERF et qui s'appuie sur les 10 CRMR (Centre de Référence des Maladies Rares) des neuropathies rares et maladies neuromusculaires rares labellisés par le ministère de la Santé, implantées sur l'hexagone et les DOM-TOM [23] a un rôle fondamental à jouer. Le NNERF compte jouer le rôle de « guichet unique » pour les firmes de biotechnologies et permettre au travers du réseau CORNAMYL

[23] de participer à tous les essais cliniques multicentriques internationaux au fur et à mesure de leur mise en place. En parallèle, il est nécessaire de poursuivre les efforts pour identifier le plus tôt possible les nouveaux cas de NAH.

Dépistage familial

L'enquête familiale systématique dans le cadre d'un conseil génétique est fondamentale pour proposer un dépistage des patients pré-symptomatiques. Ceci s'adresse en priorité à la fratrie pour cette affection à transmission autosomique dominante. Le dépistage des porteurs de l'anomalie génétique permet d'identifier les patients à risque de développer une neuropathie périphérique mais également une cardiomyopathie très longtemps latente, que seul un bilan cardiaque approfondi permettra de caractériser. Pour les patients avec NAH à début précoce, il est possible de proposer un dépistage prénatal.

CONCLUSION

Les neuropathies amyloïdes héréditaires sont un excellent exemple des progrès thérapeutiques considérables faits en neurosciences au cours des deux dernières décennies, avec le développement de traitements novateurs dont la transplantation hépatique qui reste pour l'instant le traitement de référence. Les traitements médicamenteux de fond actuels et à venir issus des biotechnologies ont pour ambition de stopper ou de ralentir la progression d'une neuropathie d'allure neurodégénérative. Leur efficacité sur les autres atteintes viscérales, et notamment cardiaques, seront également à évaluer avec attention. La prise en charge des patients doit être multidisciplinaire en centre de référence. Grâce au CRMR NNERF et au réseau national mis en place (CORNAMYL), nous espérons faire bénéficier l'ensemble des cas français de NAH de ces progrès.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Coutinho P., Martins da Silva A., Lopes Lima J., *et al.* — Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A, editors Amyloid and amyloidosis Amsterdam : Excerpta Medica 1980 : 88-98.

[2] Koike H., Tanaka F., Hashimoto R., *et al.* — Natural History of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy : analysis of late-onset cases from non endemic areeas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 2012, *83*, 152-8.

[3] Adams D., Samuel D., Slama M. — Treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Presse Med*, 2012, *41*, 793-806.

[4] Eriksson P., Karp K., Bjerle P., *et al.* — Disturbances of cardiac rythm and conduction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Br Heart J*, 1984, *51*, 658-62.

[5] Eriksson P., Olofsson B.O. — Pacemaker treatment in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Pacing Clin Electrophysiol,* 1984, *7,* 702-8.

[6] Holmgren G., Steen L., Ekstedt J., *et al.* — Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991, *40,* 242-6.

[7] Holmgren G., Ericzon B.G., Groth C.G., *et al.* — Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet*, 1993, *341*, 1113-6.

[8] Wilczek H.E., Larsson M., Ericzon B.G. — Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid*, 2011, *18 Suppl 1,* 188-90.

[9] Adams D., Samuel D., Goulon-Goeau C., *et al.* — The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*, 2000, *123,* 1495-504.

[10] Yamamoto S., Wilczek H.E., Nowak G., *et al.* — Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant*, 2007, *7*, 2597-604.

[11] Adams D., Lozeron P., Antonini T., et *al.* — Efficacité à long terme de la transplantation hépatqiue sur la neuropathie. *Rev Neurol*, 2008, *164 (S1)*, 27-8.

[12] Liepnieks J.J., Zhang L.Q., Benson M.D. — Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology,* 2010, *75*, 324-7.

[13] Yamashita T., Ando Y., Okamoto S., *et al.* — Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*, 2012, *78*, 637-43.

[14] Olofsson B.O., Backman C., Karp K., *et al.* — Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Transplantation*, 2002, *73*, 745-51.

[15] Yazaki M., Tokuda T., Nakamura A., *et al.* — Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun,* 2000, *274*, 702-6.

[16] Rocha A., Lobato L., Silva H., *et al.* — Characterization of endstage renal disease after liver transplantation in transthyretin amyloidosis (ATTR V30M). *Transplant Proc,* 2011, *43*, 189-93.

[17] Ferreira A.C., Monteiro F., Sampaio S., *et al.* — Orthotopic liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy is associated with long term progression of renal disease. *Port J Nephrol Hypert*, 2012, *26*, in press.

[18] Raichlin E., Daly R.C., Rosen C.B., *et al.* — Combined heart and liver transplantation: a single-center experience. *Transplantation*, 2009, *88*, 219-25.

[19] Lobato L., Rocha A. — Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012, *7,* 1337-46.

[20] Sandgren O., Kjellgren D., Suhr O.B. — Ocular manifestations in liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy. *Acta Ophthalmol,* 2008, *86*, 520-4.

[21] Johnson S.M., Connelly S., Fearns C., *et al.* — The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *J Mol Biol*, 2012, *21*, 185-203.

[22] Coelho T., Maia L.F., Martins da Silva A., *et al.* — Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy : A randomized, controlled trial. *Neurology*, 2012, *79*, 785-92.

[23] Adams D., Lozeron P., Theaudin M., et *al.*, French Network for FAP. — Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid*, 2012, *19 Suppl 1*, 61-4.

[24] Adams D., Lozeron P., Lacroix C. — Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol*, 2012, *25*, 564-72.

[25] Miller S.R., Sekijima Y, Kelly JW. — Native state stabilization by NSAIDs inhibits transthyretin amyloidogenesis from the most common familial disease variants. *Lab Invest*, 2004, *84*, 545-552.

[26] Berk J.L., Suhr O.B., Sekijima Y., et *al.* — The Diflunisal Trial: study accrual and drug tolerance. *Amyloid*, 2012, *19 Suppl 1*, 37-8.

[27] Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, *et al.* — Synergy of combined doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models. *J Transl Med*, 2010, *8,*74.

[28] Obibi L., Cortese A., Lozza A., *et al.* — Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis : a phase II study. *Amyloid* 2012, *19 Suppl 1*, 34-6.

[29] Benson M.D., Kluve-Beckerman B., Zeldenrust S.R., *et al.* — Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisenses oligonucleotides. *Muscle Nerve*, 2006, *33*, 609-618.

[30] Ackermann E.J., Guo S., Booten S., *et al.* — Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. *Amyloid*, 2012, *19 Suppl 1*, 43-4.

[31] Coelho T, Suhr OB, Adams D, *et al* — Interim clinical update for ALN-TTR01, a novel RNAi therapeutic for the treatment of transthyretin amyloidosis. *JPNS*, 2011,*16 Suppl 3*, S25-26.

[32] Bodin K., Ellmerich S., Kahan M.C., *et al.* — Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature*, 2010, *468*, 93-7.

DISCUSSION

M. Jean-Marc LÉGER

Comment expliquer la mortalité résiduelle de 10 % après transplantation hépatique ? A-t-on progressé dans les outils d'évolution pour les protocoles thérapeutiques ?

Lors de l'étude multicentrique FX-005 évaluant l'efficacité du tafamidis au cours des NAH, des critiques ont été formulées concernant le choix des échelles d'évaluation. Le choix de l'outil d'évaluation dépend du stade de la maladie et éventuellement du mode de présentation clinique de la neuropathie (phénotype). Le choix dans l'étude FX-005 s'est porté sur une échelle de neuropathie du diabète NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs) score clinique composite d'atteinte sensitive, motrice et réflexe. Cette échelle semble peu sensible pour évaluer la progression d'une polyneuropathie essentiellement sensitive à petites fibres, extensive ascendante sur les membres. En effet, elle n'évalue les sensibilités qu'aux gros orteils et non l'extension des troubles sensitifs. D'ailleurs, 38 % des patients du groupe placebo ont vu la stabilité de ce score au cours de la période d'étude de dix-huit mois.

Les prochains essais cliniques concerneront certainement des neuropathies à un stade plus avancé, une neuropathie avec atteinte de toutes les fibres. À ce titre, la place d'échelles fonctionnelles et de scores neurophysiologiques ENMG validés sera plus importante. Enfin, si l'on tient compte de la variabilité de présentation clinique (hétérogénéité phénotypique), il sera important d'étudier la variabilité des paramètres neurologiques au cas par cas, le patient étant son propre témoin.

M. Henri LÔO

Il est à remarquer que vous constatez 7 % de décès par suicide, ce qui est loin d'être négligeable, ce taux étant presque supérieur à celui constaté dans les dépressions unipolaires. Ces suicides s'inscrivent-ils dans des syndromes dépressifs caractérisés car bien souvent on relie dépression et suicide ou bien sont-ils à attribuer soit à l'importance du syndrome douloureux, soit à l'importance fonctionnelle ou les deux facteurs combinés ?

En effet, le taux de décès par suicide est important. On peut raisonnablement évoquer la présence des deux facteurs combinés. Il faut souligner la fréquence des syndromes dépressifs au cours des NAH. Dans notre expérience on peut estimer à plus de 20 % d'épisodes dépressifs chez les patients avec NAH transplantés hépatiques et bon nombre des patients transplantés reçoivent des antidépresseurs. C'est une des raisons pour lesquelles, le centre principal de prise en charge des NAH San Antonio à Porto a intégré un psychiatre dans l'équipe pluridisciplinaire. On peut attribuer ces suicides également, à l'importance de l'atteinte douloureuse pour quelques cas, mais surtout à l'importance de l'atteinte fonctionnelle. Cette affection est polyhandicapante, irréversible responsable d'une impuissance précoce chez des sujets jeunes, et de désordres fonctionnels locomoteurs, digestifs altérant considérablement la qualité de vie. Il faut souligner que la transplantation hépatique s'inscrivait il y a vingt ans comme un traitement orphelin suscitant beaucoup d'espoirs chez ces patients : d'arrêt de progression de la maladie mais également de récupération neurologique et fonctionnelle potentielle au décours ce qui n'a pas été le cas. Enfin chez les sujets jeunes particulièrement, le poids de l'histoire familiale et des antécédents familiaux est majeur : décès d'un des deux parents de la maladie dans la petite enfance, décès d'un ou plusieurs membres de la fratrie plus récent.

M. Jean-Yves LE GALL

Quelle est la structure chimique du Tafamidis. Quelle est sa spécificité vis-à-vis de la transthyrétine ?

Le tafamidis ou 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylic acid appartient à la famille des benzoxazoles, inhibiteur de fibrilles amyloides à transthyrétine ; il ne possède pas d'activité anti-inflammatoire nonsteroïdien (AINS). [21] La spécificité du Tafamidis est importante ; elle se lie avec une haute affinité aux deux sites de fixation de la Thyroxine (T4) largement inoccupés qui apparaissent à l'état natif de la TTR. Il a une fixation puissante dénué d'agonisme ou antagonisme vis-à-vis du récepteur d'hormone thyroidienne. Il stabilise la cinétique de la TTR dans des conditions de dénaturation et est sélectif à la TTR dans le sang vis-à-vis des plus de quatre mille protéines circulantes.

M. Jean-Luc de GENNES

Puisque la biopsie nerveuse ou neuro-musculaire n'apparaît plus nécessaire pour le diagnostic, par quel test diagnostique simple est-elle remplacée ? Ou faut-il recourir immédiatement aux recherches génétiques ?

Cette question est plus que d'actualité, puisqu'un des problèmes rencontrés avec les NAH est son retard diagnostique. Le diagnostic repose sur trois examens clefs : l'examen clinique pour s'assurer que le patient a une neuropathie symptomatique, le test génétique permettant de savoir si le patient est porteur d'une mutation amyloïdogène de la TTR, et

d'autre part une biopsie tissulaire pour caractériser les dépôts amyloïdes. Ces conditions doivent être réunies en particulier pour décider de débuter un traitement anti-amyloïde.

La biopsie nerveuse (BN) ou neuromusculaire (BNM) n'apparait plus aussi indispensable et systématique qu'auparavant.

Trois situations principales :

— la première, chez des sujets porteurs de mutation pathogène du gène de la TTR déjà dépistés au sein des familles avec NAH, une biopsie tissulaire est utile lors de l'apparition des symptômes, pour confirmer qu'ils déclarent la maladie. La biopsie de glande salivaire accessoire (BGSA) a suppléé la BN ou BNM ; elle est moins invasive et sa sensibilité est estimée à 89 % au Portugal (Do Amaral, 2009). En cas de BGSA négative, pourra se discuter la BN ou BNM ;

— la seconde, chez des sujets développant une neuropathie périphérique progressive d'allure idiopathique malgré un bilan initial (biologique, anamnèse) et sans contexte familial, la BGSA est utile pour rechercher une cause : amylose, inflammation du syndrome de Goujerot Sjögren ou granulome de sarcoïdose. La sensibilité de cet examen est de 70 % pour caractériser les dépôts amyloïdes dans ce contexte. En l'absence d'étiologie retrouvée, une BN ou BNM gardera sa place en centre spécialisé (centre de référence des neuropathies ou maladies neurmusculaires rares) pour caractériser les lésions nerveuses pathogènes. La BN ou BNM reste une des principales méthodes de diagnostic des NAH. En cas de positivité, la recherche de mutation du gène de la TTR s'avère utile pour s'assurer que l'amylose est due à une forme héréditaire et non acquise (amylose AL). Le séquençage du gène de TTR est nécessaire car plus d'une trentaine de mutations du gène de TTR ont été identifiées en France associées à des neuropathies, tout en sachant qu'il existe une dizaine de mutations non amyloïdogènes (BENSON *et al*, 2007 ; http://amyloidosismutations.com/attr.html). La découverte d'une telle mutation rend très probable la responsabilité de l'amylose ;

— la troisième, chez des sujets développant une neuropathie périphérique progressive d'allure idiopathique en contexte de NAH, si la mutation est connue ; la recherche de cette mutation familiale est nécessaire par étude génétique. En cas de positivité, une biopsie BGSA sera réalisée.

M. Pierre Godeau :

Dans le cadre d'une amylose génétique reconnue, on peut constater dans la même famille des cas d'évolution rapide et précoce et d'autres cas se révélant vers soixante-quinze ans et non évolutifs. Comment dans ces conditions, prendre une décision d'une thérapeutique majeure d'une transplantation hépatique dès les premiers symptômes ?

En règle générale, c'est plutôt l'inverse, les cas tardifs sont plus sévères et rapides que les cas précoces. Il faut préciser que le bilan pré-transplantation hépatique ne s'adresse qu'aux sujets de moins de soixante-dix ans, qu'il prend un certain temps et que le délai entre l'inscription en liste d'attente de TH et la TH varie entre six et douze mois selon les centres. Ce délai doit permettre d'évaluer l'évolutivité des troubles neurologiques et l'efficacité d'un médicament anti-amyloïde tafamidis en cas d'atteinte débutante et de voir comment évoluent les choses. En cas stabilité neurologique et cardiologique selon des critères objectifs, on peut surseoir à la TH. En cas de réelle progression de la maladie selon des critères fonctionnels et objectifs, on peut demander l'arrêt du tafamidis et proposer rapidement la TH dans le cadre d'une priorisation ou bien d'inclure le patient dans le cadre d'un essai clinique si disponible.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1349-1360, séance du 16 octobre 2012

COMMUNICATION

Troubles limites et personnalité « border-line » : comment les reconnaître et les traiter ?

Mots-clés : Trouble de la personnalité limite

Borderline personality disorders: diagnosis and treatment

Key-words (Index medicus) : Borderline personality disorder

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

Jean-François ALLILAIRE *

RÉSUMÉ

Les troubles limites ou « border-line » correspondent à des états cliniques complexes qui combinent les traits de la personnalité border-line proprement dite avec des symptômes d'un très grand polymorphisme aboutissant à des tableaux cliniques intriqués qui induisent de très grandes difficultés diagnostiques et le plus souvent un très grand retard au diagnostic et à la mise en route du traitement. Toutes les classifications internationales s'accordent sur la présence de critères tels que : instabilité de l'identité et des relations affectives, présence envahissante de sentiments de vide et d'ennui, impulsivité pathologique. Leur prévalence est de 2 % avec un sex-ratio de deux à trois femmes pour un homme, incluant aussi bien les adolescents que les adultes avec un taux élevé de suicidalité, de risque addictif et de trouble du comportement alimentaire, et de passage à l'acte médico-légaux. L'histoire personnelle et les antécédents retrouvent fréquemment des traumas précoces au cours du développement, tels que séparations, pertes, agressions voire abus sexuels, maltraitance et carence affective. Les symptômes et signes subjectifs ont une importance toute particulière pour le diagnostic et pour la mise en place de l'alliance thérapeutique, ce qui exige une habileté et un entrainement particuliers pour développer les capacités d'empathie et une plus grande subtilité clinique. Les examens standardisés et semi-structurés sont utiles pour une évaluation complète et la détection de toutes les nombreuses comorbidités thymiques, anxieuses, addictives, voire la présence de symptômes psychotiques qui émaillent souvent l'évolution. Le modèle bio-psycho-social utilisé en psychiatrie permet de prendre en compte les multiples facteurs pathogéniques tels que trauma précoces, particularités tempéramentales voire

* Membre de l'Académie nationale de médecine. Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Pôle des maladies du système nerveux. 47-83 bd de l'Hôpital — 75013 Paris ; e-mail : jf.allilaire@psl.aphp.fr

Tirés à part : Jean-François Allilaire, même adresse
Article reçu le 23 mars 2012, accepté le 4 juin 2012

dérégulations émotionnelles diverses, aussi bien que les facteurs de vulnérabilité psychosociale, neurobiologique (en particulier 5HT), ou encore d'origine génétique. Le traitement exige la meilleure coordination et combinaison possible entre les approches psychothérapiques et pharmacologiques tout en s'appuyant sur des possibilités d'intervention en urgence voire d'hospitalisation lors de situations critiques avec risque suicidaire ou décompensation d'allure délirante. L'évolution est souvent longue et chaotique mais le pronostic peut être assez favorable à condition d'avoir pu gérer correctement les principales complications de ces troubles au premier chef desquelles le suicide.

SUMMARY

Borderline personality disorders are complex clinical states with highly polymorphic symptoms and signs, leading to delays in their diagnosis and treatment. All international classifications emphasize certain clinical criteria such as unstable identity and interpersonal relationships, feelings of emptiness or boredom, and pathological impulsiveness. The prevalence is about 2 %, with a female-male sex ratio of 2 or 3 to 1. Both adolescents and adults may be affected. There is a high risk of suicide, addictive behaviors, eating disorders, and criminality. These individuals frequently have a history of trauma in early childhood, such as separation, loss, physical or sexual abuse, or affective privation. Subjective signs and symptoms are particularly important in the diagnostic and therapeutic evaluation, and this requires an empathic and subtle approach. Standardized and semi-structured interviews may help to identify comorbidities such as thymic disorders, anxiety, addiction, eating disorders, and, in some cases, psychotic symptoms. The psychiatric bio-psycho-social model takes into account multiple pathogenic factors, such as trauma during early development, temperamental instability and other emotional disorders, as well as psychosocial, neurobiological (5HT, etc.) and genetic vulnerabilities. Treatment requires optimal integration of psychotherapeutic and pharmacotherapeutic approaches. Emergency intervention must be available in case of delirious or suicidal behavior. The clinical course is often lengthy and complex, but outcome may be favorable, provided the principal risk — suicide — is correctly managed.

INTRODUCTION

Dans la traduction de son livre *Fragments* (Seuil, 2010) Marilyn Monroe dévoile ses doutes et sa fragilité dans ses lettres, notes et poèmes. Elle griffonne en 1955 à New York sur le papier à en-tête d'un grand Hôtel : « en tant que border-line, je ne peux m'intéresser qu'à d'autres border-line ! ». Sa célébrité mondiale de star d'Hollywood a rendu publique sa grande instabilité émotionnelle, associée à de fortes angoisses d'abandon et à un fond de dépression avec une forte addiction aux psychotropes, émaillée de multiples tentatives de suicide. Chacun connaît maintenant tous les détails concernant ses tribulations médicales, sa curieuse psychothérapie psychanalytique et surtout sa fin tragique.

Les termes « border-line » et « état limite » font partie du vocabulaire psychiatrique depuis le début du XXe siècle pour désigner des patients présentant des tableaux cliniques qui défient la nosographie classique, car ils associent pêle-mêle des signes

cliniques d'allure névrotique, psychotique et thymique, ce qui rend impossible la description d'une vignette clinique typique, rendant compte de la complexité d'une organisation pathologique qui s'exprime sous les masques les plus divers et parfois les plus déroutants. Toutefois, à l'instar de Marilyn, on pensera à ce diagnostic devant ces sujets souvent brillants et doués, passant pour des personnalités originales, mais dont la fragilité d'écorchés vifs gâche l'existence et angoisse l'entourage tant leur instabilité, teintée d'immaturité, les soumet à une fuite en avant impressionnante, voire tragique. Le terme « personnalité » désigne classiquement l'ensemble des traits durables, voire permanents, dans le fonctionnement psychologique d'un individu. La définition proposée par Jean Delay et Pierre Pichot [1] précise qu'il s'agit d'une intégration dynamique des caractéristiques affectives et cognitives du sujet. Les personnalités pathologiques correspondent à des déviations individuelles repérables dans des manières d'être et de se conduire, à un certain style de vie plus ou moins stable et stéréotypé, avec des attitudes et des comportements déviants, à la fois source et conséquence de souffrance pour l'individu et son entourage.

RAPPEL HISTORIQUE

C'est Eugen Bleuler qui isole en 1926 un concept de schizophrénie latente, puis Henri Ey, en 1951, celui de schizonévroses, suivis par d'autres auteurs avec la schizophrénie pseudo-névrotique, dénominations qui ne feront jamais qu'approcher une des facettes de la réalité clinique, puisque l'évolution se distingue radicalement de la pathologie schizophrénique. De son côté le psychanalyste E. Stern décrit en 1936 des patients présentant une « psychose de transfert » au cours de cures de psychanalyse. À partir des années 1960 et 1970, Otto Kernberg [1] isole une structure de personnalité border-line et s'oppose à Jean Bergeret [1] qui décrit l'évolution d'une lignée intermédiaire ni névrotique ni psychotique, caractérisée précisément par son défaut de structuration psychique depuis l'enfance jusqu'à l'adolescence. Plus tard, D. Widlocher [2], A. Green [3], J.G. Gunderson [4] préciseront les différentes formes cliniques de ces désorganisations avec leurs aspects caractériels ou pervers qui aboutissent à ces tableaux d'instabilité relationnelle et émotionnelle, avec tendance marquée à l'impulsivité, l'agressivité, les passages à l'acte, la dépression et les conduites addictives ; autant de présentations qui rendent difficile toute description typique.

CLASSIFICATIONS NOSOGRAPHIQUES

La validité nosographique des troubles limites et de la personnalité border-line est restée trop longtemps discutée, tantôt entre la structure névrotique et la structure psychotique, tantôt considérée comme une forme grave d'hystérie, ou pour certains états évolutifs et fluctuants, à la fois cause et conséquence d'un trouble thymique ou tempéramental, avec la question difficiles des frontières avec les personnalités

originales et/ou les personnalités pathologiques diverses, quelle que soit leur tonalité dominante. Les classifications internationales, DSM IV [5] et CIM 10 [6] précisent les critères de ces troubles. La classification de l'OMS [6] distingue deux sous-types de personnalités dites émotionnellement labiles : un sous-type dit « impulsif » et un sous-type « borderline » quasiment identique à celui du DSM par l'instabilité spécifique de l'identité, des relations affectives avec les sentiments de vide et d'ennui, ainsi qu'une impulsivité pathologique.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La prévalence en population générale est estimée autour de 2 % pour ces troubles, soit deux fois plus que la schizophrénie. Dans les études le sex-ratio est compris entre deux à trois femmes pour un homme. Le trouble borderline semble donc très fréquent en population générale et encore plus dans les populations suivies en psychiatrie (15 à 50 % suivant les études en ambulatoire ou en institution). Enfin, il s'agit d'un problème de santé publique difficile à aborder car il concerne non seulement les adultes mais aussi les adolescents avec un haut risque de passage à l'acte suicidaire, et nous verrons plus loin que le traitement requiert une très forte coordination de l'offre de soins pour organiser des prises en charge adaptées tout aussi complexes que l'est le diagnostic.

DESCRIPTION CLINIQUE ET DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Il s'agit de patients souffrant d'un mode général d'instabilité des relations interpersonnelles, de l'image de soi et des émotions, avec une impulsivité marquée apparaissant au début de l'âge adulte et se manifestant par plusieurs des manifestations suivantes : — efforts douloureux pour éviter les abandons réels ou supposés, — mode de relations instables et intenses oscillant entre idéalisation et dévalorisation de soi ou d'autrui, — perturbation de l'identité avec instabilité marquée et durable de l'image et la notion de soi, — impulsivité dommageable sur deux domaines, tels que dépenses, sexe, drogue, boulimie, conduite d'engins, — comportements de menace et gestes répétitifs de suicide ou d'automutilation, — instabilité affective et labilité de l'humeur avec dysphorie, irritabilité ou anxiété fugaces, — sentiments chroniques de vide et d'ennui, — colères intenses, incontrôlables et incongrues, — phases d'idéation persécutive ou dissociative plus ou moins transitoires dans les situations de stress. Le tableau clinique se caractérise donc par sa très grande variabilité symptomatique, pouvant emprunter le masque de tous les grands syndromes psychiatriques, de la dépression, du délire, de la décompensation anxieuse avec risque de passage à l'acte suicidaire, toxicomaniaque ou autre, jusqu'à la crise d'hystérie avec la dissociation psychique que décrivait P. Janet. En fait, c'est cette variabilité et ce polymorphisme du tableau clinique, dans lequel peuvent s'intriquer tous les symptômes psychiatriques, qui rendent le diagnostic difficile, incertain et

tardif chez des patients souvent hospitalisés en urgence avec un tableau de détresse cataclysmique, et que l'on retrouve asymptomatiques ou « hyper-normaux » dès le lendemain de leur admission. C'est justement la raison pour laquelle on s'attachera à repérer par un examen clinique minutieux les grands critères du diagnostic chez ces patients souvent réticents et drapés dans des attitudes défensives et dénégatrices. Parmi les symptômes thymiques et les perturbations affectives, on trouve souvent au premier plan les fluctuations de l'humeur et l'instabilité avec dysphorie labile, irritabilité, anxiété plus ou moins teintée d'agressivité, mais aussi des colères intenses avec incapacité à contrôler ses manifestations bruyantes qui dégénèrent fréquemment en bagarres. Soulignons aussi la particularité de ces patients qui se plaignent souvent de sensations inquiétantes d'ennui, de vide, de lassitude, d'incomplétude avec une sorte de tension intérieure teintée de sentiments de colère, voire de rage, pouvant devenir permanents, voire chroniques. Parmi les symptômes plus inquiétants, on sera particulièrement attentifs aux troubles de l'identité et de l'image de soi, que ces patients vivent comme vagues, variables, oscillant entre une surestimation extrême de soi et des idées de dévalorisation pénibles. On observera parfois des moments psychotiques aigus, en particulier dans les situations stressantes, avec des idées de dépersonnalisation et de déréalisation transitoires accompagnées d'un sentiment d'hostilité et de méfiance, voire des idées de référence et de centralité, qui feront évoquer une schizophrénie. Toutes ces perturbations induisent et expliquent des relations interpersonnelles instables, conflictuelles et chaotiques alternant rapprochements excessifs avec autrui et rejets avec suspicion, méfiance et hostilité teintées d'idées de référence. Ces patients éprouvent de sérieuses difficultés à sentir leurs limites et à se situer par rapport à autrui vis-à-vis desquels ils éprouvent des sentiments de dépendance, de crainte, d'abandon, ou encore d'attente avide d'attention, de soins et de gratifications qu'ils nient par des réactions paradoxales de rejet, de fuite voire d'agression. Enfin l'impulsivité doublée d'agressivité est un maître-symptôme, que celle-ci se manifeste par des gestes auto-agressifs (conduites à risque, automutilations, tentatives de suicide, prise de toxiques, abus de substances telles l'alcool ou d'autres drogues presque chez tous, etc) ou des gestes hétéro-agressifs (pugilats, bagarres, agressions diverses, harcèlement, etc) ou encore d'autres conduites déviantes tels que vols, délits, destruction de biens et d'objets, plus rarement conduites criminelles de type passionnel. Soulignons ici que la dangerosité est globalement plus tournée vers le sujet lui-même que vers autrui. On recherchera particulièrement à l'interrogatoire et dans l'anamnèse de ces patients, des antécédents de traumatismes précoces subis au cours du développement, tels que séparations, carences affectives, pertes précoces, maltraitance, abus sexuels, etc. Ce n'est parfois que très tardivement, après plusieurs entretiens de mise en confiance, et à distance des décompensations aigües, que la relation médecin-malade et l'alliance thérapeutique pourront s'établir et permettre le recueil complet des différentes facettes symptomatiques, en particulier les signes subjectifs qui ont ici une importance particulière, ainsi que les informations biographiques qui pourront être complétées et permettre une évaluation diagnostique solide et pertinente. Toutes ces caractéristiques font de ce diagnostic l'un des plus complexes de la psychiatrie,

sachant que c'est souvent l'évolution qui tranchera et permettra d'écarter une forme masquée de schizophrénie ou encore un trouble faisant partie du spectre de la maladie bipolaire. On pourra s'appuyer dans certains cas, pour certaines recherches surtout, sur des instruments ou techniques telles que les entretiens semi-structurés ou interviews standardisés spécifiques, comme l'interview diagnostic révisé Borderline (DIB-R) de M.C. Zanarini [7], qui nécessite environ une heure d'interview pour explorer et coter tous les critères cliniques du diagnostic, avec une bonne validité et fidélité inter-juges.

QU'APPORTENT LES ÉTUDES AU LONG COURS ET SUR LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES ?

Il existe peu d'études de suivi pour ces malades particulièrement souvent en rupture thérapeutique. Il ressort néanmoins qu'ils ont un niveau de fonctionnement social altéré en raison même de leur instabilité, avec des interruptions dans leurs études, des ruptures professionnelles qui aboutissent à une incapacité fonctionnelle plus ou moins marquée sur le plan social. Leur instabilité relationnelle est aussi un facteur de célibat, ou d'isolement du fait de leur incapacité à nouer des relations affectives stables et durables. On observe aussi leur tendance à la surconsommation de médicaments, en particulier les psychotropes, mais aussi la surconsommation des soins, qu'il s'agisse de consultations répétées ou d'hospitalisations dans un contexte d'urgence ne débouchant que rarement sur un suivi cohérent.

Une grande étude de 500 patients suivis pendant vingt ans, réalisée par M. Stone [8], démontre la très grande variabilité évolutive de ces troubles. Elle souligne le risque de décès par suicide estimé à environ 10 % des cas, voire plus lorsque s'associe un trouble de l'humeur ou une addiction (alcool ou drogue) ou encore un trouble du comportement alimentaire. En effet, plus de 80 % des patients présentent un trouble associé de l'humeur, qu'il s'agisse d'une dépression sévère unique ou récurrente, d'une dysthymie ou d'un trouble bipolaire. Dans tous ces cas, la prise en charge du patient se trouve encore bien plus compliquée et le pronostic sera d'autant plus réservé en termes de morbi-mortalité. Enfin, signalons que les traits de personnalité de ces patients peuvent eux aussi revêtir un degré de complexité supplémentaire lorsque s'associent des traits cliniques faisant évoquer une personnalité histrionique, narcissique ou antisociale ou encore d'allure schizotypique, venant colorer le tableau clinique et compliquer la prise en charge.

QUELLES SONT LES HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES ?

Faute de modèle scientifique robuste et validé, la psychiatrie actuelle fonde ses hypothèses pathogéniques sur le modèle dit « Bio-Psycho-Social » qui permet de donner un cadre d'attente compréhensible pour les multiples données cliniques,

psycho-sociales, neurobiologiques et génétiques dont on dispose. Pour les données cliniques, de nombreuses études mettent en évidence la fréquence des traumatismes précoces au cours du développement, qu'il s'agisse d'abus sexuels (50 à 70 % des patients), de maltraitances, mais aussi de carence affective ou de négligence émotionnelle, ou encore de pertes ou de séparations précoces. Bien entendu il faut se garder de considérer qu'il s'agit d'un lien spécifique entre pathologie borderline et traumatisme puisqu'on retrouve de nombreux évènements de ce type dans d'autres pathologies. Cependant cette constatation reste frappante et focalise une large part du travail psychothérapique qui s'impose. Il existe par ailleurs d'importants travaux sur les traits et styles tempéramentaux chez les patients borderline, en particulier les tendances aux colères, l'inquiétude voire l'anxiété ou encore la dépressivité et plus globalement, la propension à activer et éprouver des émotions négatives en particulier la rage et la colère. Pour certains auteurs, on pourrait invoquer le rôle pathogène des interactions entre certains mécanismes de dérégulation émotionnelle liés au tempérament avec certains facteurs développementaux invalidants.

Du point de vue neurobiologique, des recherches se focalisent sur le rôle de certaines aires corticales cérébrales, en particulier limbiques, impliquées dans la dérégulation des émotions et des impulsions, mais aussi sur le rôle du système sérotoninergique dans le système nerveux central.

Malheureusement toutes ces données restent aujourd'hui fragmentaires et largement insuffisantes pour rendre compte de la spécificité de ce trouble, mais elles indiquent des pistes thérapeutiques pharmacologiques ou cognitivo-comportementales utiles pour sa prise en charge.

TRAITEMENT

Il est toujours fonction de chaque cas et devra tenir compte des différents aspects et dimensions du tableau clinique. Compte tenu du très grand polymorphisme symptomatique des troubles limites et de l'impulsivité des patients, la prise en charge véritable, multimodale et appuyée sur un solide cadre de soins sera souvent tardive, longtemps après l'apparition des premiers symptômes qui n'auront été soignés que ponctuellement au cours d'un certain nomadisme médical. Plusieurs guides de bonne pratique précisent les principes essentiels du traitement [9].

ABORD PHARMACOLOGIQUE

Le premier point à souligner est la difficulté à obtenir de ces patients une observance correcte des traitements médicamenteux : de même qu'ils se montrent très « appétents » vis-à-vis des substances en général et des drogues licites ou illicites en particulier, leur instabilité les pousse pendant longtemps à expérimenter puis stopper aussi vite de très nombreux produits. C'est la raison pour laquelle on ne pourra

véritablement prescrire un traitement utile que lorsque l'alliance thérapeutique sera établie et qu'une information ajustée, délivrée dans un climat compréhensif et confiant, aura pu être donnée au patient sur les effets attendus et leur cinétique d'apparition, le rationnel qui sous-tend le choix du médicament, les effets secondaires possibles et la façon de les gérer. Trois types de molécules peuvent apporter des améliorations parfois spectaculaires, rarement durables mais dont l'observance combinée ou séquentielle est toujours partiellement efficiente : il s'agit des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, des neuroleptiques et plus particulièrement les nouveaux antipsychotiques dits de deuxième génération et enfin des thymorégulateurs. Précisons qu'aucun médicament ne dispose spécifiquement à l'heure actuelle d'une autorisation de mise sur le marché pour ces troubles. La première cible thérapeutique est constituée par l'ensemble des symptômes dits de dérégulation affective tels que les sentiments de colère, de tension, de rage, ou bien la tendance à l'hyperréactivité et à la sensitivité, ou encore l'irritabilité et bien sûr la labilité de l'humeur et la dysphorie. C'est l'indication privilégiée des ISRS (sertraline, paroxetine, fluoxetine) et INRS (venlafaxine). Les antipsychotiques (risperidone, olanzapine) mais aussi dans certains cas les neuroleptiques de première génération trouvent leurs meilleures indications dans les désordres comportementaux en particulier les crises de colère et surtout l'impulsivité et la tendance au passage à l'acte. Ce sont ces médications qui permettront le mieux de stabiliser la prise en charge, d'éviter les hospitalisations intempestives et de prévenir les risques d'auto ou d'hétéro-agression, et finalement de rendre possible le travail psychothérapique. Ils ont aussi des effets thérapeutiques très utiles sur les symptômes cognitifs et psychotiques que ceux-ci soient transitoires ou parfois plus installés tels que idées de dépersonnalisation, de déréalisation, de centralité ou de référence. Ils permettent donc de donner au patient un meilleur ajustement relationnel et une meilleure adaptation sociale. Enfin les thymorégulateurs (lithium, carbamazepine, valproates) ont des effets stabilisateurs et préventifs qui permettent d'atténuer les fluctuations plus ou moins rapides de l'humeur mais aussi d'après plusieurs études de mieux contrôler l'impulsivité.

PRISE EN CHARGE PSYCHOTHÉRAPIQUE

C'est le véritable traitement de fond de ces troubles et l'on doit considérer que la prise en charge des patients reste purement ponctuelle et symptomatique tant que le travail psychothérapique n'aura pas pu se mettre en place. Comme toujours, l'indication tiendra compte des attentes du patient, de l'intensité et de la sévérité de ses symptômes, de sa capacité à accepter et à s'adapter à certaines procédures techniques, de son désir de changement et de son potentiel intellectuel, émotionnel et culturel, et plus globalement de l'offre de soins psychothérapiques disponibles. Il faudra dans la mesure du possible passer très vite de la thérapie de soutien indispensable au début et réalisée par le médecin prescripteur, à la proposition d'y adjoindre une psychothérapie plus systématisée associée dans le cadre d'un travail

de co-thérapie (thérapie bi ou multifocale) permettant de mieux canaliser et traiter les aléas cliniques et les situations d'urgence ou de décompensation, sans interférer voire invalider le travail de fond du niveau psychothérapique proprement dit. Soulignons ici tout l'intérêt de ce partage des rôles qui permet d'anticiper et de mieux contrôler les débordements agressifs sans compromettre l'alliance thérapeutique [10]. Cette organisation relativement complexe des soins ne peut évidemment se concevoir qu'avec un malade suffisamment coopérant et dûment informé du rôle de chacun dans le dispositif et acceptant le principe comme dans un véritable contrat de soins. Il peut s'agir d'une thérapie individuelle ou de groupe, mais le plus souvent le malade gagnera à être orienté préférentiellement vers une psychothérapie individuelle de type analytique ou une thérapie cognitive. Ailleurs ce pourra être une thérapie à médiation corporelle ou artistique, une relaxation, un groupe de parole éventuellement complété par un groupe de soutien aux parents et proches pour lesquels ce type de patient constitue un véritable fardeau psychologique. C'est au prix de ce travail thérapeutique multifocal que certains auteurs considèrent qu'après une prise en charge longue et parfois périlleuse il sera possible d'obtenir des améliorations très significatives.

CONCLUSION

Ces malades sont le plus souvent difficiles à soigner mais attachants, souvent intelligents et instruits, la plupart du temps conscients de leur handicap et de leurs potentialités. Beaucoup réussiront à se sortir des plus graves complications dépressives, auto-agressives ou addictives, et pourront, après une tranche de vie chaotique et mouvementée, trouver un fonctionnement plus satisfaisant et socialement acceptable.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Delay J., Pichot P. — Abrégé de psychologie à l'usage de l'étudiant. Masson : Paris, 1962.

[2] Widlocher D. — Les états-limites : discussion nosologique ou réflexion psychopathologique. *Perspectives psychiatriques*, 1979, *70*, 7-11.

[3] Green A. — La folie privée : psychanalyse des cas limites. Gallimard : 1990 (Coll. Folios essais).

[4] Gunderson JG. — Borderline personality disorder: a clinical guide. *American Psychiatric Press*, Washington DC, 2001.

[5] American Psychiatric Association — Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

[6] Organisation Mondiale de la Santé — Dixième Révision de la Classification Internationale des Maladies- CIM-10. Critères diagnostiques. Masson, Paris 1993.

[7] Zanarini M.C., Frankenbourg F.R., Hennen J., Silk K.R. — The longitudinal course of borderline psychopathology: 6 years prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry*, *160*, 2003, 274-283.

[8] Stone M. — Borderline and histrionic personalities. In : Maj M., Akiskal H., Mezzich J., Okasha A., Personality disorders. J. Wiley Ed., 2005, pp. 201-276.

[9] American Psychiatric Association, Work Group on Borderline Personality Disorder. — Practice guidelines for the treatment of patients with borderline personality disorder. In : Psychiatric disorders, compendium 2004. Washington DC : American Psychiatric Association, 2001, 754-833.

[10] Allilaire J.F. — Les états limites. *Encyclopédie Médico-chirurgicale de Psychiatrie*, n° 37395 — A10, 2. Paris : Elsevier, 1985.

DISCUSSION

M. Henri LÔO

Les critères cliniques multiples de l'état limite ne peuvent-ils pas être hiérarchisés, certains semblant plus spécifiques ? Je proposerais le trépied symptomatique suivant : sentiment de vide intérieur, angoisse d'abandon, impulsivité. L'appartenance nosographique est discutée, l'état limite évoquant tour à tour, l'hystérie, la psychopathie, la schizophrénie, le trouble bipolaire. Les suivis au long cours, lorsque l'état limite ne meurt pas de suicide, permettent-ils de répondre à cette interrogation nosographique ?

Comme vous le verrez dans mon résumé, les critères principaux sont effectivement la présence envahissante des sentiments de vide et d'ennui, l'instabilité de l'identité et des relations affectives, et l'impulsivité pathologique. Mais il faut pour les retrouver, savoir ne pas se laisser tromper par la présence de nombreux symptômes dépressifs, comportementaux, addictifs ou autres, qui rendent difficile l'identification de ce trépied symptomatique.

M. Roger NORDMANN

Dans votre remarquable exposé ayant trait à un domaine trop souvent négligé, vous avez cité les addictions en tant que facteur de comorbidité. Pouvez-vous nous indiquer si ces addictions concernent aussi bien l'alcool que le cannabis ou d'autres drogues ? Dispose-t-on de données permettant de préciser si des signes de personnalité émotionnellement labile précèdent la consommation de substances psycho-actives addictives (lesquelles représenteraient un facteur aggravant mais non initiateur des troubles) ? Enfin, le traitement de telles addictions ne constitue-t-il pas une priorité pour ces personnalités « border line » ?

Les comportements addictifs concernent tout aussi bien l'alcool, le cannabis, la cocaïne et les amphétamines, que l'usage abusif de divers psychotropes, aboutissant à des tableaux poly-toxicomaniaques d'un grand polymorphisme. On ne dispose pas à ma connaissance de données précises sur le rôle de la labilité émotionnelle dans la mise en place des conduites toxicomaniaques mais il est clair que leur association avec l'instabilité et l'impulsivité pathologiques constitue un facteur de risque majeur d'évolution addictive. La prévention et la prise en charge de ces addictions est bien entendu un volet essentiel et même prioritaire du traitement de ces patients border-line.

M. Jacques BATTIN

Après Marylin Monroë, on ne peut s'empêcher de penser à Van Gogh, Nicolas de Staël, Rothko, grands artistes qui se sont suicidés. Les artistes sont-ils plus exposés à ces risques que le commun des mortels ?

Je ne pense pas que l'on puisse faire de généralisation concernant le suicide à tous les artistes, d'autant que ceux que vous citez relèvent de diagnostics probablement très différents de celui de Marylin Monroe. Par contre, il est probable que la dimension tragique du destin de certains artistes décédés par suicide apporte un éclairage intéressant sur leur œuvre.

M. Paul VERT

L'expérience des centres de dépistage du risque de handicap chez l'enfant laisse les médecins souvent démunis en cas de parents (surtout de mères) atteints de tels troubles. Quels effets a la parentalité sur l'évolution de ces mères ? Quel est le risque de reproduction chez l'enfant d'un vécu pathogène de mères atteintes de troubles « border-line » ?

Je ne connais pas d'étude systématisée sur ce point mais il est clair que l'instabilité et l'impulsivité de ces patientes ne peuvent qu'avoir un retentissement direct sur leur capacité à établir une relation affective sécurisante et une relation éducative solide et durable avec leur enfant. Cela entraîne nécessairement un vécu d'insécurité et de risque permanent de rupture et de séparation entre la mère et l'enfant dont on connaît les effets délétères sur le développement et la personnalité à cet âge de la vie.

M. Gilles CRÉPIN

Quelles sont les relations entre ces émotionnels labiles et la pathologie gravido-puerpérale ?

Je ne connais pas de travaux sur ce point précis, mais pour ce qui concerne Marylin Monroe, on sait qu'elle a toujours été très ambivalente dans son désir d'enfant et qu'elle a eu pas moins d'une dizaine d'IVG. Quoiqu'il en soit, on peut penser que cette période soit hautement critique et amplifie la vulnérabilité de ces patientes, justifiant une double prise en charge.

M. François DUBOIS

Y a-t-il un facteur génétique ou héréditaire ?

Même si l'on considère que les facteurs développementaux jouent un rôle majeur, les facteurs génétiques sont souvent présents et les travaux s'orientent plutôt vers la recherche de facteurs génétiques d'impulsivité.

M. Claude DREUX

Dans l'échelle des âges quel est celui le plus fréquent pour ce syndrome ? Parmi les suicidés quel est le pourcentage de ceux ayant ce syndrome ?

Cette pathologie apparaît le plus souvent à l'adolescence mais apparaît dans ses manifestations les plus bruyantes plus tard à l'âge de la maturité, faisant poser le problème d'un diagnostic différentiel de schizophrénie lorsqu'il s'agit d'un jeune adulte ou celui d'un trouble de l'humeur de type bipolaire quelque années plus tard vers la trentaine. Pour la deuxième partie de la question, il m'est difficile de donner une réponse précise mais ce que l'on sait c'est que la prévalence du suicide est forte et que les patients qui ne disparaissent pas par suicide ou complication toxicomaniaque évoluent vers une relative « normalisation » sous la forme de personnalités pathologiques et originales.

M. Jacques-Louis BINET

Dans la discussion on a beaucoup parlé « d'artistes border-line ». Je ne suis pas sûr que ces artistes qui se sont tués étaient malades et j'aurais souhaité que vous nous disiez, dans votre expérience personnelle, si vous aviez constaté beaucoup « d'artistes border-line » ?

Il m'est arrivé de donner des soins à des patients border-line qui adoptaient un mode de vie « d'artiste » ou se voulaient tels, mais le plus souvent de façon plus marginale que disciplinée comme l'exige en fait le travail de l'artiste. Ce que je peux dire c'est que leur créativité et leur productivité artistique était en général plutôt limitée que stimulée par leurs troubles, sachant qu'il faut faire des distinctions très importantes suivant qu'il s'agit de comédiens comme dans le cas de Marylin Monroe, ou de peintres comme les peintres cités par M. Battin, tels Van Gogh, de Staël ou Rothko qui souffraient à ma connaissance de troubles psychiatriques autres qui n'ont que peu à voir avec la pathologie border-line.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1361-1368, séance du 16 octobre 2012

COMMUNICATION

Le progrès médical à la lumière de l'amélioration de la sécurité de l'angioplastie coronaire

Mots-clés : Angioplastie coronaire par ballonnet. Recherche biomédicale

Medical progress exemplified by improvements in the safety coronary angioplasty

Key-words (Index medicus) : Angioplasty, balloon, coronary. Biomedical research

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

Jean-Philippe METZGER *

RÉSUMÉ

La forte diminution des complications de la procédure d'angioplastie coronaire constitue un modèle permettant d'individualiser une typologie du progrès médical contemporain. Le progrès par rupture est dû à l'initiative individuelle. Le progrès incrémentiel est le produit d'améliorations ponctuelles et anonymes. Les deux formes de progrès sont complémentaires. Elles avaient été déjà décrites par Claude Bernard en 1864.

SUMMARY

The significant decrease in complications associated with coronary angioplasty is a model of medical progress. Breakthroughs are achieved through individual initiatives, whereas incremental progress results from occasional, anonymous improvements. The two types of improvement are complementary, as pointed out by Claude Bernard as early as 1864.

INTRODUCTION

À la suite d'Andréas Gruentzig [1], en vingt-cinq ans, une discipline médicale nouvelle, la cardiologie interventionnelle, est née *ex nihilo*, s'est développée et a

* Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47/83 Bd de l'Hôpital — 75013 Paris ; e-mail : jean-philippe.metzger@psl.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Jean-Philippe Metzger, même adresse
Article reçu le 15 mai 2012, accepté le 1er octobre 2012

démontré sa capacité à fournir une prestation sûre et efficace dans un domaine de Santé Publique essentiel, celui de la pathologie coronaire. Désormais, le concept de revascularisation myocardique repose sur deux techniques complémentaires : le pontage coronaire disponible depuis 1967 et l'angioplastie percutanée. À cette fin, de nombreux obstacles ont dû être surmontés, le principal étant l'occlusion coronaire aiguë en cours de procédure, génératrice d'infarctus du myocarde expérimental. La multiplicité de ces obstacles, leur caractère imprévisible au sein d'une entité thérapeutique entièrement nouvelle, autorisent la description d'une typologie du progrès médical contemporain.

VAINCRE L'OCCLUSION CORONAIRE AIGUË

L'inflation d'un ballonnet endocoronaire destinée à réduire la masse de la plaque d'athérome obstructif réalise un modèle expérimental susceptible de provoquer une occlusion coronaire aiguë. L'arrêt du débit dans un tronc coronaire entraîne une douleur angineuse prolongée, un sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, avec troubles du rythme ventriculaire et un collapsus si le territoire myocardique concerné est important. Ces complications engagent le pronostic vital. Elles expliquent la nécessité de disposer au début de la technique d'angioplastie d'un stand-by chirurgical permettant un pontage en urgence. Le tableau 1 objective la gravité de cet accident occlusif. Réalisé environ une fois sur deux, le pontage en urgence n'évite l'infarctus que dans moins de 50 % des cas. La mortalité périopératoire y est élevée, atteignant environ 5 %.

Tableau 1. — Morbi-mortalité de l'occlusion coronaire aiguë en cours de procédure d'angioplastie coronaire

Centres	Date	N	Occlusion	Décès	Infarctus	Pontage
EMORY	1982-86	4772	4,4 %	2,9 %	46 %	55 %
NHLBI	1985-86	1801	6,8 %	4,9 %	40 %	40 %
THORAL CENTER	1986-88	1423	7,3 %	6 %	36 %	31 %
SAN FRANCISCO HEART CENTER	1990-91	553	4,9 %	0 %	33 %	41 %

Éviter l'occlusion coronaire aiguë en cours d'angioplastie exige de comprendre son mécanisme. Celui-ci associe la dissection coronaire avec « flap intimal » et la thrombose aiguë.

La dissection est favorisée par le recours à de fortes pressions d'inflation sur une sténose longue et éventuellement calcifiée. La lésion de bifurcation, l'occlusion

coronaire chronique exposent particulièrement au phénomène. Une classification radiologique a été proposée au début des années quatre-vingt individualisant en particulier dissection spiroïde et dissection avec occlusion complète. Le traitement de cette dissection a d'abord fait appel au ballon de perfusion autorisant une inflation endocoronaire prolongée, dans le but de recoller les trois tuniques de l'artère. Cette technique a été rapidement supplantée par l'usage du stent. Car le déploiement de l'endoprothèse sur la fracture intimale est capable de restituer dans les meilleurs délais le flux coronaire. Mais l'endoprothèse permet en outre, par le « direct stenting », où la sténose est franchie par un stent fixé sur le ballon en déflation, d'assurer la prévention de la dissection pariétale.

La thrombose est le second phénomène responsable d'occlusion coronaire aiguë. Un thrombus endocoronaire refermant l'artère de façon itérative ou permanente est une éventualité banale en salle de cathétérisme au début des années quatre-vingt. La formation de ce thrombus est favorisée par le contexte général de syndrome coronaire aigu, où le phénomène thrombotique préexiste au geste interventionnel, par la présence d'un diabète ou d'une intoxication tabagique ou lorsque la fibrinémie est supérieure à 5 g/l. Un résultat incomplet sur la lésion à traiter, une hypotension, peuvent également être en cause. L'amélioration de l'environnement pharmacologique a permis de limiter considérablement la thrombose coronaire en cours de procédure. Les progrès s'égrènent sur plus de vingt ans : en 1986, héparine non fractionnée à fortes doses ; en 1987, prescription d'aspirine préalablement au geste ; en 1989, héparine de bas poids moléculaire ; en 2001, anti-agrégants plaquettaires de nouvelle génération avec les anti GP2B3a et le Clopidogrel. L'étude Cure prouve sur plus de 2 600 patients l'efficacité de celui-ci [2]. L'intérêt des doses élevées de Clopidogrel est démontré chez les patients résistants au traitement [3]. L'année 2009 voit l'apparition du Prasugrel. Parallèlement, l'agression endothéliale mécanique tend à se réduire avec l'usage de ballons de bas profil, de guides hydrophiles plus souples et avec l'apparition du système « monorail » en 1992. Ce système permet en cas d'occlusion aiguë de maintenir la portion distale du guide en aval de la lésion ce qui permet son traitement sans recourir à un guide d'extension. Mais c'est l'endoprothèse coronaire, le stent, qui va assurer le progrès le plus décisif. Aussi y a-t-il véritablement en Cardiologie interventionnelle coronaire, une ère avant et une ère après le stent.

LA RÉVOLUTION DU STENT

L'introduction de l'endoprothèse, ou stent, par Jacques Puel et Ulrich Sigwart en 1987 [4] a le mérite de transformer l'angioplastie coronaire en une technique « prédictible ». Le stent prévient la dissection par le « direct stenting », possible dans un cas sur deux. Il la corrige si elle survient. Ultérieurement il réduit de 50 % le taux de resténose, dont le chiffre est inférieur à 5 % avec les stents à libération de drogues anti-mitotiques. L'emploi du stent sera limité initialement par le risque de thrombose sub-aiguë dans les heures suivant son implantation. Lutter contre cette

complication fait d'abord appel à l'augmentation des doses d'Héparine et d'anti-vitamines K, d'où des complications hémorragiques graves au site de ponction artérielle fémorale. Mais c'est à Paul Barragan, proposant l'administration d'une dose anti-agrégante simultanée d'Aspirine et de Ticlopidine que l'on doit la disparition de la thrombose sub-aiguë [5]. Publiée en 1996 dans le *New England Journal of Medicine*, l'étude de Schömig et collaborateurs [6] confirme la validité de l'intuition. Elle confère le sceau de la preuve randomisée aux données prometteuses des registres publiés antérieurement par les équipes françaises. Dès lors le recours au stent endocoronaire va se généraliser. Progressivement on osera l'utiliser dans le contexte spontanément thrombotique de la phase aiguë de l'infarctus comme le prouvent les études Admiral [7] et Cadillac [8]. Celle-ci montre qu'assurer un résultat optimal en terme des surface et donc de débit par un déploiement complet du stent est le facteur décisif protégeant de la thrombose *in situ*. Ainsi le stent endocoronaire largement diffusé après 1992 permet-il de séparer deux périodes dans le développement de la revascularisation myocardique percutanée avec réduction de moitié des évènements coronaires majeurs en cours de procédure interventionnelle et disparition du pontage en urgence.

L'HYPOTENSION EN COURS D'ANGIOPLASTIE CORONAIRE

Éventualité relativement fréquente durant la procédure, l'hypotension, détectée par le monitoring continu de la pression sanglante, doit être immédiatement rapportée à sa cause et traitée car elle un est un facteur d'occlusion coronaire aiguë. Outre l'hématome au point de ponction artériel fémoral, elle doit faire discuter quatre éventualités : l'occlusion aiguë et le « no reflow », arrêt du flux coronaire sans lésion décelable à l'angiographie, affirmés par l'injection intra coronaire, la perforation coronaire avec tamponnade par l'échographie d'urgence, le syndrome vagal devant la nausée et la bradycardie, le choc allergique enfin. Celui-ci se manifeste par une urticaire, un érythème, le collapsus sans bradycardie. Evité par le traitement prophylactique il relève de l'Adrénaline intra veineuse et sous cutanée associée aux corticoïdes intra veineux. Le rôle d'un personnel infirmier entraîné à la détection et au traitement de ces complications contribue de façon éminente à la sécurité de la procédure.

Enfin, la contre-pulsion par ballonnet intra-aortique ou l'assistance circulatoire peuvent permettre une évolution favorable si l'hypotension est due à une insuffisance ventriculaire aiguë.

LES COMPLICATIONS DE LA VOIE D'ABORD ARTÉRIELLE

La ponction artérielle fémorale a été le seul accès possible au réseau coronaire jusqu'en 1999. Elle expose à des complications potentiellement létales par hématome rétro péritonéal dans le contexte des traitements anti-coagulants et anti-

agrégants actuels. Moins exceptionnelle la correction chirurgicale d'un faux anévrysme peut s'avérer nécessaire. C'est dire l'intérêt d'une alternative dans l'abord artériel. Introduite par Keimeneij en 1997 [9], la voie radiale est utilisée aujourd'hui dans 80 % des cas. A l'ère des traitements anti-agrégants puissants, cet abord artériel raréfie à l'extrême les complications hémorragiques et le faux anévrysme. L'ischémie de la main initialement redoutée est exceptionnelle du fait de la suppléance de l'artère cubitale. La voie radiale est aujourd'hui utilisée systématiquement de première intention sauf chez les femmes de petite taille où le vaso spasme est fréquent et lorsqu'une procédure antérieure a entraîné la disparition du pouls. Elle permet l'accès artériel dans le contexte d'un traitement anti-coagulant au long cours [10]. Elle est en partie responsable de la diminution des hémorragies chez les patients traités pour syndrome coronaire aigu [11].

LES COMPLICATIONS DE L'ANGIOPLASTIE SELON LES DONNÉES DU REGISTRE CARDIO-ARSIF 2001-2010

La meilleure gestion prophylactique et thérapeutique des complications de l'angioplastie coronaire permet d'observer aujourd'hui des chiffres de mortalité en forte diminution. En 2010 dans le Registre de l'Ile-de-France (ARSIF) consacré à la Cardiologie interventionnelle, sur une cohorte de 24 300 angioplasties coronaires les résultats en terme de mortalité sont les suivants. Dans la population à faible risque : 0,6 %, dans le syndrome coronaire aigu avec sus-décalage de ST ou sans sus-décalage de ST à Troponine positive : 2,4 %. Le choc cardiogénique avec un chiffre de 49 % constitue une entité à part. Ces chiffres témoignent du bon contrôle actuel des complications en cours de procédure. Les progrès nécessaires concernent le bon choix entre stents nus et stents à élution, ainsi que la généralisation de l'abord radial dans les derniers sites encore réticents à cette pratique.

UNE TYPOLOGIE DU PROGRÈS MÉDICAL

La remarquable maîtrise des complications de l'angioplastie coronaire constitue, parmi d'autres, un archétype du progrès médical contemporain. La technique constitue une entité bien définie. Son risque initial était élevé, attesté par la forte incidence de décès et d'infarctus obligeant à la réalisation de pontages en urgence dans un contexte de risque opératoire accru malgré le recours à la contre-pulsion.

La multiplicité des mesures adoptées pour améliorer le succès et la sécurité de la prestation peut autoriser une réflexion sur une typologie du progrès médical. À la lumière des améliorations successives des vingt-cinq dernières années il nous semble possible de distinguer deux grandes formes de progrès, le progrès par rupture et le progrès incrémentiel.

L'introduction du stent, le recours aux anti-agrégants ou l'approche artérielle par la voie radiale constituent un saut radical de la stratégie thérapeutique réalisant une véritable rupture. Cette nouveauté relève de l'initiative individuelle d'un clinicien identifiable, tel que A. Gruentzig, J. Puel, P. Barragan, F. Keimeneij. Il aura fallu convaincre la communauté des cardiologues interventionnels, initialement sceptique voire hostile.

La seconde forme du progrès se démarque nettement de la première. Le progrès incrémentiel ne saurait être rapporté à un individu isolé. Il respecte l'anonymat de ses acteurs et se définit par une multitude d'initiatives, dont la somme a un impact cumulatif positif sur le résultat. Recours aux héparines de bas poids moléculaires, identification immédiate des causes d'un collapsus par une équipe entraînée, amélioration du matériel avec cathéter « soft tip », introduction des guides hydrophiles, abandon du système coaxial au profit du type monorail, amélioration des caractéristiques mécaniques des stents.

Les deux types de progrès sont complémentaires. Leur impact respectif sur les résultats de la technique interventionnelle est difficile à évaluer.

Il est remarquable d'observer que Claude Bernard en 1864 dans son ouvrage *Principes de la médecine expérimentale* avait pressenti la dualité des formes revêtues par le progrès en médecine. Il écrit en effet : « dans les sciences expérimentales, le respect mal entendu de l'autorité personnelle serait de la superstition et serait un véritable obstacle au progrès de la science. En effet les grands hommes sont précisément ceux qui ont apporté des idées nouvelles et détruit des erreurs. ». C'est le progrès par rupture. Et plus loin : « dans l'investigation scientifique, les moindres procédés sont de la plus haute importance. Le choix heureux d'un animal, un instrument construit d'une certaine façon, l'emploi d'un réactif ou bien d'un autre suffit souvent par résoudre les questions générales les plus élevées ». C'est là le progrès incrémentiel.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Gruentiz A. — Results from coronary angioplasty and implications for the future. *Am. J. Cardiol.*, 1982, *103*, 779-783.

[2] The cure investigators — Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events : effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, *395*, 494-497.

[3] Angiolilli D., Costa M., Shoemaker S *et al* — Functionnal effects of high Clopidogrel maintenance dosing in patients with inadequate platelet inhibition on standard dose treatment. *Am. J. Cardiol.,* 2008, *101*, 440-445.

[4] Sigwart U., Puel J., Mirkowitch V., *et al* — Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N. Engl. J. Med.*, 1987, *316*, 701-703.

[5] Barragan P., Pietri P., Villain P., *et al* — Antiplatelet therapy during coronary endoprothesis placement. *Arch. Mal. Cœur Vaiss.*, 1996, *89*, 1515-1520.

[6] Schömig A., Neumann FJ., Kastrati A., et *al*. — A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.,* 1996, *334,* 1084-1089.

[7] Montalescot G., Barragan P., Wittenberg O. — Abciximab before direct stenting in myocardial infarction. *N Engl. J. Med.,* 2001, *344*, 1895.

[8] Stones G.W., Grines C.L., Cox D.A., *et al.* — Comparison of angioplasty with stenting in acute myocardial infarction. *N Engl. J. Med.,* 2002*, 346,* 957-966.

[9] Kiemeneij F. — A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial, and femoral approach : the Access study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, *29*, 1269-1272.

[10] Helft G., Dambrin G., Zaman A. *et al* — Percutaneous coronary intervention in anticoagulated patients via radial artery access. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2009, *73*, 44-47.

[11] Fox K., Carruthers, Steg G. *et al* — Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur. Heart. J.* 2010, *31*, 667-675.

DISCUSSION

M. André VACHERON

Quel est le ratio actuel des revascularisations par pourcentage et par angioplastie coronaire ? Quels progrès peut-on attendre actuellement dans l'angioplastie coronaire notamment avec les stents biodégradables ?

Ce ratio dépend de la pratique des différents pays concernés. Il est en moyenne actuellement de 60 contre 40 % en faveur de la technique percutanée. Les stents biodégradables sont en cours d'évaluation. Ils doivent démontrer leur équivalence en termes de résultats pour qu'apparaisse leur principal avantage, la récupération des propriétés vasomotrices du vaisseau.

M. Pierre GODEAU

Dans le cadre du progrès incrémentiel que vous avez isolé peut-on inclure le problème de la courbe d'apprentissage qui concerne la formation individuelle du cardiologue interventionniste et l'effet contre qui concerne l'efficacité d'une équipe ?

La courbe d'apprentissage du cardiologue interventionnel fait effectivement partie de ces progrès incrémentiels qui contribuent à assurer le succès et la sécurité de la prestation.

M. Yves LOGEAIS

Vous avez bien montré les progrès successifs qui ont chacun, apporté la sécurité dont bénéficie aujourd'hui, l'angioplastie coronaire. Je vous félicite d'avoir cité la place encore

importante que conserve le pontage chirurgical des coronaires (40 % versus 60 %). J'insisterai, pour ma part, sur l'intérêt du pontage artériel, sa durabilité, son efficacité dans les situations coronaires les plus défavorables, qui en font le traitement de choix des lésions multi-tronculaires et des terrains défavorisés (diabétiques).

Le pontage garde une place éminente dans la réalisation de la revascularisation myocardique. Sa pérennité est assurée par le recours à un montage exclusivement artériel. Il est spécifiquement indiqué chez le pluritronculaire en particulier chez le diabétique.

M. Yves GROSGOGEAT

Le stent peut-il être responsable d'un spasme artériel ?

Le stent est peu spasmogène et l'injection de vasodilatateur intra-coronaire protège de cette complication potentielle.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1369-1379, séance du 30 octobre 2012

COMMUNICATION

Futures pistes thérapeutiques médicamenteuses pour la maladie de Parkinson

Mots-clés : Maladie de Parkinson. Dopamine. Inflammation. Chutes accidentelles

Future drug targets for Parkinson's disease

Key-words (Index medicus): Parkinson disease. Dopamine. Inflammation. Accidental falls

Monsieur Étienne Hirsch déclare que les recherches présentées ont été financées par le CNRS, l'INSERM, l'UPMC, l'ICM. Le travail a aussi bénéficié du soutien de la MJ Fox Foundation for Parkinson's disease à New York, de l'Association France Parkinson, de la fédération pour la recherche sur le cerveau, de l'ANR, d'IRIS, laboratoires Pierre Fabre, Laboratoires Fournier-Solvay.

Étienne C. HIRSCH *

RÉSUMÉ

La maladie de Parkinson est caractérisée par la triade motrice classique (akinésie, rigidité et tremblements) secondaire à la mort des neurones dopaminergiques de la substance noire. Elle s'intègre aujourd'hui, au sein des synucléinopathies, parmi le groupe plus vaste des maladies à corps de Lewy. Ces symptômes moteurs sont bien corrigés par une restauration de la neurotransmission dopaminergique, associée ou non à la stimulation cérébrale profonde. Les difficultés majeures actuelles de prise en charge des malades parkinsoniens concernent principalement l'évolution temporo-spatiale des lésions. Dans cet article de revue, nous analyserons successivement les mécanismes à l'origine de la progression de la pathologie afin d'identifier des cibles thérapeutiques de neuroprotection et les mécanismes d'atteinte des systèmes non-dopaminergiques à l'origine des symptômes qui résistent aux traitements symptomatiques actuels.

SUMMARY

Parkinson's disease is characterized by a triad of cardinal motor symptoms (bradykinesia, rigidity and tremor) resulting from the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra.

* INSERM UMR 975 — CNRS UMR 7225 — Université Pierre et Marie Curie Paris 06 — Institut du cerveau et de la moelle épinière — Hôpital de la Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital — 75651 Paris cedex 13. E-mail : etienne.hirsch@upmc.fr

Tirés-à-part : Docteur Étienne C. Hirsch, même adresse
Article reçu le 15 mai 2012 et accepté le 21 mai 2012

This synucleinopathy is classified in the larger group of Lewy body disorders. Currently, these symptoms are relatively well alleviated by drugs that restore dopaminergic neurotransmission, and/or by deep brain stimulation. It is not yet possible to halt the underlying degeneration, or to treat symptoms due to non-dopaminergic neuron damage. This review examines the mechanisms of neuronal degeneration in Parkinson's disease, new targets for neuroprotection, and the mechanisms causing symptoms resistant to current treatments.

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée, notamment, par une mort lente et progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire et la présence d'inclusions neuronales connues sous le nom de corps de Lewy et dont le constituant majeur est l'α-synucleïne. De fait, la maladie de Parkinson est désormais classifiée comme une synucléinopathies. Selon Braak et collaborateurs ces dépôts α-synucleïne envahissent progressivement le cerveau en suivant un patron d'évolution topographique ascendant débutant dans les parties basses du tronc cérébral ou envahir à un stade avancé de la maladie le cortex cérébral [1]. Ainsi, l'utilisation de l'immunohistochimie de l'α-synucléine permet d'identifier des lésions invisibles avec les techniques antérieures (bien que les corps de Lewy du noyau dorsal du X, du locus coeruleus et même de la région sous-thalamique aient été identifiés en même temps que ceux de la substantia nigra). Ces nouvelles techniques ont conduit à identifier différentes formes de maladies à corps de Lewy, ou, plus encore, des maladies à lésions de type Lewy (corps de Lewy, fibres de types Lewy et synapses marquées par les anticorps anti α-synucléine). Dans cet article de revue nous nous concentrerons sur la maladie de Parkinson caractérisée au plan clinique par des symptômes moteurs sous-tendus par les lésions de la voie nigrostriée puis nous élargirons notre champ de réflexion aux autres conséquences de la synucléinopathie, en excluant de prime abord les autres maladies à corps de Lewy (démence à corps de Lewy...) [2].

Au plan clinique, la diminution des concentrations cérébrales de dopamine est à l'origine de la triade classique des symptômes de la maladie (bradykinésie, rigidité et tremblements). Toutefois, tous les patients atteints de maladie de Parkinson ne présentent pas de tremblements de repos. Cette différence phénotypique pourrait résulter d'une perte de neurones dopaminergique plus sévère dans l'aire catécholaminergique A8 chez les trembleurs [3]. En début de maladie, ces symptômes sont relativement bien corrigés par les agonistes dopaminergiques ou la levodopa qui restaurent la neurotransmission dopaminergique. Toutefois, lorsque la maladie évolue, des effets secondaires apparaissent sous la forme de mouvements anormaux involontaires (dyskinésies). Lorsque les lésions sont d'origine purement dopaminergique, que le patient est jeune et qu'il ne souffre pas de troubles du comportement, les dyskinésies sont relativement bien corrigées par la stimulation cérébrale profonde du globus pallidus interne ou du noyau subthalamique. La prise en charge thérapeutique des malades parkinsoniens est donc relativement efficace chez les patients jeunes et en début de maladie. Actuellement, les problèmes de prise en charge des malades parkinsoniens sont donc principalement dus à l'évolutivité des

lésions dans le temps et dans l'espace. En effet, si les traitements symptomatiques sont efficaces en début de maladie il n'existe pas de traitement capable de stopper voire même de ralentir l'évolution de la maladie. De plus, avec l'évolution de la maladie des neurones non-dopaminergiques dégénèrent conduisant à des symptômes qui ne répondent pas aux traitements dopaminergiques. L'apparition de dépôts d'α-synucléïne dans diverses régions du système nerveux central et même périphérique est probablement aussi à l'origine de ces symptômes qui ne répondent pas aux traitements symptomatiques classique de la maladie. Dans cet article de revue nous analyserons successivement les mécanismes à l'origine de la progression de la pathologie afin d'identifier des cibles pour la neuroprotection et les mécanismes à l'origine des symptômes qui résistent aux traitements symptomatiques actuels.

Mécanisme de la mort neuronale dans la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est caractérisée par une disparition des neurones dopaminergiques centraux, qui est variable dans l'espace, certains groupes de cellules nerveuses étant plus touchés que d'autres, et aussi dans le temps, la mort cellulaire étant néanmoins continue au cours de la maladie [4]. Cette dégénérescence fait intervenir des phénomènes intrinsèques aux neurones et des interactions avec d'autres cellules que l'on appelle respectivement des mécanismes autonomes et des mécanismes non autonomes.

Mécanismes autonomes de la mort neuronale

Les mécanismes à l'origine de la mort des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson ne sont pas connus mais font intervenir des mécanismes intracellulaires complémentaires et non exclusifs les uns des autres (pour revue voir [5]). En particulier, la mort neuronale est associée à un stress oxydant particulièrement important comme en témoigne la peroxydation lipidique, la carbonylation des protéines et l'hydroxylation des acides nucléiques mises en évidence dans la substance noire des malades post-mortem. À cet égard, il faut noter que les neurones dopaminergiques contenant de la neuromélanine dont la synthèse est associée à la production de radicaux libres sont particulièrement sensibles à la neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson [4]. L'origine de ce stress oxydant n'est pas entièrement élucidée mais implique très probablement une diminution de l'activité du complexe 1 dans la mitochondrie, et une augmentation des taux de fer cytoplasmique, les deux mécanismes étant probablement liés. De fait, nous avons récemment mis en évidence une altération des mécanismes de pénétration du fer impliquant le transporteur de métaux divalents (DMT1) dans un modèle animal de la maladie provoqué par l'injection d'inhibiteurs du complexe 1 et chez les malades parkinsoniens *post mortem* [6]. L'invalidation de DMT1 a protégé les neurones dopaminergiques dans ces modèles animaux suggérant que le fer et le stress oxydant sont bien impliqués dans la cascade des événements conduisant à la mort neuronale. Une des conséquences du stress oxydant est l'accumulation de protéines dans le cytoplasme

des neurones en voie de dégénérescence et en particulier dans la maladie de Parkinson d'α-synucléine qui est la protéine majoritaire des corps de Lewy. L'identification de corps de Lewy contenant de l'α-synucléine dans des neurones dopaminergiques embryonnaires greffés dans le striatum de malades parkinsoniens a même conduit à proposer un mécanisme de transfert de la protéine de cellule à cellule de type prion (pour revue voir [7]). Enfin, une diminution de l'activité du protéasome qui est chargé du catabolisme des protéines dans la cellule, en particulier de l'élimination des protéines altérées, a été mise en évidence dans la maladie de Parkinson. Cependant, ces altérations du fonctionnement neuronal sont complémentaires car une inhibition du complexe 1 de la chaine respiratoire mitochondriale augmente la mort neuronale provoquée par une inhibition de l'activité du protéasome et vice versa [8]. Enfin, les neurones dopaminergiques meurent par apoptose dans la maladie de Parkinson [9]. Cette hypothèse est renforcée par le fait que les neurones qui dégénèrent dans la maladie de Parkinson expriment préférentiellement la caspase-3 et la caspase 8 qui d'ailleurs sont activées dans certains neurones en voie de dégénérescence [10]. Toutefois, l'inhibition des caspases ne constituait pas une hypothèse thérapeutique viable car après blocage des caspases les neurones mouraient par nécrose au lieu de mourir par apoptose [11].

Mécanismes non-autonomes de la mort neuronale

Des interactions entre les neurones et des cellules non neuronales participent aussi à la dégénérescence neuronale dans la maladie de Parkinson. À l'appui de cette hypothèse, une réaction astrocytaire, une activation microgliale et une infiltration lymphocytaire ont été mises en évidence dans la substance noire des malades parkinsoniens (pour revue voir [12]). De plus, une augmentation de cytokines pro-inflammatoire a aussi été trouvée dans la substance noire, le striatum et même le liquide céphalorachidien des malades [13]. Ces données indiquent que l'immunité innée et l'immunité adaptatives sont aussi impliquées dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Toutefois, l'analyse du cerveau humain ne permet pas de déterminer si ces phénomènes sont une cause ou une conséquence de la mort neuronale. Cette question a été abordée grâce à l'utilisation de modèles expérimentaux de la maladie. Une activation microgliale a été observée chez des souris et des singes rendus parkinsoniens par injection de 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), inhibiteur du complexe 1 de la chaine respiratoire mitochondriale. De plus, l'inhibition de l'activation microgliale par des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II ou des agonistes du récepteur PPRA-gamma protége les neurones dopaminergiques, ce qui suggère que l'immunité adaptative contribue réellement à la mort neuronale [14, 15]. Des données expérimentales dans ce modèle murin de maladie de Parkinson montrent aussi une infiltration lymphocytaire, ce qui laisse supposer que l'immunité adaptative joue un rôle dans la mort neuronale [16]. Comme chez le malade parkinsonien, cette infiltration était spécifique des lymphocytes T (CD4 et CD8) puisqu'aucun lymphocyte B n'a été trouvé dans le parenchyme cérébral des animaux. L'ablation des lymphocytes CD4+ mais non des

lymphocytes CD8+ a protégé les neurones dopaminergiques de l'intoxication par le MPTP faisant évoquer un rôle actif des lymphocytes CD4+ dans la mort neuronale. Les mécanismes à l'origine de l'effet délétère des lymphocytes T CD4+ ont été identifiés et font intervenir le système Fas/Fas ligand. L'origine de l'infiltration lymphocytaire dans la maladie de Parkinson n'est pas encore entièrement élucidée mais pourrait faire intervenir l'α-synucléine modifiée par nitrosylation [17].

Quelles cibles thérapeutiques pour ralentir la neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson ? Quels moyens pour améliorer la neuroprotection ?

Les mécanismes de la mort neuronale dans la maladie de Parkinson font intervenir des mécanismes complexes, tant en termes de voies intra cellulaires, qu'en termes d'interactions cellulaires. Les pistes thérapeutiques sont donc multiples. Elles doivent inclure les anti-oxydants, les chélateurs du fer, les stimulants de l'activité mitochondriale... Toutefois, cette approche n'a pas encore été concrétisée par des résultats positifs lors d'essais cliniques dans la maladie de Parkinson [18]. Les raisons de cet échec sont probablement multiples. 1) Les études cliniques ont été réalisées sur des cohortes de patients dont les caractéristiques génétiques, épigénétiques et les facteurs environementaux étaient inconnues et donc très probablement hétérogènes, ce qui implique peut-être des mécanismes de mort neuronale différents. Pourrait-on tester un nouvel hypoglycémiant sur des cohortes de patients comportant à la fois des diabétiques de types 1 et 2 ? Dans l'avenir, il pourrait s'avérer utile de réaliser les études de neuroprotection sur des groupes de patients homogènes porteurs de mutations identifiées (comme celles des gènes de la *parkine* ou *LRRK2*). 2) Comme cela a été déjà discuté, les mécanismes de la mort neuronale, multiples, font intervenir des phénomènes simultanés. Il conviendrait donc probablement d'agir conjointement sur ces voies et pour cela utiliser des cocktails d'agents neuroprotecteurs. 3) La mort neuronale est lente et progressive dans la maladie de Parkinson et les signes cliniques n'apparaissent que lorsque 40 à 60 % des neurones dopaminergiques ont disparu. Il conviendrait donc de débuter les essais de neuroprotection plus précocement sur des cohortes de sujets à risque et d'augmenter la durée des études ce qui aurait pour conséquence une augmentation de leur coût pour l'industrie pharmaceutique. 4) Beaucoup d'agents pharmacologiques testés passent mal la barrière hémato encéphalique, ce qui conduit à l'augmentation des doses, l'apparition d'effets secondaires et donc l'arrêt des études. L'identification préalable des molécules candidates au meilleur ratio cerveau/sang (ou de certains patients susceptibles de mieux métaboliser certains médicaments) pourrait permettre d'obtenir un effet thérapeutique plus puissant et moins d'effets secondaires. 5) Enfin, l'analyse des mécanismes de la mort neuronale dans la maladie de Parkinson montre que certaines voies sont modulées de façon différentes dans des populations cellulaires différentes. C'est le cas par exemple du récepteur aux glucocorticoïdes, dont la stimulation a un effet anti-inflammatoire et neuroprotecteur dans les cellules microgliales mais non dans les neurones dopaminergiques dans les modèles expérimentaux de la maladie [19]. Un ciblage des médicaments vers un type particulier de

cellule cérébrale pourrait aussi permettre d'affiner la spécificité et de réduire les effets secondaires. En conclusions, des progrès considérables dans l'identification de cibles thérapeutiques potentielles pour ralentir l'évolution de la maladie de Parkinson ont été réalisés au cours des dernières années. Des essais cliniques sont désormais conçus pour tester les effets de composés potentiellement neuroprotecteurs dans cette maladie [20]. Si des moyens financiers suffisants étaient disponibles, les conditions sont aujourd'hui réunies pour prévoir l'identification de composés modulant l'évolution de la maladie de Parkinson.

Quelles pistes pour la correction des symptômes qui résistent aux traitements symptomatiques actuels avec une référence particulière pour les troubles de la marche ?

En attente des traitements ralentissant l'évolution de la maladie, qui n'est aujourd'hui reconnue que lorsqu'un nombre important de neurones ont déjà dégénéré, le problème majeur qui se pose dans la prise en charge des malades concerne les symptômes qui ne répondent pas aux traitements symptomatiques dopaminergiques utilisés en routine. La liste non-exhaustive de ces symptômes comprend : les troubles de l'humeur, de la cognition, de la parole (dysarthrie), du sommeil, les psychoses, les douleurs, l'anosmie, les troubles de l'équilibre et les chutes. Variables d'un patient à un autre, ils apparaissent souvent à des stades différents d'évolution de la maladie. Les troubles du sommeil, l'anosmie, les troubles de l'humeur sont souvent d'apparition très précoce contrairement aux chutes, aux troubles de l'équilibre et à la détérioration intellectuelle. Ces derniers sont extrêmement préoccupants : quel que soit l'âge de début de la maladie ou sa durée d'évolution, ils annoncent le décès du patient dans les années qui suivent [21]. Leur coût en termes d'économie de santé est aussi inquiétant car un malade en début de maladie (stade I et II de Hoehn et Yahr) représente environ 5 000 € annuels de frais médicaux alors que ce chiffre est triplé à un stade évolué de la maladie chez les patient qui chutent (stade IV de Hoehn et Yahr) [22, 23]. L'identification des dysfonctionnements neuronaux à l'origine de ces symptômes constitue donc une priorité pour identifier de nouvelles pistes thérapeutiques. Comme ces symptômes ne répondent pas aux traitements dopaminergiques, ils ont probablement pour origine des lésions de neurones non-dopaminergiques. En raison de l'importance humaine et économique que constituent les chutes dans la maladie de Parkinson nous nous sommes récemment concentrés sur cette thématique [24]. Dans un premier temps, nous avons montré en IRM fonctionnelle que la région du tronc cérébral contenant le noyau tegmento-pedunculo-pontin est activée lorsque l'on compare une tâche de marche imaginaire à vitesse normale et à vitesse rapide chez les sujets normaux. Ceci suggère que cette structure est impliquée dans la marche et l'équilibre pendant la marche. Ces données nous ont invités à analyser les neurones de cette structure chez les malades parkinsoniens. Confirmant des résultats antérieurs [25], nous avons montré que les neurones cholinergiques de cette structure sont lésés chez certains malades mais pas tous. Les corrélations anatomo-cliniques nous ont permis de montrer que la perte neuronale est significativement plus importante chez les patients présentant

des troubles de l'équilibre et des chutes que chez ceux qui n'en ont pas. Enfin, pour prouver l'implication directe de cette structure dans la symptomatologie nous avons réalisé une lésion préférentielle des neurones cholinergiques du noyau tegmento-pedunculo-pontin chez le singe et mis en évidence des troubles de la marche et des signes axiaux. Ces données suggèrent qu'une manipulation pharmacologique ou chirurgicale de cette structure pourrait être efficace pour corriger les troubles de la marche et de l'équilibre dans la maladie de Parkinson. De fait, des études préliminaires réalisées par Mazzone et collaborateurs avaient conclu à un effet positif de la stimulation à basse fréquence du noyau tegmento-pedunculo-pontin sur les troubles de la marche et de l'équilibre [26], mais des études récentes montrent que des études plus fines sont encore nécessaires [27].

CONCLUSION

Les données issues de notre travail montrent que la maladie de Parkinson est une pathologie beaucoup plus complexe qu'il ne l'était généralement admis il y a quelque dizaines d'années et que l'on ne peut plus considérer que la maladie de Parkinson est la simple résultante d'une destruction sélective de la voie dopaminergique nigrostriatale. D'autres systèmes de neurones sont aussi atteints, des cellules non neuronales sont aussi impliquées dans le processus neurodégénératif. Cette nouvelle conception de la maladie, qui prend en compte les interactions complexes entre les diverses variétés de cellules cérébrales, ouvre la voie vers l'identification de cibles thérapeutiques plus spécifiques et peut-être plus efficaces. De nombreuses avancées laissent espérer que les progrès réalisés dans la compréhension de la maladie se traduiront par des avancées thérapeutiques pour les malades.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Braak H., Bohl J.R., Müller C.M., Rüb U., De Vos R.A.I., Del Tredici K. — Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov. Disord.*, 2006, *21(12),* 2042-51.

[2] McKeith I., Dickson D., Lowe J., Emre M., O'Brien J., Feldman H. et *al.* — Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management: Third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 2005, *65,* 1863-72.

[3] Hirsch E.C., Mouatt A., Faucheux B., Bonnet A.M., Javoy Agid F., Graybiel A.M., Agid Y. — Dopamine, tremor and Parkinson's disease. *Lancet*, 1992, *340*, 125-126.

[4] Hirsch E.C., Graybiel A.M., Agid Y. — Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature*, 1988, *334,* 345348.

[5] Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C., Goetz C.G. *et al.* — Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat. Med.,* 2010, *16,* 653-61.

[6] Salazar J., Mena N., Hunot S. *et al.* — Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in parkinsonian syndromes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2008, *105*, 18578-18583.

[7] Steiner J.A, Angot E., Brundin P. — A deadly spread: cellular mechanisms of α-synuclein transfer. *Cell Death Differ*. 2011, *18*, 1425-1433.

[8] Höglinger G.U., Carrard G., Michel P.P. *et al.* — Dysfunction of mitochondrial complex I and the proteasome: interactions between two biochemical deficits in a cellular model of Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 2003, *86,* 1297-1307.

[9] Anglade P., Vyas S., Javoy Agid F. *et al.* — Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. *Histol. and Histopathol.*, 1997*, 12*, 25 31.

[10] Hartmann A., Hunot S., Michel P.P. *et al.* — Caspase-3: a vulnerability factor and final effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, *97,* 2875-2880.

[11] Hartmann A., Troadec J.-D., Hunot S. *et al.* — Caspase-8 is an effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease, but pathway inhibition results in neuronal necrosis. *J. Neurosci.*, 2001, *21,* 2247-2255.

[12] Hirsch E.C., Hunot S. — Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol*. 2009, *8,* 382-397.

[13] Nagatsu T., Mogi M., Ichinose H., Togari A. — Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease. J. *Neural. Transm. Suppl.,* 2000, *60*, 277-290.

[14] Teismann P., Tieu K., Choi D.K. *et al.* — Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2003, *100*, 5473-5478.

[15] Breidert T., Callebert J., Heneka M.T., Landreth G., Launay J.M., Hirsch E.C. — Protective action of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone in a mouse model of Parkinson's disease. *J. Neurochem.,* 2002*, 82*, 615-624.

[16] Brochard V., Combadiere B., Prigent A. *et al.* — Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *J. Clin. Invest.* 2009, *119,* 182-192.

[17] Reynolds A.D., Stone D.K., Mosley R.L., Gendelman H.E. — Nitrated {alpha}-synuclein-induced alterations in microglial immunity are regulated by CD4+ T cell subsets. *J. Immunol.,* 2009, *182*, 4137-4149.

[18] Schapira A.H. — Progress in neuroprotection in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol*. 2008, *15 Suppl*. 1, 5-13.

[19] Ros-Bernal F., Hunot S., Herrero M.T. *et al.* — Microglial glucocorticoid receptors play a pivotal role in regulating dopaminergic neurodegeneration in parkinsonism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, *108,* 6632-6637.

[20] Rascol O., Fitzer-Attas C.J., Hauser R. *et al.* — A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol.*, 2011, *10,* 415-423.

[21] Kempster P.A., O'Sullivan S.S., Holton J.L., Revesz T., Lees A.J. — Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*, 2010, *133*, 1755-1762.

[22] Hoehn M., Yahr M. — Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 1967, *17,* 427-442.

[23] Lopez I.C., Ruiz P.J., Del Pozo S.V., Bernardos V.S. — Motor complications in Parkinson's disease: ten year follow-up study. *Mov. Disord.*, 2010, *25*, 2735-2739.

[24] Karachi C., Grabli D., Bernard FA. *et al.* — Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in parkinsonian patients and monkeys. *J. Clin. Invest., 120*, 2745-54, 2010.

[25] Hirsch E., Graybiel A.M., Duyckaerts C., Javoy Agid F. — Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson's disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* 1987, *84*, 5976-5980.

[26] Mazzone P., Lozano A., Stanzione P. *et al.* — Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport.,* 2005, *16*, 1877-1881.

[27] Ferraye M.U., Debû B., Fraix V. *et al.* — Subthalamic nucleus versus pedunculopontine nucleus stimulation in Parkinson disease: synergy or antagonism? *J. Neural. Transm.,* 2011, *118*, 1469-1475.

DISCUSSION

M. Pierre RONDOT

Je regrette de ne pas avoir entendu dans votre exposé la mention de cas de dystonies sensibles publiés avant Segawa, avant Castaigne et Aicardi. Ce sont de vrais exemples de déprivation en dopamine.

Ces dystonies sont très intéressantes pour comprendre les symptômes qui dépendent purement des lésions dopaminergiques dans la maladie de Parkinson. Nous disposons désormais avec les traitements médicamenteux (dopa, agonistes dopaminergiques, etc.) et la stimulation cérébrale profonde de bons traitements pour corriger les symptômes dopaminergiques de la maladie de Parkinson. Les vrais enjeux sont désormais de ralentir l'évolution des lésions et de corriger les symptômes qui ont pour origine les lésions non-dopaminergiques.

M. Jean COSTENTIN

Les phénomènes inflammatoires et immuns qui suivent l'agression des neurones dopaminergiques sont-ils communs à toutes les neurotoxines MPP+, roténone, 6-hydroxydopamine ? Les récepteurs de la ryanodine restent-ils une cible thérapeutique potentielle ? Les inhibiteurs de la cholinestérase, utilisés dans la maladie d'Alzheimer, ont-ils une efficacité dans les troubles de l'équilibre du parkinsonien ?

Toutes les toxines qui provoquent la mort des neurones dopaminergiques chez l'animal et même les mutations à l'origine de formes héréditaires provoquent des phénomènes neuro-inflammatoires. Il s'agit donc d'une conséquence d'une souffrance des neurones dopaminergiques quelle que soit l'origine de cette souffrance. Toutefois, cette conséquence est très importante car elle participe à la progression des lésions et à la mise en place d'un cercle vicieux. Votre question est très importante car elle montre que bien que la réaction inflammatoire soit une conséquence de la mort neuronale elle pourrait constituer une cible thérapeutique permettant de ralentir l'évolution de la maladie.

Les récepteurs à la Ryanodine constituent toujours une piste potentielle pour ralentir l'évolution de la maladie de Parkinson en régulant les concentrations intra cellulaires de calcium. En effet, il est communément admis qu'un excès de calcium intracellulaire peut provoquer la mort des cellules. Ce qui est moins connu est que trop peu de calcium peut aussi être délétère. Les récepteurs à la Ryanodine régulent les échanges de calcium entre

le cytoplasme et le réticulum endoplasmique et donc constituent une cible intéressante. À titre d'exemple nous avons montré il y a quelques années que les effets neuroprotecteurs de la paraxanthine, qui est un métabolite de la caféine, sont médiés par les récepteurs à la ryanodine.

Hélas, les inhibiteurs de la cholinestérase, utilisés dans la maladie d'Alzheimer, n'ont pas d'effet sur les troubles de l'équilibre du parkinsonien. Ceci était prévisible car c'est comme si on traitait un patient parkinsoniens avec un IMAOB ou un inhibiteur de la COMT sans dopa. En effet, agir sur la survie de l'acétylcholine alors que les neurones qui la produisent sont déjà morts est peu efficace.

M. Emmanuel Alain CABANIS

Le noyau pédonculopontin *se modifie-t-il morphologiquement ou biométriquement dans la maladie de Parkinson ? L'IRM fonctionnelle s'accompagne-t-elle de neurotractographie à destination nucléaire et/ou corticale ?*

Le noyau pédunculopontin est trop petit pour pouvoir être visualisé sur une IRM morphologique. De plus, ce noyau n'a pas de frontière bien définie. Il s'agit de ce que l'on appelle un « noyau ouvert ». La façon de la visualiser chez l'homme est d'utiliser l'IRM fonctionnelle. Il n'est donc aussi pas possible d'en analyser les connexions par tractographie.

M. Pierre GODEAU

Vous avez insisté sur l'intérêt d'un traitement précoce, ce qui correspond à l'attitude classique. Toutefois dans un deuxième temps, certains auteurs conseillent de ne pas prendre de décision prématurée, ce qui a perturbé certains patients craignant une aggravation secondaire de leur état après « la lune de miel initiale ». La controverse est-elle définitivement close ?

Il s'agit d'un débat classique des séances de controverses dans les congrès sur les mouvements anormaux. Ce qui est clair maintenant est que la dopa n'est pas toxique et qu'elle n'aggrave pas la mort neuronale. Le risque est de provoquer des dyskinésies plus précocement. Cependant, la prise en charge précoce va avoir un effet sur la qualité de vie du patient et même améliorer le fonctionnement des effecteurs périphériques, les muscles par exemple, et éviter des conséquences de contractions ou douleurs qui sont secondaires aux lésions dopaminergiques.

M. Jean-Louis DUFIER

Vous avez présenté une image de pulvérisation d'un champ manifestement par du round up. Confirmez-vous la plus grande incidence des maladies de Parkinson dans le monde agricole et estimez-vous que le round up soit une molécule favorisant cette pathologie ?

Plusieurs études épidémiologiques montrent que l'utilisation de pesticides augmente le risque de développer une maladie de Parkinson. C'est en particulier le cas, d'une étude financée par la MSA et réalisée par le Dr Alexis Elbaz de la Salpêtrière. En ce qui concerne spécifiquement le round up les études n'ont pas discriminé suffisamment les pesticides pour répondre à votre question.

M. Claude-Henri CHOUARD

Les nouvelles connaissances apportées par l'IRM fonctionnelle permettent-elles de préciser la physiologie de l'appareil vestibulaire qui est un des éléments de la fonction de l'équilibre ?

Les nouveaux développements de l'imagerie ont permis de faire des progrès considérables sur le fonctionnement du cerveau. Toutefois, l'appareil vestibulaire n'a pas été mis en cause dans les troubles de l'équilibre dans la maladie de Parkinson. Ceux-ci sont provoqués par des changements d'activité dans les ganglions de la base et le cervelet.

M. Jean-Daniel SRAER

Des expériences « in vitro » ont-elles été faites : influence des substances « toxiques » sur des cellules nerveuses en culture ?

Oui de nombreux travaux ont permis de tester diverses substances *in vitro*. C'est en particulier le cas de l'annonacine qui est retrouvée dans les extraits de feuilles et de racines de corossol qui sont utilisés en médecine traditionnelle dans les caraïbes et pourraient être à l'origine de syndromes parkinsoniens atypiques qui ressemblent à la paralysie supranucléaire progressive.

M Jean-Jacques HAUW

Que pensez-vous de l'hypothèse selon laquelle l'α-synucléine pathologique s'agrège en feuillets β-plissés qui peuvent, par exocytose, selon un mécanisme voisin de celui connu dans les maladies à prions, se transmettre d'un neurone à l'autre ? Cela expliquerait la progression, selon des voies neuro-anatomiques, du processus pathologique.

Il s'agit d'une hypothèse extrêmement intéressante. En effet, l'analyse du cerveau de patients parkinsoniens ayant été traités par greffe de cellules fœtales mesencéphaliques a montré la présence d'inclusion d'α-synucléine dans les cellules greffées. Ces données suggèrent que cette protéine pourrait passer des cellules de l'hôte à celles du greffon par un mécanisme de type prion. Ces données sont à rapprocher des travaux du Dr Braak, un neuropathologiste allemand qui a montré que les dépôts d' α-synucléine suivent une onde ascendante des parties hautes de la moelle épinière vers le cortex cérébral au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson. Ainsi, comme vous le suggérer très justement, ce mécanisme pourrait contribuer à la progressivité des lésions dans la maladie de Parkinson.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1381-1396, séance du 30 octobre 2012

COMMUNICATION

Mortalité coronarienne élevée à l'Île Maurice. Étude des facteurs de risque et analyses génomiques

Mots-clés : Infarctus. Génétique. Génome. Mortalité. Diabète de type 2

Elevated coronary mortality in Mauritius: risk factors and genetic analyses

Key-words (Index medicus): Infarction. Genetics. Genome. Mortality. Diabetes mellitus, type 2

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

Soorianarain BALIGADOO *

RÉSUMÉ

La mortalité coronarienne à l'Île Maurice fut observée, dès 1986, comme étant beaucoup plus élevée qu'aux États-Unis chez les jeunes adultes, malgré une approche thérapeutique similaire. Cette différence a persisté en 1998 et 2007 malgré une baisse constatée dans les deux pays liée aux progrès thérapeutiques. Une étude épidémiologique comparant soixante cas d'infarctus précoces (<45ans) à une communauté extrahospitalière sans atteinte coronarienne montra l'importance de l'obésité abdominale, de l'hypertension artérielle, du diabète, des anomalies de l'hyperglycémie provoquée, du cholestérol HDL, LDl et des triglycérides comme facteurs de risque. Le tabagisme est aussi un facteur contributif, 37 % des patients atteints avant quarante-cinq ans d'un infarctus fumaient plus de vingt cigarettes par jour comparé à 7 % des témoins (p<0,001) et que 75 % des patients atteints d'IDM avaient fumé, comparé à 59 % (p<0,001) des témoins. L'importance du risque héréditaire est statistiquement confirmée par la prévalence plus élevée d'événements coronariens dans les familles des patients atteints d'un infarctus précoce par rapport aux familles des témoins. Le syndrome métabolique et ses composants sont fortement liés au risque coronarien. Une étude du génome effectuée à Lille (Francke et al.*) chez des patients mauriciens de l'ethnie indo-mauricienne atteints d'une maladie coronarienne a montré une relation de la maladie coronarienne avec le chromosome 16p13 (LOD 3,06), le chromosome 10q23 (LOD 2,03) qui a aussi une relation avec le HDL cholestérol, le rapport LDL/HDL, et le chromosome 3q27 (LOD 2,37). Ces résultats diffèrent des données de la littérature relatives à une*

* École de Médecine Louis Pasteur, 19 Rue Rémy Ollier / 35 Corderie Port Louis — île Maurice ; e-mail : adminusmlp@intnet.mu

Tirés à part : Professeur Soorianarain Baligadoo, même adresse
Article reçu le 30 mars 2012 et accepté le 4 juin 2012

population européenne. Cette étude montre l'importance du syndrome métabolique dans la survenue de l'infarctus du myocarde au sein de la population indo-mauricienne à l'île Maurice et le caractère polygénique de la maladie.

SUMMARY

In 1986, early mortality by acute myocardial infarction was found to be much higher in Mauritius than in the United States, among both males and females. For example, among 40-to-44 year olds there were 109 deaths/100 000 males per year in Mauritius, compared to only 34.5/100 000 in the U.S. A study comparing two non hospital populations of Mauritian and U.S. residents showed a higher prevalence of diabetes and glucose intolerance in Mauritius. Likewise, a case-control study comparing 60 young patients who had MI before age 45 years and age-matched Mauritian residents showed statistically significant differences in terms of abnormal glucose metabolism (P<0.001), LDL cholesterol (P<0.02), total cholesterol (P<0.04), HDL cholesterol (p<10-9), and triglycerides (P<0.01) in the patients with early MI. A genome-wide scan of Mauritian patients of North Indian origin (Francke et al) who had MI before age 52 years and patients with coronary heart disease occurring before age 60 years showed a significant relation between coronary heart disease and loci in chromosome regions 16p-13 (LOD 3.06), 10q23 (LOD 2,03 ; also linked to HDL cholesterol and the LDL/HDL ratio), and 3q27 (LOD 2.37). Genomic studies of Indo-Mauritian patients confirm the important role of the metabolic syndrome in the high prevalence of coronary heart disease in Mauritius, and show the polygenic nature of the disease.

INTRODUCTION

Dès la création du premier service de cardiologie, il apparut évident que les maladies coronariennes étaient très fréquentes à l'île Maurice [1]. La mortalité par infarctus du myocarde (IDM) apparaissait particulièrement élevée chez les jeunes adultes, supérieure à celle observée à la même époque aux USA, sans qu'existent de différences dans les stratégies thérapeutiques entre ces deux pays avant l'arrivée de l'angioplastie (Tableau 1). À la même époque, on mit en évidence l'importance du facteur familial, les frères et sœurs des personnes subitement décédées d'IDM présentant une prévalence supérieure à celle d'un groupe témoin en ce qui concerne les maladies coronariennes, l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète sucré (DS). Une enquête alimentaire confirmait un excédent calorique de 21 % par rapport aux normes avec un apport glucidique de 67 % dépassant les 55 % classiquement admis comme ration physiologique [1]. Une étude comparant deux populations extra-hospitalières à Maurice [2] et aux États-Unis [3] montra une fréquence plus élevée de diabète à Maurice qu'aux États-Unis [1].

Ces données évoquaient l'importance des facteurs environnementaux et nutritionnels mais aussi familiaux pouvant expliquer l'importance et la sévérité de la pathologie coronarienne à Maurice. Le rôle des facteurs génétiques était fortement évoqué par sa forte prévalence à un âge relativement jeune dans un isolat ethnique

TABLEAU 1. — Mortalité coronarienne (nombre de décès par 100.000 habitants) : comparaison Maurice/États-Unis

Hommes (1986)			Femmes (1986)		
Tranche d'âge	**Maurice**	**États-Unis**	**Tranche d'âge**	**Maurice**	**États-Unis**
30-34 ans	24	4			
35-39 ans	55	13	45-49 ans	28	17
40-44 ans	109	38	50-54 ans	91	34
45-49 ans	131	58	55-59 ans	107	67

Chez les adultes de 30 à 59 ans, la mortalité coronarienne est plus élevée à Maurice qu'aux États-Unis à la fois chez les hommes et chez les femmes

concernant les sujets originaires de l'Inde. En effet la population indienne depuis plusieurs générations respecte les règles sociales de mariage à l'intérieur des communautés linguistiques et des groupes religieux.

Nous rapportons les résultats d'une étude épidémiologique dont l'objectif fut de préciser les facteurs de risque dans un groupe ethnique indo mauricien particulièrement affecté par la pathologie coronarienne.

MÉTHODES

La population prise en compte concerne soixante malades de sexe masculin ayant survécu à un infarctus du myocarde survenu avant quarante-cinq ans (entre trente-deux et quarante-quatre ans), en ayant présenté les signes cliniques, électrocardiographiques, et enzymatiques. Les patients ont été examinés cliniquement par un cardiologue, ont eu un ECG et des examens de sang pour le dosage du glucose, du cholestérol total, LDL, HDL, des triglycérides et de l'acide urique. Ils ont tous eu, en l'absence de diabète, un test d'hyperglycémie provoquée orale avec un dosage de glucose et d'insuline avant et deux heures après absorption de 75 grammes de glucose. On précisa leur degré de tabagisme et l'intensité de leur activité physique. La pression artérielle fut mesurée avec un sphygmomanomètre après quinze minutes de repos. 20 ml de sang furent collectés sur EDTA chez tous les malades pour extraction d'ADN. Ils ont tous donné leur accord pour participer à cette étude. L'obésité abdominale fut évaluée par le rapport taille-hanche selon les critères de l'OMS.

Ces soixante patients furent comparés à un groupe extra hospitalier représentatif de la population mauricienne composé de 1 409 adultes servant de cas témoins, exempts de toute atteinte cardiaque.[2] Tous subirent les mêmes investigations que les soixante sujets atteints d'infarctus précoce. Chaque paramètre fut l'objet d'une comparaison statistique intergroupe (test d'ANOVA).

Les frères, sœurs, et les parents des soixante patients constituant le groupe pathologique furent soumis à un questionnaire permettant de constituer une banque de

données familiales (antécédents familiaux d'infarctus, de mort subite, d'accident cérébro-vasculaire, d'hypertension, de diabète, de maladie vasculaire, de maladie coronarienne).

RÉSULTATS

Parmi les soixante sujets ayant eu un infarctus avant quarante-cinq ans, une anomalie du métabolisme glucidique fut observée chez 55 % d'entre eux, dont 27 % avec une intolérance au glucose et 28 % un diabète. L'HDL cholestérol était bas chez 62 % avec une valeur moyenne de 31 ± 1 mg/dl. Un taux de LDL cholestérol supérieur à 190 mg/dl était observé chez quatorze patients (23 %), un chiffre de cholestérol total supérieur à 250 mg/dl fut noté chez ving-et-un (35 %) et une hyper-triglycéridémie chez trente-deux (53 %). Vingt-sept sujets (45 %) associaient un métabolisme glucidique anormal à une hyper-triglycéridémie et onze à une hypertension artérielle (18 %). 41 % des patients ayant fait un infarctus du myocarde présentaient une obésité avec un ratio taille-hanche supérieur à 1,0 chez les hommes.

La comparaison de ces soixante malades, appariés par âge et sexe, avec 1 409 hommes et femmes servant de cas contrôle fait apparaître des différences significatives (Tableau 2) entre les deux groupes pour une série de paramètres cliniques, biochimiques, comportementaux et familiaux : les taux de cholestérol total, de LDL cholestérol et de triglycérides sont significativement plus élevés chez les patients atteints d'IDM que chez les cas témoins ($p<0,04$), ($p<0,02$), ($p<0,01$), alors que c'est l'inverse pour le cholestérol HDL ($p<10^{-9}$). Les anomalies du métabolisme glucidique sont plus fréquentes chez les sujets victimes d'infarctus que dans la population contrôle. L'obésité abdominale évaluée par le rapport taille hanche était également plus fréquente ($p<0,01$) dans le groupe avec IDM (41 %) que chez les témoins (23,5 %).

Tableau 2. — Comparaison d'une série de paramètres entre les patients ayant eu un infarctus avant 45 ans et la population contrôle

Paramètres	**IDM < 45ans (m ± SD)**	**Population contrôle (m ± SD)**	**P**
Cholestérol total	233 ± 7 mg/dl	215 ± 2 mg/dl	P <0,04
LDL Cholestérol	153 ± 6 mg/dl	133 ± 6 mg/dl	P <0,02
HDL Cholestérol	35 ± 1 mg/dl	48 ± 1mg/dl	P $<10^{-9}$
Triglycérides	234 ± 15 mg/dl	191 ± 5 mg/dl	P <0,01
Métabolisme Glucidique anormal	55 %	17 %	P <0,001
Fumeurs	76 %	59 %	P<0,001
Fumeurs plus de 20 cigarettes	37 %	7 %	P<0,001
Obésité (taille / hanche)	41 %	23.5 %	P<0,01

Il existe une différence significative dans les valeurs des paramètres indiqués ci-dessus entre les patients qui ont fait un infarctus du myocarde (IDM) et la population contrôle

L'étude comportementale montre l'importance du tabagisme : 37 % des patients atteints d'IDM précoce fumaient plus de vingt cigarettes/jour comparé à 7 % chez les témoins (p<0,001) ; 76 % des patients atteints d'IDM <45 ans avaient fumé contre 59 % des témoins (p<0,001).

L'activité physique n'apparait pas différente entre les deux groupes : elle était réduite chez 50 % des patients atteints d'IDM et 46 % des témoins.

Sur l'ensemble des patients victimes d'un IDM survenu avant quarante-cinq ans, 87 % avaient un antécédent familial pathologique, dont 58 % d'hypertension, 43 % de diabète, 43 % de maladie coronarienne, 27 % d'accident vasculaire cérébral, 63 % d'antécédent vasculaire, 18 % de mort subite, ces valeurs étant significativement supérieures à celles observées dans le groupe témoin.

DISCUSSION

Étude épidémiologique

Pour comparer deux groupes, l'un composé de soixante patients atteints d'un IDM avant quarante-cinq ans, l'autre constitué de 1 409 sujets randomisés servant de témoins, nous avons utilisé la méthode des cas-contrôles de préférence à une étude de cohorte moins pratique et plus coûteuse. D'autres enquêtes, entre autres l'étude Interheart concernant cinquante-deux pays [4], ont recouru à la même technique. Pour confirmer la validité de notre choix, nous avons comparé les données de chaque paramètre avec une population d'octogénaires sains d'un point de vue clinique et électro-cardiographique, sans atteinte coronaire détectable. Nous avons fait l'hypothèse que, pour chaque paramètre (ex : cholestérol), la variation entre cas atteints d'un IDM et cas contrôles serait retrouvée dans le même sens chez les octogénaires sains ce qui a été effectivement le cas. À titre d'exemple, le taux de DS était de 28,3 % chez les sujets victimes d'IDM, de 12,9 % dans le groupe témoin et de 8,3 % chez les octogénaires sains.

Analyse des facteurs de risque métaboliques et nutritionnels

Nos résultats confirment que les facteurs de risque d'IDM, à l'île Maurice, sont similaires à ceux rapportés dans la littérature depuis l'enquête de Framingham [5, 6]. Les paramètres les plus significatifs sont un taux abaissé de HDL cholestérol, augmenté de LDL et de triglycérides, une anomalie du métabolisme glucidique, un chiffre élevé de tension artérielle, un antécédent familial et une consommation excessive de tabac. La diminution du cholestérol HDL associée à un tour de taille anormalement élevé et à la forte prévalence des anomalies du métabolisme glucidique chez les sujets porteurs d'une lésion coronarienne suggère l'implication du syndrome métabolique dans leur survenue. Il importe de rappeler que la population indo-mauricienne est affectée par un des taux les plus élevés au monde de diabète de

type 2 et de mortalité coronarienne [7-9], ce qui renforce encore plus la place du syndrome métabolique comme facteur majeur de risque coronarien. Le rôle de l'alimentation est important à prendre en compte ; nous rappelons qu'elle comporte à Maurice [1] un excédent calorique de 21 %, dont 67 % d'hydrates de carbone susceptibles de générer, chez des sujets génétiquement prédisposés, un hyperinsulinisme annonciateur d'un futur état diabétique.

Un autre facteur de risque : l'hérédité

Parmi les sujets victimes d'un infarctus précoce avant quarante-cinq ans, 43 % avaient un antécédent familial de maladie coronarienne. Cette forte implication de l'hérédité concerne également d'autres facteurs, diabète, hypertension artérielle, antécédents vasculaires, mort subite. Un argument très évocateur est la fréquence de la pathologie coronarienne dans la diaspora indienne rapportée par de nombreux travaux. Dès 1958, il fut observé en Afrique de l'Est que la mortalité coronarienne était plus importante dans ce groupe ethnique que chez les africains autochtones. Une cardiopathie ischémique découverte à l'autopsie était sept fois plus fréquente chez les hommes originaires de l'Inde que chez les chinois de Singapour [11]. Par la suite, on observa que ce phénomène était commun aux diasporas indiennes d'Afrique du Sud, des Caraïbes [11] et d'Angleterre [10] indépendamment des pays d'immigration choisis. La haute prévalence des maladies coronariennes, à l'île Maurice, dans la population venant des Indes s'inscrit dans la même problématique [11]. L'association également très fréquente d'un syndrome métabolique dans le même groupe devait logiquement conduire à tenter la recherche de gènes de susceptibilité liés à ces anomalies cliniques où le rôle de l'hérédité et de la spécificité ethnique paraissent importants. L'importance de l'hérédité a été bien mise en évidence, en Europe, par l'étude suédoise (Swedish Twin Registry) de jumeaux [12] qui avait montré que le risque relatif de décès par cardiopathie ischémique chez le deuxième jumeau mâle dans la paire où le premier jumeau était mort à cinquante-cinq ans était de 8,1 pour le jumeau monozygote et 3,8 pour le jumeau dizygote. Ce même risque relatif de décès par cardiopathie ischémique chez la deuxième femme jumelle d'une sœur décédée de coronaropathie avant soixante-cinq ans était de 15 pour les jumelles monozygotes et de 2,6 pour les hétérozygotes. Ces données évoquent une contribution génétique significative à la maladie coronarienne en Europe. Le facteur de risque attribuable aux gènes est d'autant plus élevé que le sujet est plus jeune, ce risque devenant non significatif après soixante-quinze ans.

Analyses génomiques

L'étude réalisée à l'île Maurice par l'équipe lilloise [13] en collaboration avec le Centre de Recherches SSR à Maurice a apporté des données originales en s'adressant à une population spécifique d'Indo-mauriciens. C'est ainsi qu'il a pu être mis en évidence des locus directement liés à l'atteinte des coronaires, au cholestérol ou à l'hypertension artérielle et d'autres liés aux divers facteurs constitutifs du syndrome métabolique.

L'étude du génome des Indo-mauriciens suggère une relation entre, au moins, trois locus et la maladie coronarienne (chromosome 16p13-pter, chromosome 10q23, chromosome 3q27, deux locus et le diabète de type 2 (8q23 et 2q 37) (Tableau 3). Il est à noter que le chromosome 3q27 a déjà été identifié comme étant lié au diabète de type 2 d'apparition précoce [14] et au syndrome métabolique [15]. Une relation entre le chromosome 16p13-pter et le diabète de type 2 a également été trouvée chez les Indiens de Pondichéry [13], chez les Chinois Hans au marqueur D 16S423 [16] et chez les Indiens du Canada au marqueur D 16S2616 [17, 18].

L'analyse génomique de la population indo-mauricienne [13] ne retrouve pas un seul locus sur un unique chromosome, mais bien un ensemble de locus codant pour le diabète, l'hypertension artérielle, les taux de cholestérol HDL, des triglycérides, du cholestérol LDL, (Tableau 4) confirmant en cela des travaux antérieurs [15, 18, 19]. Dans la diaspora indienne, le syndrome métabolique est un facteur de risque majeur pour les coronaires par l'addition de multiples agents pathogènes, chacun ayant sa propre individualité génétique.

Tableau 3. — Étude du génome indo mauricien : chromosomes d'intérêt pour des traits qualitatifs concernant le diabète et la maladie coronarienne [Francke *et al*] [13]

Chromosome	LOD*	P	Phénotype clinique
10q23	2,06	0,00188	Maladie coronarienne Hypertension
16p13-pter	1,90	0,00279	Maladie coronarienne
3q27	1,38	0,00989	Maladie coronarienne
8q23	1,73	0,00421	Diabète T2
10p14	2,51	0,00065	HTA
1q44	2,14	0,00156	Diabète T2
3q22	2,06	0,0019	Diabète T2

Le LOD Score donne une indication des degrés de l'association entre un phénotype et un locus du chromosome selon les critères de Lander et Kruglyak : LOD supérieur ou égal à 1.17 (p inférieur à 0.01) définit un locus potentiellement intéressant méritant plus d'investigation

LOD supérieur ou égal à 2.2 est suggestif d'association avec la Maladie Coronarienne
LOD supérieur à 3.6 (p inférieur à 0.0002) confirme un lien avec la Maladie Coronarienne

Tableau 4. — Étude du génome indo-mauricien : chromosomes d'intérêt pour des traits quantitatifs avec LOD>1,17 [Francke *et al*] [13]

Chromosome	L.O.D	P	Phénotype
1p36	2, 62	0,0003	Age d'Infarctus
10q23	2, 03	0,0011	Age d'Infarctus
10q23	1, 48	0,0045	HDL
10q23	1, 34	0,0065	LDL/HDL (rapport)
2q 12-p11	1, 34	0,0064	LDL/HDL (rapport)
3q12.3	2, 10	0,0009	T6/HDL

* Pour LOD voir tableau 3
TG = Triglycérides HDL= HDL Cholestérol LDL=LDL Cholestérol

TABLEAU 5. — Recherche d'associations significatives avec la maladie coronarienne par réplication [20] : Locus dont l'association avec la Maladie Coronarienne est confirmée *.

Locus	Gène(s) dans la région	Fréquence de l'allèle à risque	P
1p13.3	SORTI	0,78 A	$2.89.10^{-10}$
1p32.3	PCSK9	0.82(T)	$9.10.10^{-08}$
1q41	MIA3	0.74(C)	$1.36.10^{-08}$
2q33.1	WRD12	0.15(C)	$1.12.10^{-09}$
3q22.3	MRAS	0.18 (C)	$3.34.10^{-08}$
6p24.1	PHACTRI	0.67 (C)	$1.15.10^{-09}$
6q25.3	LPA	0.02(C)	$9.62.10^{-12}$
9p21.3	CDKN2A/B ANRIL	0.46(G)	$1.35.10^{-22}$
10q11.21	CXCL12	0.87(C)	$2.12.10^{-10}$
12q24.12	SH2B3	0.44(T)	$6.35.10^{-06}$
19p13.2	LDLR	0.77(G)	$9.73.10^{-10}$
21q22.11	MRPS6	0.15(T)	$4.22.10^{-10}$

Données issues d'une méta analyse du groupe CARDIOGRAM (2011) à partir de locus précédemment publiés par d'autres chercheurs.

* *Ces locus ont tous une relation statistiquement significative avec la Maladie Coronarienne*

TABLEAU 6. — Recherche d'associations significatives avec la Maladie Coronarienne [20] : Nouveaux locus associés à la maladie coronarienne découverts par la méta analyse CARDIOGRAM (2011) (20]

Locus	Gène(s) dans la région	Allèle à risque et sa fréquence	P
1p32.2	PPAP	0.91(A)	$1.43.10^{-08}$
6p21.31	ANKSIA	0.75 (G)	$2.21.10^{-06}$
6q23.2	TCF21	0.62(C)	$4.64.10^{-11}$
7q23.2	ZC3HC1	0.62(C)	$2.22.10^{-09}$
9q34.2	ABO	0.21(C)	$1.16.10^{-07}$
10q24.32	CYP17A1 CNNM2 NTSC2	0.89(G)	$1.47.10^{-06}$
11q23.3	ZNF259 APOA5 A4-C3	0.13(G)	$8.02.10^{-10}$
13q34	COL4A1 COL4A2	0.44(G)	$4.15.10^{-07}$
14q32.2	HHIPLI	0.43(C)	$2.67.10^{-07}$
15q25.1	ADAMT S7	0.57(A)	$2.63.10^{-06}$
17p11.2	RASD1 SMCR3 PEMT	0.56(G)	$4.89.10^{-07}$
17p13.3	SMG6 SRR	0.37(C)	$6.22.10^{-07}$
17q21.32	UBE2Z GI ATP5GI SNF8	0.53(T)	$3.57.10^{-06}$

Tableau 7. — Nouveaux gènes découverts par le CAD Consortium en 2011 [22]

Méta-analyse concernant 12 études combinées recherchant une association avec la maladie coronarienne (populations Européenne et Asiatique)

Locus	SNP	Gène le plus proche	Allèle à Risque	P
19p13.12	rs2074901	CYP4F2	C	3.4 E-04
2pq23.3	rs4665319	HADHA	C	2.6 E-04
15q26.3	rs7173377	IGFIR	C	4.4 E-03
7q34	rs2269997	PARP12/TBXAS1	G	1.0 E-03
1q25.3	rs4631655	C1o121	G	1.3 E-03
3q25.2	rs1371097	P2RY1	T	5.5 E-03
1q32.1	rs868407	TNNT2	C	1.0 E-03
6p25.3	rs2599881	FOXC1	G	1.2 E-04
5q31.1	rs2706399	IL5	G	4.3 E-04

SNP = Single Nucleotide Polymorphism — indique la position précise du début du locus sur le chromosome

Tableau 8. — Recherche d'une association avec la maladie coronarienne.

Nouveaux gènes découverts par le CAD Consortium en 2011 [22]. Méta-analyse concernant 10 études européennes

Population	Locus	SNP	Gène le plus proche	Allèle à Risque	P
Européenne	20q11.22	rs867186	MYHTB/PROCR/EDEM2	A	1.9 E-07
	12p12.1	rs1047689	BCATI	C	2.2 E-06
	10q23.31	rs2246942	LIPA	G	4.9 E-06
	7q32.2	rs1556924	ZC3HC1	C	7.6 E-06
	16q22.3	rs200C999	HPR/HP/TXNL4B	A	1.1 E-05
	10q24.32	Rs3824755	CYP/17A1	G	1.5 E-05
	4q12	rs3796529	REST	T	1.6 E-05
	8q24.13	rs17321515	TRIBI	A	2.2 E-05
	2p21	rs4299676	ABCB8	G	5.0 E-05
	13q34	rs4773144	COL4A1/COL4A2	G	5.5 E-05
	1q21.3	rs477343	PMVK/ADAM15	G	5.5 E-05
	15q26.1	rs877343	FURIN	G	5.6 E-05
	17q11.2	rs4312610	CD/K5R1	C	6.6 E-05
	17q23.1	rs1296279	RPS6KB1	A	7.1 E-05
	12q13.2	rs11171846	TIMELESS	T	7.8 E-05

SNP = Single Nucleotide Polymorphism — indique la position précise du début du locus sur le chromosome

Tableau 9. — Recherche d'une association avec la maladie coronarienne

Nouveaux gènes découverts par le CAD Consortium en 2011 [22]. Méta-analyse concernant 2 études sud asiatiques

Population	Locus	SNP	Gène le plus proche	Allèle à risque	P
Sud-Asiatique	11p15.4	rs11041718	TUB	G	9.3 E-01
	6p21.33	rs3095235	MICM (Région HLA)	C	1.5 E-01
	2q21.3	rs2322659	LCT	T	9.9 E-01

SNP = Single Nucleotide Polymorphism — indique la position précise du début du locus sur le chromosome

Il n'y a donc pas un seul gène codant pour le syndrome métabolique, mais plusieurs locus qui peuvent déterminer les valeurs d'un paramètre (pression artérielle, taux de HDL, etc....) constitutif du syndrome. Cela est confirmé par les données de l'étude mauricienne où l'équipe des généticiens de Lille [13] a identifié, dans la population indo-mauricienne, des locus fortement suspectés de conditionner les valeurs du HDL cholestérol, des triglycérides ou d'être associés au diabète (Tableau 3, 4). D'autres locus peuvent être liés à l'hypertension artérielle avec un LOD score proche du seuil significatif de 3. Le syndrome métabolique est donc une affection polygénique, conception en parfait accord [14-18] avec l'hétérogénéité clinique de l'affection.

Il est intéressant de comparer les caractéristiques du génome indo-mauricien avec celles d'autres ethnies [19]. Une des plus importantes revues est certainement la méta analyse effectuée par Schunkert [19] chez des personnes ayant des ancêtres européens des deux côtés de l'atlantique. Ce travail concerne 23 233 sujets atteints de coronaropathie et 64 762 témoins. Treize nouveaux locus ont été trouvés (Tableau 6) avec une association significative avec la maladie coronarienne et douze nouveaux locus furent répliqués (Tableau 7). Mais l'étude n'a pas confirmé de relation avec les chromosomes 3q27 ou 16p-13pter comme observé chez les Indo-mauriciens et cela malgré le très grand nombre de cas recensés soit 147 733 individus (témoins et malades). Cette étude européenne trouve une liaison avec le chromosome 10q24, région associée avec l'hypertension alors que l'étude du génome indo-mauricien rapporte un lien entre la maladie coronarienne et le chromosome 10q23 (LOD=2, 06, p=0,00188) région associée avec le HDL Cholestérol.

Il est également utile de rapporter les données de la méta-analyse du CAD Consortium [22] d'autant qu'elles concernent deux populations, l'une européenne, l'autre asiatique, cette dernière ayant des similitudes avec la population indo-mauricienne. Le CAD Consortium a recensé dix études européennes (11 202 cas, 30 733 témoins) et deux études concernant des populations du sud de l'Asie (4 394 cas, 4 259 témoins), notamment du Pakistan urbain et des indiens vivant en Angleterre.

Les auteurs ont utilisé la méthode des gènes candidats pour mettre en évidence une association statistiquement significative avec la maladie coronarienne.

Vingt sept locus furent mis en évidence dont vingt-quatre étaient déjà connus ou suspectés, tels le locus de l'apolipoprotéine E et celui du récepteur du LDL choles-

térol, et trois qui n'avaient pas été découverts ou confirmés précédemment (COL4 A1/COL4 A2, ZC3HC, CYP17 A1). La comparaison des résultats observés dans les groupes européens et sud-asiatiques ne montre pas de différence entre les deux populations pour ce qui concerne les fréquences relatives des allèles à risque. Cependant, l'odd-ratio (LOD) est plus élevé avec le locus 9p21 chez les européens que chez les habitants de l'Asie du sud (1,27 comparé à 1,14, P=0,003). De même, les allèles aux locus TUB, LCT et MICB n'étaient pas associés à la maladie coronarienne chez les européens alors qu'ils l'étaient chez les sujets du sud-est asiatique (Tableaux 5-7). Une association avec la maladie coronarienne concernait quinze locus chez les européens, trois chez les sujets du sud est-asiatique et trois autres locus dans les deux populations (Tableaux 5-7).

Le nombre important de publications rapportant une relation statistique entre un locus et l'infarctus du myocarde suggère que la maladie coronarienne est sous le contrôle de nombreux gènes, au moins une trentaine, liés à des facteurs facilitant directement ou indirectement les lésions des artères coronaires, les troubles de la coagulation, les fissures ou ruptures de plaques, la calcification des parois vasculaires [23], la prédisposition à des lésions coronaires proximales, l'association à des anévrysmes artériels [23]. Dans la mesure où ont été découverts pour divers facteurs de risque de la maladie coronarienne des allèles spécifiques à certaines ethnies telle l'hypertension artérielle dans des groupes africains, le diabète chez les Indo-mauriciens, on peut évoquer la pression de l'évolution agissant spécifiquement dans certaines zones géographiques et sur certaines ethnies. La haute prévalence à l'île Maurice de l'infarctus du myocarde chez les jeunes adultes associée à la grande fréquence du diabète et du syndrome métabolique pourrait dépendre de gènes qui furent utiles à une période de l'évolution dans un pays et à une époque donnés et qui ne le sont plus dans une contrée différente, dans un règne d'abondance, de sédentarité et d'urbanisation. Il est possible que certains gènes puissent offrir une protection à un groupe ethnique comme le suggère une étude [18] qui rapporte que la variation d'un seul nucléotide sur le chromosome 9p21 dans un gène, le CDKN2B, associé à un haut risque d'infarctus dans des populations européennes et asiatiques induit chez les Africano-américains une réduction de la fréquence des infarctus.

En conclusion, la première étude du génome humain dans la population indo-mauricienne a montré le rôle prépondérant des locus liés au diabète et au syndrome métabolique ainsi que celui du locus 10q23 [15] rattaché au gène LPA. Plus récemment, plusieurs travaux utilisant la méthode des gènes-candidats ont rapporté l'implication de trente trois gènes confirmée par des études de réplication dans d'autres populations. La fréquence des allèles pathologiques et des allèles protecteurs diffère selon les ethnies. Un exemple en est le gène 9p21 ou l'allèle protecteur est plus fréquent chez les africano-américains que chez les européens. De même, l'analyse des allèles de trois gènes (TUB, LCT, MICB) dans des populations européennes et sud-asiatiques montre une association à la maladie coronarienne chez les sud-asiatiques qui n'est pas retrouvée chez les européens [22].

CONCLUSION

Notre étude met bien en évidence le rôle de multiples facteurs métaboliques et comportementaux dans la prévalence très élevée de la maladie coronarienne à l'île Maurice. Son importance dans la population originaire de l'Inde et la survenue d'infarctus à un âge relativement jeune évoquent un facteur génétique. Les données cliniques relayées par les résultats de l'analyse du génome indo-mauricien conduisent à suspecter le rôle déterminant du syndrome métabolique et des anomalies du métabolisme glucidique. La maladie coronarienne est en définitive une affection polygénique avec au moins trente-trois gènes découverts et confirmés par réplication [19, 20, 22] avec la possibilité qu'existent des gènes de susceptibilité non encore identifiés. Il serait fructueux d'élargir l'analyse du génome à d'autres diasporas indiennes en la couplant avec une enquête épidémiologique et nutritionnelle spécifique à chaque pays où vivent ces communautés émigrées d'une même région du sous continent indien. Cela permettrait de différencier, pour chacune d'elles, le rôle des facteurs d'environnement variables d'un pays à l'autre sur un terrain génétique commun. Le caractère polygénique de la maladie coronarienne n'autorise pas, pour l'instant, de recourir à la technologie de l'analyse génomique pour effectuer un dépistage précoce du risque coronarien. Par contre, il est souhaitable de mettre en œuvre, à l'île Maurice, une politique de prévention dans les populations particulièrement exposées en raison de leur origine ethnique, tout particulièrement chez les enfants et les sujets les plus jeunes. Des gestes simples telle la mesure du tour de taille, de la tension artérielle, le dosage du cholestérol HDL et de la glycémie post prandiale y compris pendant la grossesse, couplés à une enquête familiale devrait permettre de repérer à un coût acceptable les sujets à risque pour prendre les mesures préventives reposant sur l'exercice et de meilleurs choix nutritionnels. Il serait important d'associer à cette stratégie les responsables politiques, les membres du corps de santé, les associations de patients et la grande distribution alimentaire.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Baligadoo S. — Coronary Thrombosis and sudden death in the young adult in Mauritius, *Government Printer*, Port-Louis, 1991. *Accès sur internet : www.ecoledemédecine.net/publications — S. Baligadoo, 2012.*

[2] Non Communicable Disease II Survey, Ministry Of Health, Port Louis, 1988. *Accès sur internet, portail Servihoo.*

[3] Nhanes II Survey, Bethesda, Maryland, États-Unis, 1988. *Accès sur internet.*

[4] Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., Mc Queen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. — On behalf of the INTERHEART Study Investigators, Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet, Volume 364, Issue 9438, 937-952*,

11 September 2004 . *Accès sur internet http://image.thelancet.com/extras/04art8001web.pdf, 2004.*

[5] Kannelw B, Dawvert T.R, Friedman G.D, Glennon W.E, McNamara P.M. — Risk factors in Coronary disease : An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease, the Framingham Study, *Ann. Intern. Med.*, 1964, *61,* 5, Past 1, 888-899.

[6] Kannel W.B, Mc Gee D.L. — Diabetes and Glucose Intolerance as risk factors for cardiovascular disease, The Framingham study, *Diabetes care*, 1979, *2,* 2, 120-126.

[7] Vos T., Gareeboo H., Roussety F. — Ethnic differences in ischaemic heart disease and stroke mortality in Mauritius between 1989 & 1994, *Eth. Health,* 1998, *3,* 45-54.

[8] Tuomelitho J.L., Dowse N., Gareeboo H., Chitson P., Alberti K.G, Zimmet P. — The prevalence of coronary heart disease in the multi-ethnic and high diabetes prevalence population of Mauritius. *J. Intern. Med.,* 1993, *2,* 187-194.

[9] Zimmet P.Z., Collins V.R, Dowse G.K, Alberti K.G, Tuomiletho J.L., Knight L.T., Gareeboo H., Chitson P., Fareed D. — Is hyperinsulinemia a central characteristic of a chronic cardiovascular risk for the clustering syndrome ? Mixed findings in Asian, Indian, Creole & Chinese Mauritians, Mauritius Non communicable Disease Study Group*, Diabetes med. II,* 1994, 388-396.

[10] Mc Keigue P.M., Marmot M.G. — Mortality from Coronary heart disease in Asian Communities in London, *British Medical Journal*, 1988, *297*, 903.

[11] Mc Keigue, MM Miller G.J., Marmot M.G. — Coronary Heart disease in South Asian Overseas: a review. *J. Clin. Epidemiol.*, 1989, *42(7),* 597-609.

[12] Marenberg M.E., Risch N., Berkman L.F., Floderus B., De Faire U. — Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *New England Journal of Medecine*, 1994, *336*, 1041-1046.

[13] Francke S., Manrraj M., Lacquemaut C., Lecoeur C. *et al.* — A genome-wide scan for Coronary heart disease suggests in indo-Mauritians a susceptibility locus on chromosome 16p13 and replicates linkage with the metabolic syndrome on 3q27, *Human Molecular Genetics*, 2001, Vol. 1, No.24, 2751-2765.

[14] Vionnet N., Hani E.H., Dupont S., Gallina S., Francke S., Dotter S., De Matos F., Durand E., Lepretre F., Lecoeur C. et *al.* — Genome-wide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites : evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2 diabetes locus in chromosome 1 q 21 — q29., *American Journal of Genetics*, 2000, *67,*1470-1480.

[15] Kissebah A.M., Sonnenberg G.E., Myklebust J., Godstein M., Broman K., James R.G., Marksj A., Krakower G.R., Jacob H.I., Weber J. *et al.* — Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome, *Proceedings of National Academy of Science*, 2000, USA, *97*, 14478-14483.

[16] Luo T.H., Zhao Y., Li G., Yuan W.T., Zhaoh J.J, Chen J.L., Huang W., Lou M. — A genome-wide search for Type II diabetes susceptibility genes in Chinese Hans, *Diabetologia*, 2001, *44*, 501-506.

[17] Hegele R.A., Sun F., Harris S.B., Anderson C., Hanley A. J., Zinman B. — Genome-wide scanning for type 2 diabetes susceptibility in Canadian Oji-Cree, using 190 microsatellite markers, *Journal of Human Genetics*, 1999, 44, 10-14.

[18] Kral B., Mathias R.A., Suktipat V., Ruczzinski I., Vaidya D., Yanek ??, Quyyum A.A., Patel R.S., Zafari A.M., Vaccariono Y., Hauser E.R., Kraus W.E., Becker L.C., Becker D.M. — A common variant in the CDKN2 B gene on chromosonme 9p21 protects against coronary artery disease in Americans of African ancestry. *J. Hum. Genet.,* 2011 Mar., *56(3),* 224-9 Epub 27 janvier 2011.

[19] Keaveney B. — Genetic epidemiological studies of coronary heart disease. *Int. J. Epidemiol.*, 2002, *31 (4),* 730-736.

[20] Schunkert H., Konig I.R, Kathivesan S., Reilly M.P., Assimles T.L., Molses H., Preuss M., Stewark A.F.R, Barbalic M., Samani N.J. (for the cardiogram consortium) *et al.* — Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat. Gen.,* 2011, *43 (4),* 333-338. *Accès sur internet: http://ukpmc-ae.uk/articles/PMC4119261, 2011.*

[21] Helgadottir A., Thorleifsson G. *et al.* — A common variant on chromosome 9p21 Affects the Risk of Myocardial infarction. *Sciences*, *316 (5830),* 1491-1493, juin 2007.

[22] The IBC 50K CAD Consortium — A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five news loci for coronary artery disease. *Nature Genetics.* Published on line: 06 march 2011 DOI: 10.1038/ng.784.

[23] Erdmann J., Linsel P. — Nitschke, Heribert, Schunkert, genetic causes of myocardial infarction: new insights from Genome Wide Association studies, *Ditsch. Arztebi. Int.,* 2010 October. *107(40),* 694-699 *Accès sur internet*: 2010, october 8, doi .10.3238/arztebi 2010.0694.

REMERCIEMENTS

L'auteur de l'article, fondateur et ancien directeur du centre de Recherches SSR de L'Université de Maurice reconnaît la participation aux recherches du personnel du Centre. Un mot particulier pour Mmes Meera Manraz, Asha Hoolooman, Lalita Poonyth, Sarojini Jankee, MM. Menon Murday, Ratnam Koteea, Rajen Ramasawmy, Fayez Wahbe, Mmes Annick Hébé, Solange Lee Kwai Yan et Claude Guérot. Des remerciements aussi au personnel de l'Institut Pasteur de Lille et à l'équipe du Professeur P. Froguel de Lille dont Stéphane Francke, Corinne Lacquement, Cécile Lecour, Frédéric Leprêtre, Laetitia Corset, Saida Lachmidi, Christian Dina, Philippe Froguel. Le travail du centre de Recherches SSR de l'Université de Maurice a été financé par le Ministère de l'Éducation nationale de Maurice et a bénéficié du soutien des docteurs Uday S. Ramjuttun, Vinod Balgobin, Teman K Gunness, Prakash Doolub. The Non communicable disease survey fut coordonnée par le Dr. Hassam Gareeboo du Ministère de la Santé de l'île Maurice.

DISCUSSION

M. Yves GROSGOGEAT

Quel est le mécanisme probable de l'infarctus : athérome ou thrombose coronaire par trouble primaire de la coagulation ? La diaspora indienne se singularise-t-elle par un tableau d'infarctus clinique, électrique et angiographique spécifique ?

Le rôle de l'athérome est prépondérant. Les coronarographies effectuées à différents étapes de la maladie chez les mono-tronculaires aussi bien que chez les tri-tronculaires montrent un processus primaire d'athérome. Également dans l'infarctus aigu du myocarde, mais on observe aussi des infarctus avec un caillot qui se serait rapidement thrombolysé. Aucune étude prospective n'a été faite sur le rôle de trouble primaire de coagulation. Sur le plan clinique, il y a la présentation précoce dans la diaspora indienne de la maladie coronarienne souvent avant la cinquantaine avec l'angor d'effort classique,

souvent aussi par l'infarctus dans la quarantaine ou la cinquantaine avant même l'angine de poitrine, parfois avec l'ischémie indolore de dépistage systématique, parfois par la mort subite au premier infarctus. À l'angiographie ce qui caractérise la présentation dans la diaspora indienne à Maurice, c'est surtout l'intensité et la sévérité des lésions par rapport a l'âge et en comparaison avec les données angiographiques dans une population européenne d'âge comparable. Ainsi beaucoup de pathologies sont découvertes à travers un dépistage chez des malades avec un test d'effort positif.

M. René MORNEX

Quelle est la ration calorique quotidienne des sujets étudiés et quelle est la ration lipidique ? Je suppose que votre axe de prévention repose sur les glucides et le tabac ?

Oui il reposera sur les glucides et le tabac. Il y a un excédent calorique (21 %) avec 67 % de glucides. La consommation de cholestérol est de 145 mg par jour, ce qui est acceptable. Les graisses saturées contribuent 6 % des calories, les polyinsaturées 10 %, les mono insaturées 6,5 %. La consommation de graisse totale apporte 24 % des calories.

M. André VACHERON

La prévalence élevée de la maladie coronaire dans la diaspora indienne de l'île Maurice va souvent de pair avec celle du diabète, comme on l'observe dans la population du continent indien. Quelle est la diffusion de la maladie coronaire chez vos patients (mono, bi ou tritronculaire) ? La maladie artérielle athéroscléreuse atteint-elle également les carotides ?

Nous n'avons pas vu de différence par rapport aux européens sur la distribution des lésions. Oui, pour les carotides mais en l'absence de chirurgie de carotides très répandue, il y a probablement une sous-détection des atteintes carotidiennes.

M. Pierre GODEAU

Vous avez insisté sur la réussite d'une évaluation régionale des facteurs de risque, or dans vos constatations, bien que le tour de taille des mauriciens soit plus élevé que celui des témoins, il est de 0,94, si j'ai bien vu votre diapositive, ce qui reste très inférieur à 1,02 m considéré comme pathologique dans une population européenne masculine et marqueur du syndrome métabolique. Le morphotype des mauriciens est-il différent et les normes françaises inapplicables ?

Oui, les chiffres sont différents chez nos adultes de moins de quarante-cinq ans. Le tour de taille est plus élevé chez les malades avec IDM mais n'atteint pas régulièrement les chiffres européens ou américains. Il nous faut appliquer les normes selon le sexe et l'âge, le tour de taille augmentant avec l'âge chez les diabétiques mauriciens et les patients atteints d'un syndrome métabolique.

M. Jean-Luc de GENNES

En dehors de la mesure de la taille abdominale, vous n'avez pas parlé de la mesure de la masse corporelle. La fréquence de surpoids (> 25 kg/m^2) ou d'obésité (> 30 kg/m^2) est

importante à connaître. Pour les sorties de normalité des fractions lipidiques : CT, LDL-c, HDL-c, TC, l'usage des percentiles dans la population est important pour les « cut off-points » situés au 75e ou au 85e pour les « borderlines », et supérieur ou égal au 95e par contrôle pour les obèses. Enfin pour le traitement préventif de vos infarctus myocardiques prématurés I à 45 ans, le dépistage doit être anticipé plus de vingt ans avant, chez les adolescents entre 16 et 20 ans. En effet Gill a bien montré que dans ces cas les lésions coronaires d'athérosclérose sont existantes et visibles dès les âges de 17-18 ans, et surtout qu'elles sont réversibles à ces âges, alors qu'elles ne le sont plus après l'âge de 25 ans.

Merci pour ces précisions. Chez les malades atteints d'IDM la masse corporelle était en kg/m^2 plus élevée que chez les témoins. Merci pour le conseil de commencer le dépistage des 17-18 ans. Un examen de dépistage en dernière année du lycée avec une mesure de glycémie post-prandiale serait en effet une mesure à intégrer dans un plan d'action pour la prévention. Je vous remercie pour ces commentaires. Le surpoids est plus important chez les malades ayant fait un IDM mais la différence au niveau du tour de taille est plus hautement significative.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1397-1421, séance du 23 octobre 2012

RAPPORT 12-10

*Au nom d'un groupe de travail * au sein des Commissions X et XVII (Reproduction et développement — Éthique et droit)*

Assistance médicale à la procréation en prison

MOTS-CLÉS : INSÉMINATION ARTIFICIELLE. PRISONS

Assisted reproductive technology in prison

KEY-WORDS (Index medicus) : INSEMINATION, ARTIFICIAL. PRISONS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de ce rapport

Roger HENRION **

RÉSUMÉ

En 2011, l'Académie nationale de médecine a été saisie de la délicate question de l'assistance médicale à la procréation (AMP) en prison, question déjà ancienne puisque remontant à 1977, mais récurrente en raison de sa complexité, de sa gravité et des interférences qu'elle implique avec les structures judiciaires et pénitentiaires. Après avoir rappelé, d'une part les modifications de la loi pénitentiaire française et le contenu de la récente loi bioéthique, d'autre part le contexte carcéral si particulier de l'AMP en France et dans d'autres pays, le rapport aborde les nombreuses questions suscitées par de telles demandes. Il s'interroge d'abord sur le sens donné actuellement à l'incarcération et sur les possibilités d'avoir des rapports sexuels et de procréer en prison. Il constate que la réalisation d'une AMP dans ces conditions doit être placée sur le même plan que le traitement de toute autre pathologie et discute la compatibilité de l'AMP avec les deux termes de la loi bioéthique : infertilité médicalement prouvée et persistance d'une communauté de vie. Le rapport envisage ensuite les intérêts en jeu et souligne l'importance d'apprécier à sa juste valeur le projet parental du couple intentionnel et de le

* Constitué de : Mmes M. ADOLPHE (Secrétaire), C. BERGOIGNAN-ESPER, D. LECOMTE, A. MARCELLI, M.O. RÉTHORÉ, MM Y. CHAPUIS, G. DAVID, J. DUBOUSSET, M. GENTILINI, R. HENRION (Rapporteur), P. JOUANNET, G. NICOLAS, J.P. OLIÉ, C. SUREAU, P. VERT.

** Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : roger.henrion@netcourrier.com

Tirés à part : Professeur Roger HENRION, même adresse

confronter à l'intérêt de l'enfant, son bien-être et son avenir. Puis le rapport envisage les difficultés de la mise en œuvre de l'AMP en prison, les multiples contraintes matérielles qu'elle suscite ainsi que les aspects financiers. Il détaille les facteurs devant intervenir dans la décision : le parcours de l'incarcération, l'âge des protagonistes, la situation respective des parents intentionnels, les antécédents personnels et familiaux, la qualité du projet parental et les relations existant entre les futurs parents, leur état de santé physique et psychique, leur environnement familial, enfin la cause de leur incarcération et leurs antécédents judiciaires.

SUMMARY

In 2011 the National Academy of Medicine considered the delicate issue of the use of medically assisted procreation (MAP) in the prison setting. This question, first raised in 1977, is complex and grave, and has implications for both the legal and prison systems. After recalling recent changes in French prison law, bioethics legislation, and the use of MAP in prisons in France and other countries, this report addresses the difficult questions raised by these procedures. The authors first consider the aims of incarceration, and opportunities for intercourse and procreation in prison. They conclude that MAP should be considered in the same way as treatments for all other health disorders, and discuss the compatibility of AMP with the two conditions of the recent bioethics law, namely medically proven infertility and stable communal life of the couple. The authors then consider the underlying stakes and emphasize the importance of assessing the future parent's project in terms of the child's welfare, well-being and future development. They discuss the difficulties of implementing MAP in prison, including physical constraints and financial aspects. The factors that must be taken into account in the decision process include the course of incarceration, the age of the couple, the respective situations of the prospective parents, their personal and family histories, the quality of the parental project, the relationship between the prospective parents, their physical and mental health, the larger family environment, the reasons for incarceration, and the previous criminal record.

The National Academy of Medicine approves the development of family units and visiting rooms ; considers that MPA in prison is acceptable a priori if it complies with current bioethics legislation (medically proven infertility and a valid family project) ; rcommends that MAP centers decide whether or not to provide MAP for detainees (a heavy responsibility) ; recalls that, in case of conflict between the interests of the couple and those of the child, the child's welfare must be uppermost ; recommends that the psychomotor development of every child born or having spent time in prison with their mother, and whether conceived naturally or by MAP, should be monitored ; and emphasizes the need to inform the future parents of the risks, constraints and consequences of MAP, and to help them realize their parental responsibility.

INTRODUCTION

En 2011, l'Académie nationale de médecine (ANM) a été saisie de la délicate question de l'assistance médicale à la procréation (AMP) en prison par le médecin d'une Unité de consultation et de soins ambulatoires (UCSA). Malgré

le caractère assez exceptionnel d'une telle demande et en raison de la complexité des questions qu'elle soulève, ainsi que des interférences qu'elle implique avec les structures judiciaires et pénitentiaires, l'ANM a décidé de constituer un groupe de travail et d'établir un rapport dont la longueur témoigne à la fois de la multitude et de la diversité des questions soulevées et du souci de traduire les différences d'appréciation éventuellement survenues au sein du groupe. Son objectif majeur a été de mettre en évidence la gravité de la décision à prendre à l'égard des demandeurs, qu'elle soit négative ou positive. Dans le premier cas, le refus de recourir à une AMP aggrave le sentiment de rejet de la société. Dans le second, son acceptation ne peut que soulever de légitimes préoccupations quant aux conditions de naissance et surtout de développement de l'enfant du fait des contraintes de l'environnement carcéral.

UNE LONGUE HISTOIRE

La demande d'une AMP pour des personnes incarcérées n'est pas récente. C'est en 1977 qu'a été adressée la première demande d'insémination artificielle (IA) au Centre d'étude et de conservation du sperme (CECOS) à l'hôpital du Kremlin Bicêtre. La démarche n'était pas motivée par une infertilité mais par le fait que la femme aurait atteint l'âge de la ménopause à la date présumée de la libération de son compagnon détenu pour une longue peine, à Fleury-Mérogis. Après plusieurs entretiens avec le psychiatre de cet établissement et le médecin du CECOS, aucune contre indication médicale ou psychologique n'étant ressortie, trois éjaculats ont été recueillis dans l'établissement pénitentiaire et transférés au CECOS où ils ont été congelés. La femme est devenue enceinte au neuvième cycle d'insémination pratiquée par sa gynécologue en ville. De manière imprévue, le mode de conception fut révélé dans la presse avant l'accouchement en 1978 et l'histoire de ce couple connut un certain retentissement médiatique.

Au cours des années suivantes, plusieurs demandes d'AMP furent formulées par des femmes dont le compagnon était en détention. S'interrogeant sur le bien-fondé de ce type de démarche, Georges David saisit le Garde des Sceaux en 1982 au nom de la fédération des CECOS dans le même temps où une conduite à tenir était définie pour l'ensemble des centres. Elle était fondée pour l'essentiel sur la nécessité que la prise en charge médicale soit autorisée par les autorités pénitentiaires. Dans sa réponse, le conseiller du Garde des Sceaux assura que *« chaque fois que l'Administration pénitentiaire sera en mesure d'y procéder, le transfèrement du détenu concerné vers la prison la plus proche du centre de conservation pourra être effectué »* pour faciliter l'organisation de la congélation du sperme. Considérant le statut matrimonial des détenus, il était précisé que *« c'est au médecin qu'il appartient de s'en assurer lui-même dans le respect du code de déontologie et du secret médical »*.

« Quant aux frais exposés par cette technique d'insémination, ils ne pourraient qu'incomber aux patients... Les intéressés ne pouvant bénéficier d'une prise en charge par la Sécurité Sociale... dans la mesure où il ne s'agit pas du traitement de la stérilité ».

Malgré ces encouragements et la neutralité bienveillante de l'administration pénitentiaire, les médecins, aussi bien ceux travaillant dans les centres d'AMP que ceux exerçant en milieu carcéral, ont continué à s'interroger sur le sens d'une AMP ne répondant pas à une indication médicale et sur les conditions de sa réalisation. À titre d'exemple, on peut citer la lettre adressée en 1988 par Georges David à Xavier Emmanuelli, médecin chef de la maison d'arrêt de Fleury-Mérogis, qui le sollicitait pour un couple : *« Il nous est apparu que de telles demandes, se situant dans un contexte où il n'y a pas de problème de stérilité d'origine pathologique, ne concernent pas le corps médical. En effet, c'est uniquement l'impossibilité de réaliser des rapports sexuels physiologiques qui constitue l'obstacle à la procréation. On se trouve donc devant un problème relevant non du corps médical mais de l'administration pénitentiaire. Je dirai en clair et dans une formulation raccourcie : Jusqu'où veut-on qu'aille la peine ? Veut-on ou non qu'il y ait privation des rapports sexuels entre conjoints ? Veut-on ou non qu'il y ait la possibilité de procréation ?* ».

En 1991, nouveau rebondissement. Le ministre de la justice, Henri Nallet, suscite une polémique en décidant d'autoriser les détenus à bénéficier des techniques de l'AMP qu'il y ait ou non une indication médicale. Claude Evin, ministre des affaires sociales et de la solidarité et le Conseil national de l'Ordre des médecins, réagissent vivement, considérant que ces techniques doivent impérativement rester dans le champ de la thérapeutique.

Depuis cette date, les centres d'AMP continuent à recevoir des demandes pour des couples dont l'un des partenaires ou les deux sont détenus sans que les questions suscitées par ces demandes n'aient toujours reçu des réponses claires et satisfaisantes, tant pour les médecins exerçant en milieu pénitentiaire que pour ceux exerçant dans les centres de procréation médicalement assistée.

Au cours des auditions, il est apparu aux membres du groupe de travail que ces questions d'apparence ponctuelle dépassaient en fait amplement le cadre de l'AMP pour des personnes détenues et étaient représentatives des conséquences des progrès médicaux et de l'évolution de notre société.

L'ÉTAT DES LIEUX

Les dispositions législatives françaises

La loi pénitentiaire

Avant 1994, la santé des détenus était organisée sur la base de l'article D. 380 du code de procédure pénale. Lors de son incarcération, le détenu perdait sa

couverture sociale, la prise en charge incombait à l'administration pénitentiaire au même titre que le gîte et le couvert. Les soins étaient gratuits, assurés à l'infirmerie par un médecin vacataire choisi par le directeur de l'établissement.

Les coûts étaient assumés par l'administration pénitentiaire y compris les hospitalisations.

À partir de 1983, une évolution apparaît. Le contrôle de la santé des détenus est confié à l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) alors qu'il dépendait de l'Inspection Générale de la Justice (IGJ). En 1985, l'infirmerie centrale des prisons de Fresnes devient établissement public national de santé. La même année sont créés les Services médicaux psychologiques régionaux (SMPR), au nombre de vingt-six à ce jour, pour la prise en charge des soins psychiatriques. En 1987, un programme de 13 000 places par ouverture de vingt-et-un établissements, réservées aux fins de peine ou à de courtes peines, est confié à un groupe privé pour dix ans où tout est réglé par des organismes privés, même la santé. En 1989, est établie une convention liant la maison d'arrêt de Fleury-Mérogis et le Centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH) Pitié-Salpétrière pour traiter les détenus infectés par le VIH. Ces conventions sont ensuite étendues à d'autres pathologies et d'autres établissements (Laon, Chateauroux). Enfin en 1992, le Haut Comité de Santé Publique (HCSP) se voit confier par les ministres de la santé et de la justice une mission afin de faire un état des lieux et de proposer des solutions. Le rapport est remis en janvier 1993.

La loi du 18 janvier 1994 réforme alors complètement le système de santé pénitentiaire dans le but d'assurer aux personnes détenues une qualité et une continuité des soins équivalentes à celles dont bénéficie l'ensemble de la population selon deux axes prioritaires :

— le service public hospitalier assure les soins en prison avec la création dans les établissements pénitentiaires d'Unités de consultation et de soins ambulatoires (UCSA) (art. L 6112-1 CSP). Ces unités sont rattachées à un établissement de santé de référence qui est en général l'établissement hospitalier de proximité. Les praticiens hospitaliers en charge de l'UCSA sont rattachés à l'hôpital et sont donc indépendants de l'administration pénitentiaire. D'autre part, sont créées des Unités hospitalières sécurisées interrégionales (UHSI), au nombre de huit si on inclut l'unité de l'hôpital de Fresnes, destinées aux hospitalisations de plus de huit jours ;
— les détenus ainsi que leurs ayants droit sont affiliés au régime général de l'assurance maladie et l'État verse une cotisation forfaitaire (art. 381-3 CSS).

Les textes d'application suivent rapidement : décret du 27 octobre 1994 et circulaire du 8 décembre 1994 relative à l'organisation des soins somatiques et psychiatriques, accompagnés d'un guide méthodologique. Plus récemment, le

principe d'égalité des soins a été réaffirmé par l'article 46 de la loi pénitentiaire n° 2009-1436 du 24 novembre 2009 ainsi que la fonction de réinsertion de la détention : « *Le régime d'exécution de la peine de privation de liberté concilie la protection de la société, la sanction du condamné et les intérêts de la victime avec la nécessité de préparer l'insertion ou la réinsertion de la personne détenue afin de lui permettre de mener une vie responsable et de prévenir la commission de nouvelles infractions » (art.1).*

Au plan psychiatrique, la demande croissante de soins a conduit à une organisation à trois niveaux :

— niveau 1 : prise en charge individuelle et de groupe développée dans les UCSA et les SMPR, l'UCSA ne possédant pas de consultations en psychiatrie lorsqu'un SMPR existe ;
— niveau 2 : possibilité d'une hospitalisation de jour dans la plupart des SMPR ;
— niveau 3 : hospitalisation complète en unité hospitalière spécialement aménagée située à l'extérieur de la prison (UHSA).

La loi de bioéthique et l'AMP

La loi relative à la bioéthique votée en 2011(loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011) a confirmé la finalité exclusivement médicale de l'AMP (art. L 2141-2 CSP) : « *l'assistance médicale à la procréation a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité.* **Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement constaté** ».

Les conditions d'application sont précisées (art. L 2141-2 CSP) : *« l'homme et la femme formant un couple doivent être vivants, en âge de procréer et consentir préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination. Font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons le décès de l'un des membres du couple, le dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou* **la cessation de la communauté de vie**, ainsi que la révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation ».

L'AMP ne peut être réalisée que dans des centres autorisés et depuis 2004, les activités sont encadrées par l'Agence de la Biomédecine (ABM) qui a entre autre pour mission « *de suivre, d'évaluer et, le cas échéant, de contrôler les activités médicales et biologiques (...) relevant de sa compétence et de veiller à la transparence de ces activités* » (art. L 1418-1 CSP).

Il n'est pas inutile de rappeler que la loi a prévu une lourde sanction pénale pour le fait de procéder à une AMP en méconnaissance des conditions posées par l'article précité : cinq ans d'emprisonnement et 75 000 euros d'amende.

Le contexte carcéral

Quelques données de base sur l'état de la population carcérale en 2011 sont indispensables pour une bonne compréhension du problème.

Les détenus sont essentiellement des hommes ; 3,4 % seulement était des femmes, pourcentage toutefois en hausse par rapport à 2009. Cette augmentation est d'autant plus remarquable qu'elle porte sur les femmes condamnées qui représentaient 72,2 % de la population féminine écrouée.

Six établissements pour longue peine, disposant de 663 places en métropole, recevaient des femmes condamnées : trois exclusivement réservés aux femmes (Marseille, Poitiers, Rennes), trois étant des quartiers réservés au sein d'un centre pénitentiaire dédié à la population masculine et féminine (Bapaume, Joux la ville, Roanne). Aucune femme n'étaient détenue en maison centrale.

Les peines courtes sont de loin les plus nombreuses. La durée moyenne de détention s'élevait à 9,4 mois en 2009 et 67 % des condamnés étaient détenus en maison d'arrêt, maisons qui accueillent les prévenus en attente de jugement et les condamnés dont le reliquat de peine est inférieur à un an.

Il existe une surpopulation carcérale. Chez les hommes, elle atteignait 100 à 200 % dans les maisons d'arrêt. Chez les femmes, elle était supérieure à 100 % dans trente-neuf maisons d'arrêt ou quartiers maison d'arrêt, et supérieur à 150 % dans sept autres. Le 1er septembre 2012, le nombre de détenus était de 66 126 pour 57 385 places, soit un taux d'occupation de 115,2 %.

Par ailleurs, la population carcérale s'est modifiée : augmentation du nombre d'auteurs d'infraction à caractère sexuel, du nombre des toxicomanes et des détenus atteints de troubles psychiatriques, du nombre de récidives, allongement de la durée des peines, fréquence des suicides, entre autres. De même doit être notée la fréquence des antécédents sociaux, judiciaires ou médicaux, des troubles psychiatriques, de l'illétrisme ou du faible niveau éducatif chez les détenus.

La demande d'AMP en milieu carcéral

Des situations différentes

Une demande d'Assistance médicale à la procréation peut être faite dans différentes circonstances. Il peut s'agir de réaliser un projet parental qui ne peut être satisfait parce que la détention ne permet pas à la fertilité naturelle de s'exprimer ou qu'il existe une infertilité de cause médicale.

Différents types de situations peuvent alors se manifester. Soit l'AMP a été entreprise avant la détention et il s'agit de la poursuivre, soit l'infertilité a été diagnostiquée avant la détention mais l'AMP n'a pas été entreprise, soit

l'infertilité est diagnostiquée alors que l'un et/ou l'autre membre du couple sont détenus. Dans tous les cas, l'AMP nécessite que soient réalisés des entretiens et des investigations préalables qui ne peuvent être mis en œuvre que dans un centre spécialisé.

Si c'est l'homme qui est détenu, la réalisation de l'AMP nécessite qu'il soit extrait au moment de l'acte pour procéder à un recueil de sperme. Cependant, il est possible de trouver des aménagements. Le sperme peut avoir été prélevé au préalable et conservé congelé ce qui simplifie considérablement l'organisation de l'AMP en évitant d'extraire le détenu à une date conditionnée par l'ovulation de la femme et de répéter les prélèvements si plusieurs cycles de traitement se révèlent nécessaires. Dans ce cas la femme pourra être prise en charge selon les procédures habituelles et l'enfant pourra être élevé par sa mère non détenue.

Si c'est la femme qui est détenue ou si les deux partenaires le sont, le suivi médical est beaucoup plus complexe à organiser, notamment si l'AMP est une fécondation in-vitro (FIV). En effet, le suivi du traitement hormonal précédant le prélèvement ovocytaire nécessite que des dosages hormonaux et des échographies soient réalisés plusieurs fois pendant une période de dix à quinze jours. Soit la femme pourra être extraite autant que nécessaire, soit elle devra être hospitalisée dans l'établissement réalisant l'AMP. Le prélèvement ovocytaire implique de toute façon une hospitalisation de jour. Le transfert embryonnaire réalisé entre deux et cinq jours plus tard peut être fait en ambulatoire. L'enfant pourra être élevé par le père à partir de la naissance mais il est beaucoup plus probable qu'il restera avec la mère en détention.

Signalons, par ailleurs, que ce rapport n'envisage pas la situation où des gamètes sont cryoconservés avant un traitement potentiellement stérilisant. Cet acte régulièrement pratiqué, y compris pour des personnes détenues, a pour seul but de préserver la fertilité. Il peut concerner une personne ne vivant pas en couple. C'est seulement dans un deuxième temps qu'une AMP sera éventuellement prévue et que devront être évoquées les différentes questions discutées dans ce rapport si la personne est détenue.

La demande en France

Le groupe de travail a interrogé les centres autorisés d'AMP sur les demandes éventuelles qui ont été formulées par des personnes détenues au cours des trois dernières années. Vingt-neuf centres ont répondu à l'enquête, soit près de 30 %.

Douze centres ont été sollicités au moins une fois alors que l'un ou l'autre des partenaires était détenu. Onze fois, il s'agissait de centres hospitaliers dont neuf Centres Hospitalo-Universitaires (CHU). Ces centres étaient situés dans la région parisienne (six cas), ainsi qu'à Angers, Marseille, Perpignan, Rouen, Saint Etienne et Strasbourg.

Les centres ont reçu un total de seize demandes (de 1 à 3) formulées par l'un et/ou l'autre partenaire (9 fois) ou par un médecin d'une UCSA (5 fois). Dans douze cas, c'est l'homme qui était détenu, dans quatre cas les deux partenaires l'étaient.

Le plus souvent, il existait une indication médicale confirmée (14 fois sur 16).

Trois AMP ont été réalisées : deux fois il s'agissait d'une FIV/ICSI et une fois d'un transfert d'embryons congelés. Deux fois sur trois, l'AMP avait été entreprise avant la détention. Dans l'un de ces cas, l'équipe a été informée de l'incarcération au moment du recueil du consentement, en fin de stimulation ovarienne et avant le prélèvement d'ovocytes. Le consentement de l'homme a été donné par l'intermédiaire du médecin de l'UCSA. Une seule naissance (gémellaire) a été obtenue.

Les critères considérés par les centres pour faire ou non l'AMP ont été par ordre décroissant sur une échelle de 0 à 5 : l'intérêt de l'enfant (4,5 en moyenne), l'indication de l'AMP (3,9), la longueur de la peine (3,6), les possibilités de procréation offertes à tous les détenus (3,5), et le motif de la détention (2,9), cette dernière case n'étant pas toujours remplie.

La situation dans les autres pays

De très rares demandes d'AMP ont été relevées dans différents pays.

En Espagne, deux femmes ont eu l'autorisation de faire une FIV en 2008 et 2010 et ont pu éventuellement bénéficier d'une liberté conditionnelle dans ce but.

Aux États-Unis, deux demandes de pouvoir inséminer des femmes avec du sperme de leur mari incarcéré, en dehors de toute indication médicale, ont conduit à des décisions judiciaires contradictoires au début des années 2000. En 2001, une Cour d'appel fédérale a considéré qu'une procréation n'était pas incompatible en soi avec le statut d'une personne détenue.

En Australie, la cour suprême de l'État de Victoria a autorisé une femme détenue à bénéficier d'une FIV en 2010.

En Israël, les autorités pénitentiaires et le procureur général ont donné une autorisation en 2006 pour que du sperme puisse être sorti de prison afin d'être utilisé par insémination artificielle sans qu'il y ait stérilité. Finalement le couple a pu procréer naturellement après qu'il ait reçu l'autorisation de visites conjugales intimes.

Au Royaume-Uni, vingt-huit demandes d'insémination artificielle ont été recensées de 1996 à 2007, date de l'arrêt Dickinson c. Royaume-Uni (voir ci-dessous). Douze n'avaient pas été maintenues, une avait été retirée car les intéressés avaient rompu, un demandeur avait bénéficié d'une libération conditionnelle et deux demandes étaient pendantes à la date de l'arrêt. Sur les douze demandes restantes, trois avaient été accordées et neuf refusées. Il est

difficile de savoir ce qui s'est passé depuis 2007. Apparemment les seize demandes qui ont été déposées auprès des pouvoirs publics ont été rejetées.

En résumé, les demandes d'AMP concernant des personnes détenues sont rares. En France, elles sont formulées principalement auprès des CHU. Elles intéressent essentiellement des couples dont l'homme est détenu mais aussi des situations où les deux partenaires sont incarcérés. Les demandes sont presque toujours motivées par une indication médicale. Les critères prioritaires considérés par les équipes pour accepter sont l'intérêt de l'enfant et l'indication de l'AMP.

LES QUESTIONS SUSCITÉES PAR LES DEMANDES D'AMP POUR DES PERSONNES DÉTENUES

Jusqu'où veut-on qu'aille la peine ? Quel est le sens de l'incarcération ?

Au cours des dernières années, **l'appréciation du sens donné à l'incarcération a très nettement évolué**. Dans les différentes fonctions traditionnellement attribuées à la peine, qui incluent, d'une part les notions de sanction, d'exemplarité, de dissuasion, et de protection de la population, d'autre part de réinsertion, on a pu observer une tendance croissante à favoriser la réinsertion, comme le démontrent à l'évidence les recommandations du Conseil de l'Europe.

Ces recommandations Rec(2006)2 prennent en compte les principes contenus dans la Convention de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales, notamment l'article 8 sur le droit au respect de la vie privée. Elles rappellent que dans l'exécution des peines privatives de liberté, les impératifs de sécurité, de sûreté et de discipline doivent aller de pair avec des garanties quant aux conditions de détention qui, non seulement ne doivent pas porter atteinte à la dignité humaine mais offrir en outre *« une prise en charge permettant la préparation à leur réinsertion dans la société »*.

Au nombre des principes fondamentaux, on relève les articles suivants :

« Les personnes privées de liberté conservent tous leurs droits qui ne leur ont pas été retirés selon la loi par la décision les condamnant à une peine d'emprisonnement ou les plaçant en détention provisoire » (Partie I.2), *« les restrictions imposées aux personnes privées de liberté doivent être réduites au strict nécessaire et doivent être proportionnelles aux objectifs légitimes pour lesquels elles ont été imposées »* (Partie I.3), « *La vie en prison est alignée aussi étroitement que possible sur les aspects positifs de la vie à l'extérieur de la prison »* (Partie I.5), *« Chaque détention est gérée de manière à faciliter la réintégration dans la société libre des personnes privées de liberté »* (Partie I.6).

Toutes les personnalités auditionnées, quelle que soit leur fonction, ont exprimé leur adhésion a ces principes sous réserve toutefois du caractère dangereux et manipulateur de certains individus.

Ces principes fondamentaux inspirent également la Partie III des recommandations du Conseil de l'Europe qui concerne la santé. Le texte recommande **l'alignement des soins dispensés en prison sur ceux dispensés et disponibles dans la société libre,** *sans aucune restriction*. Ce principe d'équivalence est appliqué en France depuis 1994 [1].

Pour mémoire, l'exécution des décisions de la Cour européenne se borne à une indemnisation des requérants par l'État condamné. Elle n'a pas le pouvoir d'abroger une loi ou un règlement. Cependant, la convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme s'impose aux États et donc à l'État français et à l'ordre juridique interne par application de l'article 55 de la Constitution du 4 octobre 1958. La Convention européenne a donc une valeur supérieure à la loi française et tout justiciable peut l'invoquer.

La privation de liberté implique-t-elle une privation de rapports sexuels entre conjoints ? Quelles sont les possibilités de procréation ?

Les recommandations du Conseil de l'Europe prennent également en compte l'article 12 de la Convention de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales sur **le droit de se marier et de fonder une famille** : *« À partir de l'âge nubile, l'homme et la femme ont le droit de se marier et de fonder une famille selon les lois nationales régissant l'exercice de ce droit »*. Ce droit est reconnu aux détenus. Selon les termes même des règles pénitentiaires européennes (R24-4) : *« les modalités des visites doivent permettre aux détenus de maintenir et de développer des relations familiales de façon aussi normale que possible ».* Plusieurs arrêts de la Cour européenne des droits de l'homme sont venus confirmer cette prise de position depuis le premier arrêt datant du 13 décembre 1979 « Hamer c/ Royaume-Uni ». Un de nos interlocuteurs a même déclaré que le refus de ces principes pourrait être considéré comme « une double peine ».

1. Ces directives européennes ont été parfois contestées par les États. Ainsi, en 2006, le gouvernement du Royaume-Uni, a exprimé son opposition à cette conception extensive des droits des détenus, alléguant : a) que l'impossibilité pour les détenus de fonder une famille constituait une conséquence explicite de l'emprisonnement, b) que le maintien de la possibilité pour les détenus de concevoir des enfants pendant la détention pourrait donner lieu à de graves et légitimes préoccupations du public, c) qu'il n'était pas souhaitable, de manière générale, que les enfants soient élevés au sein d'une famille monoparentale. Le Royaume-Uni a récemment introduit un recours contre les décisions de la CEDH et l'application de la Convention du conseil de l'Europe et a demandé qu'une marge d'appréciation plus large soit laissée aux États qui sont en principe les mieux placés pour appliquer les droits prévus par les textes et les décisions européennes. Il n'a cependant pas eu gain de cause, obtenant seulement qu'une référence à cette marge d'appréciation soit mentionnée dans le préambule de la convention (décision du 19 avril 2012).

Dans la droite ligne de ces préconisations, **les pouvoirs publics et l'administration pénitentiaire française ont décidé de favoriser le développement des liens familiaux** ce qui suppose non seulement pour les détenus de recevoir dignement leur famille, mais aussi d'avoir des rapports sexuels, sous réserve des impératifs de sécurité et bien que le mot « sexualité » n'apparaisse jamais dans les textes.

C'est pourquoi ont été expérimentées en France depuis septembre 2003 des **unités de vie familiale** (UVF) [2] qui permettent aux personnes incarcérées de partager des moments d'intimité sans surveillance, et cela à la satisfaction des familles, des détenus, de l'administration pénitentiaire et des personnels.

Dans le même esprit, ont été aménagés des parloirs sans surveillance directe et continue appelés **parloirs familiaux** (PF) [3], compromis entre les UVF et les parloirs « classiques » où les rapports ne peuvent être que furtifs et où *« le fait d'imposer à autrui des actes obscènes ou susceptibles d'offenser la pudeur est punie »*. Il n'en demeure pas moins que ces rapports furtifs, plus ou moins tolérés, sont à l'origine de « bébés parloirs » dont il est difficile d'apprécier le nombre.

On doit remarquer qu'en 2011 :

— le total des établissements comportant des UVF et des PF était de vingt-huit ce qui ne représentait que 14,7 % des cent quatre-vingt-onze établissements pénitentiaires. On doit cependant noter qu'en septembre 2012, le nombre des UVF ouvertes était de soixante-dix et qu'il sera de quatre-vingt-trois en 2013 ;

— l'accès aux UVF n'est pas simple. Il fait l'objet d'une double demande écrite émanant l'une du détenu, l'autre de sa compagne qui doit être titulaire d'un permis de visite. Il doit être précédé d'une période de visite en parloir classique pour évaluer la qualité de la relation. Il doit être précédé également d'un ou de plusieurs entretiens avec un membre du service

2. La modalité de fonctionnement de ces unités a été précisée par une circulaire de l'administration pénitentiaire du 26 mars 2009. Il s'agit d'appartements meublés, de type F2 ou F3, situés dans l'enceinte pénitentiaire, à l'extérieur de l'espace de détention et conçus pour y mener une vie autonome. Toute personne détenue *« peut bénéficier à sa demande d'au moins une visite trimestrielle dont la durée est fixée en tenant compte de l'éloignement du visiteur »*, pouvant varier de 6 à 72 heures. Au 1er février 2012, 60 UVF existaient, réparties sur 19 établissements. Tous les établissements du programme immobilier en cours en seront dotés.

3. Les parloirs familiaux sont des pièces fermées à clé, d'une superficie de 12 à 15 m^2, pourvus de sanitaires, d'un mobilier modulable et de la possibilité de prendre une boisson chaude. La durée du parloir ne peut dépasser la journée, fractionnée par une coupure à l'heure du déjeuner car il n'est pas possible d'y prendre un repas. Toutes les personnes détenues peuvent également en bénéficier à condition « *de démontrer l'existence d'un lien de parenté juridiquement établi ou d'un lien solide avec une autre catégorie de visiteur* ». Au 1er février 2012, 33 PF existaient répartis sur 9 établissements. Les jours et la durée d'accès aux UVF et PF sont déterminés par le règlement intérieur. Pour les prévenus, l'accord de l'autorité judiciaire compétente est nécessaire.

pénitentiaire d'insertion et de probation (SPIP). La décision est prise par le chef d'établissement qui en informe le juge de l'application des peines ou son délégué, après avoir recueilli l'avis, lors d'une commission pluridisciplinaire, du directeur du SPIP ou de son représentant, d'un membre du personnel de surveillance en charge des UVF ou de toute personne susceptible de l'éclairer utilement ;

— les détenus incarcérés dans certains établissements rencontrent des difficultés d'accès aux UVF en raison de la surpopulation carcérale et du grand nombre des demandes ;

— la limitation des rencontres familiales, parfois réduite à une seule par trimestre, rend difficile l'expression de la fertilité naturelle.

Un plan d'action visant à doter l'ensemble du parc pénitentiaire d'UVF et de PF, est à l'étude.

En résumé, si rien ne s'oppose en principe à ce que les couples puissent avoir des relations sexuelles et procréer naturellement quand l'un des deux ou les deux sont détenus, les possibilités pratiques ne sont pas encore très étendues.

La réalisation d'une AMP peut-elle être placée sur le même plan que celui d'une autre pathologie ?

L'ensemble des traitements de l'infertilité étant pris en charge par l'assurance maladie, il apparaît que ceux-ci, bien que d'essence différente, **doivent être inclus sans conteste dans la sphère des soins de santé**. Dès lors que les détenus peuvent se marier, avoir des rapports sexuels, fonder une famille et que les traitements de l'infertilité sont admis comme des soins de santé à part entière, se pose la compatibilité de l'AMP avec la loi bioéthique française, des intérêts en jeu, de la possibilité matérielle d'en réaliser les actes, d'en fixer les limites.

La réalisation d'une AMP pour un détenu est-elle compatible avec la loi ?

Le principe de l'AMP dans ce contexte a été approuvé par la majorité des personnes auditionnées par le groupe de travail et les membres de ce groupe dès lors que les **deux conditions** fixées par les lois de bioéthique révisée en 2011 sont remplies :

— **infertilité médicalement prouvée ;**
— **persistance d'une communauté de vie.**

L'infertilité médicalement prouvée

Aux termes de la loi, **il n'y a pas lieu de mettre en œuvre une AMP en l'absence de la preuve médicalement démontrée d'une infertilité. La**

séparation due à la détention, « infertilité sociale », ne pouvant être assimilée à une infertilité médicale.

L'acceptation de ce principe impliquerait que tous les détenus puissent accéder à des relations intimes avec leur partenaire sous réserve des impératifs de sécurité et que le diagnostic d'infertilité puisse être établi ou confirmé. Cette position de principe ne tient pas compte en effet de l'inégalité qui pourrait exister, d'une part entre les détenus fertiles et ceux qui ne le sont pas, d'autre part entre ceux qui peuvent bénéficier de parloirs familiaux ou d'unités de vie familiale et ceux qui ne le peuvent pas.

La persistance d'une communauté de vie

Juridiquement, il s'agit d'une obligation découlant du mariage ainsi qu'une condition d'accès à la nationalité française. La notion de communauté de vie comporte en principe un aspect matériel (cohabitation physique) et un aspect affectif (volonté de vivre ensemble). Pour refuser une expulsion, la jurisprudence a déjà pu considérer que la communauté de vie d'un couple constitué d'un homme étranger incarcéré, qui avait épousé sa compagne française en prison, n'avait pas cessé *« eu égard aux possibilités d'expression de la vie familiale qu'offre le régime d'incarcération »* (Cour administrative de Douai, 28 septembre 2000). Au regard de cette jurisprudence, il n'est pas certain que l'on puisse opposer à un détenu la condition de communauté de vie posée à l'article L.2141-2 al 2 CSP.

La plupart des personnes auditionnées n'ont pas vu de contradiction avec la loi, dès lors que la communauté de vie est préalable à la prison, que les détenus bénéficient de permissions de sortie ou même de rencontres régulières au sein des parloirs familiaux ou des unités de vie familiale, d'autant que l'administration pénitentiaire s'efforce de réunir les couples dans un lieu où coexistent des quartiers pour hommes et femmes quand les deux sont détenus. En revanche, l'hypothèse émise que la situation des personnes détenues pouvait être assimilée à celle de nombreux couples qui vivent éloignés l'un de l'autre du fait de leur activité professionnelle, n'a pas été retenue.

Le respect des conditions fixées par la loi pour accéder à une AMP implique que la décision revienne au médecin exerçant dans un centre autorisé pour cette activité. En cas de refus, le motif de la décision doit être clairement signifié aux intéressés.

Les divergences exprimées

Le groupe de travail a été confronté à des positions très contrastées sur l'opportunité d'autoriser l'AMP en prison :

— Plusieurs personnalités, parmi les plus favorables aux personnes en détention, se sont paradoxalement élevées contre tout projet d'AMP en

prison craignant que ces pratiques viennent compenser l'absence d'unités de vie familiale. En aucun cas l'AMP ne devrait devenir une « rustine ».

— À l'opposé, la Cour Européenne des droits de l'homme (CEDH) s'est prononcée en faveur de l'AMP, même en l'absence de la preuve médicale d'infertilité, même en l'absence de communauté de vie, dans un arrêt exemplaire du 18 avril 2006, nº 44362/04, concernant l'Affaire Dickson c. Royaume-Uni **(annexe 1).**

Cette position de principe en faveur de l'AMP fut confirmée récemment en d'autres circonstances par la CEDH : « *la Cour considère que le droit des couples à concevoir un enfant et à recourir pour ce faire à la procréation médicalement assistée relève également de la protection de l'article 8, pareil choix constituant une forme d'expression de la vie privée et familiale* » (SH et autres contre Autriche 3 novembre 2011).

D'après la CDEH, le droit d'avoir recours à une PMA ne peut donc faire l'objet que de restrictions strictement nécessaires et proportionnées à un but légitime dans une société démocratique. L'impératif visant à s'assurer que le demandeur ne représente pas un danger pour l'enfant pourrait remplir la condition de nécessité et de but légitime.

Curieusement, l'avenir des enfants, préoccupation majeure des membres de l'Académie a été souvent relégué au second plan par de nombreux interlocuteurs entendus en audition. Or, bien que l'accueil des enfants en prison soit assez bien organisé, leur vie reste pleine d'aléas.

La réalisation d'une AMP pour un détenu est-elle compatible avec les aspirations de la société ?

Est-il possible d'ignorer la réticence d'une partie de l'opinion publique ? En Grande Bretagne, des parlementaires ont dit leur incompréhension que l'AMP des détenus soit prise en charge par des fonds publics alors que certains couples ne peuvent pas accéder à l'AMP du fait de l'insuffisance de moyens alloués à cette activité par le National Health Service. De manière similaire, un médecin pénitentiaire français a fait remarquer que l'opinion d'une majorité de nos concitoyens était encore fort éloignée de la conception admise par les autorités européennes, considérant comme anormal que des criminels aient autant de droits que les personnes respectant la loi.

LES INTÉRÊTS MIS EN JEU PAR UNE AMP POUR UNE PERSONNE DÉTENUE

Le désir du couple intentionnel

À l'aspect symbolique du principe « d'équivalence » énonçant que toute personne détenue, homme ou femme, devrait pouvoir bénéficier d'une AMP, on

peut ajouter que le désir d'enfant peut aider un détenu à se projeter dans l'avenir, ce qui est surtout vrai pour les femmes. Certaines vont développer un sentiment d'estime de soi, de valorisation, de plénitude grâce à leur enfantement ce qui leur permettra de mieux se réinsérer dans la vie courante, tandis que la réalisation de ce projet parental permettra à d'autres de lutter victorieusement contre leur addiction. Le désir d'enfant peut également contribuer à un renforcement des liens affectifs dans le couple et à une meilleure réinsertion sociale. Cependant, on ne peut exclure que ce désir puisse être « instrumentalisé » soit pour obtenir de meilleures conditions d'incarcération, soit pour bénéficier d'un aménagement de peine ou d'une sortie anticipée.

En fait, il est capital d'apprécier avant tout le projet parental à sa juste valeur et de le confronter à l'intérêt de l'enfant.

L'intérêt de l'enfant

Face au désir du couple intentionnel, on doit considérer l'intérêt de l'enfant, son bien-être et son avenir qui se posent de manière très différente selon que c'est le père, la mère voire les deux qui sont détenus.

— Dans le premier cas, de loin le plus fréquent, la mère libre peut élever l'enfant. Tout dépend de sa capacité à le faire ;
— Dans les deux autres cas, l'enfant va naître en prison ou y viendra avec sa mère d'où l'intérêt de connaître l'organisation pénitentiaire française concernant l'accueil de ces enfants **(annexe 2).** Bien que beaucoup plus rare, cette situation n'est pas marginale. Entre cinquante et soixante nourrissons sont accueillis chaque année dans les établissements pénitentiaires. Ils le sont soit parce que la mère était enceinte lors de sa mise en détention, soit parce que sa grossesse a été découverte pendant le temps de son incarcération, soit parce qu'elle a été condamnée alors qu'elle avait un enfant âgé de moins de dix-huit mois et qu'elle a refusé de s'en séparer, soit enfin parce qu'elle a été enceinte volontairement ou non pendant sa détention. Au-delà de dix-huit mois, l'enfant qui n'est pas détenu, ne peut plus rester auprès de sa mère, sauf exception.

Rappelons que l'article 3-1 de la Convention internationale des droits de l'enfant adoptée par l'Assemblée générale des Nations Unies le 20 novembre 1989 indique : *« Dans toutes les décisions qui concernent les enfants, qu'elles soient le fait des institutions publiques ou privées de protection sociale, des tribunaux, des autorités administratives ou des organes législatifs, l'intérêt supérieur de l'enfant doit être une considération primordiale ».* On doit souligner qu'à côté des droits de l'enfant existe aussi un droit à l'enfance, le droit de vivre suffisamment longtemps et tranquillement la période de l'enfance. Malgré les améliorations indiscutables apportées au séjour des enfants avec leur mère

en détention **(annexe 2)**, l'enfant dont la mère ou les deux parents sont emprisonnés a tendance à cumuler les handicaps.

Après l'accouchement, l'établissement du lien entre la mère et l'enfant est fragile. Cette fragilité peut être due au passé de la mère et/ou à sa personnalité. Dans une étude de Rouillon et coll. [4], 37 % des femmes détenues avaient un très faible niveau éducatif, 18 % avaient déjà été suivies par un juge pour enfants, 20 % avaient fait l'objet d'un placement en foyer ou famille d'accueil et 40 % disaient avoir subi des maltraitances physiques, psychologiques ou sexuelles.

Dans d'autres cas, la fragilité du lien entre la mère et l'enfant est liée aux répercussions de la détention sur la mère. Passé le cap de l'authentique dépression du post-partum, le comportement maternel peut aller d'un état de dépression mineure souvent masqué ou d'une apathie plus ou moins profonde à une expansivité anormale et revendicative. Certaines femmes développent un sentiment de culpabilité. D'autres vont projeter sur leur bébé leur sentiment de frustration. Souvent s'installe un état fusionnel entre la mère et son enfant rendant plus difficile l'inéluctable séparation.

D'autres difficultés sont dues aux contraintes réglementaires de la détention qui constituent un obstacle au bien être de l'enfant. Dans certaines maisons d'arrêt, les conditions matérielles rendent plus difficile la vie du nouveau né soumis au bruit, à un espace restreint, à la limitation du contact avec l'environnement naturel.

Un autre facteur important pour le développement de l'enfant est la cohésion de la famille. Or, le taux de rupture des couples serait de 11 % au cours du premier mois de détention, de 20 % au cours de la première année et de 25 % dans les deux ans, les hommes ayant tendance à quitter plus souvent leurs épouses ou compagnes nettement plus fidèles. Bien que différents, on peut arguer que tous ces facteurs défavorables ne sont pas l'apanage des enfants de mères détenues.

Il est également intéressant de souligner que l'argument de l'absence du père a justifié le choix du législateur français d'interdire l'insémination et le transfert d'embryon post-mortem.

Mais une autre exigence est essentielle pour l'avenir de l'enfant : c'est la manière dont sera négociée la séparation de sa mère qui doit toujours être préparée, précédée éventuellement de séjours d'une durée progressive dans le futur lieu d'accueil de l'enfant. Il convient au juge d'application des peines ou au juge d'instruction d'autoriser des permissions de sortie ou des sorties sous escorte de la mère pour qu'elle puisse accompagner son enfant dans son futur

4. F. Rouillon, A. Duburcq, F. Fagnani, B. Falissard — Étude épidémiologique sur la santé mentale des personnes détenues en prison. Communication présentée à l'audition publique « Expertise psychiatrique pénale » organisée par la Fédération Française de Psychiatrie, 2008.

lieu d'accueil. De même, l'administration pénitentiaire a prévu que, durant les six mois suivant son départ, l'enfant pourra être admis à séjourner pour de courtes périodes auprès de sa mère.

Quoiqu'il en soit, les avis des pédiatres divergent. Les uns estiment que favoriser la naissance d'un enfant dont la mère est en prison est regrettable — et même pour certains inadmissible — et ne pourrait se concevoir que si on envisage des solutions alternatives à l'incarcération, un aménagement de peine, une libération anticipée ou une libération conditionnelle, cette dernière étant possible lorsque la peine est inférieure ou égale à quatre ans et que l'enfant est âgé de moins de dix ans. D'autres sont moins pessimistes. Ils pensent que ce qui importe avant tout est la stabilité affective des premiers mois, « l'étayage » de l'enfant, son intérêt premier étant de pouvoir se construire avec une figure d'attachement principale, en l'occurrence la mère plus que le père. Certains enfants seraient même capables de construire dans leur esprit un véritable roman familial.

Deux questions subsidiaires ont été posées à nos interlocuteurs :

— La première concerne la souffrance que pourrait ressentir un enfant ou un adolescent apprenant que l'un de ses parents ou les deux sont des criminels avérés frappés d'une lourde peine de réclusion. Les réponses obtenues ont été évasives ;
— La seconde a porté sur la possibilité qu'un enfant remette en cause les circonstances de sa conception, évoque un préjudice et instruise un procès contre ses parents pour l'avoir fait naître dans des conditions particulièrement défavorables, à l'instar de ce qui a été observé aux États-Unis par des enfants nés de mères ayant consommé du crack. Les réponses ont été claires : aucun procès de ce type n'a eu lieu en France, mais on ne peut exclure que des plaintes d'enfants conçus par AMP puissent se manifester.

En fait, il serait très souhaitable pour apprécier l'avenir de ces enfants à sa juste valeur de pouvoir disposer d'études à long terme. Malheureusement, on en est réduit à des supputations tant les données sur leur développement et le retentissement de leur prime enfance en prison semblent rares. Les conclusions d'une étude menée par Catan [5] de 1986 à 1988 en Angleterre sur les performances des bébés vivant dans les unités mères-enfants pendant les deux premières années de leur vie sont nuancées. Pour ce qui concerne les premiers mois, le développement des enfants nés en prison ne présentait pas les retards sévères mis en évidence pour les enfants en institution telles que les

5. Cette étude, citée par le rapport du Comité consultatif Belge est fondée sur l'observation de deux groupes d'enfants, les uns vivant avec leur mère en prison, les autres à l'extérieur, essentiellement dans des familles d'accueil. Le développement des enfants était évalué, chaque mois, à l'aide des « échelles de développement mental de Griffith » (1954), test standardisé évaluant le développement social, linguistique, cognitif et psychomoteur pour les deux premières années de la vie.

orphelinats. Cependant, les scores tendaient à décliner graduellement à partir du quatrième mois au plan locomoteur et cognitif, le déclin locomoteur étant attribué par les auteurs au manque d'activité des enfants, plus ou moins confinés, le déclin cognitif au manque des jeux éducatifs. Les auteurs concluaient cependant que les unités mères-enfants bien organisées avaient le potentiel pour aboutir à un développement normal des enfants.

En conclusion, pour mieux apprécier l'avenir des enfants, qui ne repose le plus souvent que sur des considérations personnelles, il serait éminemment souhaitable qu'une évaluation du développement de ces enfants soit réalisée, malgré la réticence très marquée, voire l'opposition de certains médecins pénitentiaires.

LES ASPECTS PARTICULIERS DE L'AMP EN PRISON

En dehors de toute considération éthique ou judiciaire, on ne peut faire abstraction des aspects purement pratiques évoqués tant par les médecins des UCSA que par les représentants de l'administration pénitentiaire ou les avocats. La réalisation d'AMP en prison pose des questions spécifiques.

La protection de la société et l'impératif de sécurité

Une des finalités de l'emprisonnement est d'isoler le détenu de la société afin de garantir la sécurité des citoyens. Cette finalité constitue une mission régalienne de l'État et le respect de la vie privée et familiale garanti par la Convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme n'est pas inconditionnel. L'article 8.2 de la Convention mentionne en effet des cas d'ingérence de l'État : *« pour autant que cette ingérence est prévue par la loi et qu'elle constitue une mesure qui, dans une société démocratique, est nécessaire à la sécurité nationale, à la sûreté publique, au bien-être économique du pays, à la défense de l'ordre et à la prévention des infractions pénales, à la protection de la santé ou de la morale, ou à la protection des droits et libertés d'autrui »*.

Cependant, à cet impératif de sécurité s'applique le principe de proportionnalité, le désir du couple intentionnel devant être confronté au risque entraîné par la mise en œuvre de la technique d'AMP. Un prélèvement de sperme pour insémination est à l'évidence moins complexe à organiser en terme d'extractions et d'escortes et entraîne donc moins de risque qu'une fécondation *in vitro* où une hospitalisation est nécessaire. D'autre part, on ne peut ignorer la dangerosité du ou de la détenu pouvant instrumentaliser la demande médicale. L'avis du juge d'application des peines est déterminant.

Les difficultés résultant de la diversité des intervenants

Une bonne coordination est essentielle dans l'application de toute technique d'AMP, déjà sujette à de nombreux échecs en temps normal. Cette coordination est encore plus délicate dans les circonstances d'une détention.

D'abord parce qu'elle dépend de l'intervention d'un grand nombre d'acteurs dont les préoccupations professionnelles sont normalement différentes. Les uns, personnels de l'administration pénitentiaire, policiers, gendarmes ont en vue la sécurité, les autres la santé.

Ensuite parce que le partage mutuel des informations entre les professionnels de santé et ceux de l'administration pénitentiaire et de la protection judiciaire de la jeunesse, dans le respect du secret professionnel, est parfois compliqué et semble varier d'un établissement à l'autre et selon les personnalités en présence. Ce partage d'informations opérationnelles, éminemment souhaitable en cas d'AMP, a été codifié par la circulaire interministérielle élaborée pour répondre aux interrogations des professionnels de santé et de la justice [6].

Les contraintes matérielles

Les extractions ne sont pas simples à planifier. Elles requièrent d'abord l'autorisation du juge d'application des peines. Pour une consultation médicale, elles doivent théoriquement être assurées par les personnels pénitentiaires et mobilisent deux gardiens et un chauffeur, à deux exceptions près : quand l'établissement ne dispose pas de moyens suffisants ou lorsqu'il s'agit de détenus particulièrement signalés (DPS). En fait, il semble que ce soit encore le plus souvent la police ou la gendarmerie qui assurent la conduite et la garde en raison de la pénurie de gardiens.

Quand une hospitalisation s'impose, les missions de transfert entre établissements pénitentiaires et les UHSI incombent aux forces de l'ordre. Le chef de l'établissement pénitentiaire doit alors donner tous les renseignements utiles à l'autorité préfectorale pour qu'elle puisse mettre en œuvre l'escorte et la garde de la personne par les services de police ou de gendarmerie.

Tant les médecins pénitentiaires que les avocats ont signalé des délais d'attente, voire des reports de rendez-vous, par impossibilité d'extraction, peu compatibles avec les rendez-vous extrêmement précis exigés par la réalisation d'une AMP.

Les aspects financiers

Il est clair que rendre les traitements de l'infertilité accessibles aux détenus, même si les cas seront rares, aura un coût financier élevé. Aux soins médicaux pris en charge à 100 % par la sécurité sociale, s'ajouteront les frais dus aux

6. Circulaire du 21 juin 2012 relative aux recommandations nationales concernant la participation des professionnels de santé exerçant en milieu carcéral à la commission pluridisciplinaire unique (CPU) prévue par l'article D90 du code de procédure pénale ou à la réunion de l'équipe pluridisciplinaire prévue par l'article D154 du même code et au partage d'informations opérationnelles entre professionnels de santé et ceux de l'administration pénitentiaire et de la protection judiciaire de la jeunesse.

extractions et aux transferts. Cela pose la question des moyens dont dispose l'administration pénitentiaire dans notre pays pour assurer les soins de santé en prison. Pour certains, il peut paraître déraisonnable d'absorber, même une part modeste du budget, à des traitements de l'infertilité, alors que l'on sait que les besoins en matière de soins de santé et d'équipement sont loin d'être satisfaisants.

LES FACTEURS INTERVENANT DANS LA DÉCISION

La plupart ont déjà été considérés dans le corps du rapport. S'agissant de bonnes pratiques, ces facteurs sont à nouveau repris en détail ci-dessous.

Le parcours de l'incarcération

C'est un facteur essentiel. Entreprendre une AMP non initiée auparavant ne devrait se poser réellement que pour les détenus en centre de détention (établissement accueillant des condamnés dont le reliquat de peine est supérieur à trois ans après condamnation définitive et déductions de la durée de la détention provisoire) ou en maisons centrales réservées aux condamnés les plus difficiles. L'AMP ne devrait pas être envisagée pour les détenus en maison d'arrêt condamnés à de courtes peines, pour ceux dont le reliquat de peine est inférieur à deux ou trois ans, ni pour ceux bénéficiant d'une libération conditionnelle ou de permissions de sortie, hormis les cas où l'âge de la femme justifie d'intervenir plus rapidement ou quand les traitements ont débuté avant l'incarcération.

L'âge des couples et de la femme en particulier

Que la femme soit incarcérée ou libre, on doit tenir compte des limites biologiques lui permettant de procréer et des limites fixées par les caisses d'assurance maladie en France pour lesquelles les techniques d'AMP ne sont plus prises en charge au-delà de quarante-trois ans.

La situation respective des parents intentionnels

Les conditions de prise en charge et les conséquences, notamment pour les enfants, seront bien différentes si la demande émane d'un détenu dont la compagne ou l'épouse est libre, demande qui peut être admise sous réserve de la situation économique et sociale de la mère ou si les deux parents ou la mère sont détenus. Dans ce cas, la grossesse risque de se dérouler en prison ainsi que les premiers dix-huit mois de l'enfant, séjour prolongé suivi d'une séparation plus ou moins brutale dans des conditions d'accueil plus ou moins favorables dont nous avons largement évoqué les différents aspects et les conséquences.

Les antécédents personnels et familiaux

Nombre d'hommes ou de femmes incarcérés ont eu une enfance particulièrement difficile : famille éclatée, placements successifs en familles d'accueil, séjours en institution, maltraitances physiques, psychologiques ou sexuelles qui ont pu laisser des cicatrices. Les résultats d'une enquête diligentée par l'administration pénitentiaire et menée en 2003 et 2004 [7] sont à ce sujet particulièrement éclairant. Avant l'âge de dix-huit ans, plus du quart (28 %) de la population étudiée avait été suivi par un juge pour enfant et 22 % avaient fait l'objet d'une mesure de placement. 28 % ont déclaré avoir subi une maltraitance de nature physique, psychologique ou sexuelle, enfin 16 % avaient été hospitalisés pour raisons psychiatriques. Par ailleurs, l'emprisonnement aggrave la marginalisation sociale et économique des détenus.

Les relations entre les parents intentionnels et le projet parental

De la situation des parents intentionnels, dépendent la solidité et la viabilité du projet parental qu'il est nécessaire d'apprécier au plus juste. Plusieurs paramètres peuvent l'influencer : le mariage et/ou la durée de vie commune avant la détention, le maintien et la qualité de la relation à l'épreuve de l'incarcération, l'inéluctable érosion au fil du temps en fonction de la durée de la peine. Nous avons vu que les taux de rupture étaient très importants même si ils s'avèrent peu différents de ceux observés désormais dans la vie courante, la femme libre étant habituellement plus solidaire et plus fidèle que l'homme. Lorsque le projet parental implique des personnes qui se sont connues au cours de la détention, à plus forte raison si les personnes ne se connaissent que par voie épistolaire, la prudence est de mise.

L'état de santé physique et psychique des parents

La France a le triste privilège de comporter une morbidité psychiatrique spécialement élevée dans la population carcérale, en particulier une prévalence de troubles aussi graves que les états psychotiques chroniques d'au moins 10 % des personnes détenues contre 1 % dans la population générale alors qu'elle est de l'ordre de 4 % dans les pays comparables [8].

L'état de santé physique n'est guère plus brillant. La prévalence du VIH, du VHC et de la polytoxicomanie est beaucoup plus élevée en prison.

La prévalence du VIH en milieu pénitentiaire était 4,5 fois supérieure à celle constatée en milieu libre (1,04 % versus 0,23 %) et celle du VHC de quatre à

7. Enquête de prévalence portant sur un échantillon de 800 personnes détenues tirées au sort en tenant compte des différents types d'établissements.
8. Falissard B., Loze J.Y, Gasquet I., et Coll — *Prévalence of mental disorders in French prisons for men*, *BMC Psychiatry*, 2006, *6*, 33

sept fois supérieure (4,2 % versus 0,23 %) dans l'enquête « un jour donné » datant de 2003 [9]. La prévalence du VHC était même estimée à 7,1 % dans le « Premier observatoire prisons hépatite C » (POPHEC) [10]. Dans l'enquête de 2003, un quart des entrants déclaraient consommer au moins deux substances psychoactives.

L'environnement familial et social du détenu

Une AMP peut être plus facilement accordée lorsque l'un des parents intentionnels est libre et dans des conditions susceptibles de répondre au mieux aux intérêts de l'enfant. Dans les cas où l'enfant né en prison serait amené à être séparé de sa mère incarcérée et ne pourrait être élevé par son père, il convient d'apprécier avec circonspection les conditions de son accueil à l'extérieur. L'environnement familial et social, grands-parents, oncles ou tantes, cousins, est alors capital.

La cause de l'incarcération et les antécédents judiciaires

C'est un point particulièrement délicat. Autant il a semblé logique aux membres du groupe de travail de s'enquérir de la nature du délit ou du crime commis et des antécédents judiciaires du ou des demandeurs avant d'accéder à la demande d'AMP, autant cette suggestion a provoqué des réactions défavorables, voire hostiles, de la part de certaines personnalités auditionnées. Les exemples évoqués à plusieurs reprises par l'une des membres du groupe de travail, celui d'un pédophile récidiviste ayant abusé de ses filles et celui de mères criminelles n'ont pas provoqué de réticence de principe de la part de ces personnalités au grand étonnement des membres du groupe de travail. Si on peut concevoir que ces renseignements n'ont effectivement aucun intérêt quand il s'agit de soigner une tuberculose, une hépatite ou une infection à VIH, il n'en va pas de même lorsqu'il s'agit de la conception d'un enfant, de son bien être et de son avenir. On peut cependant admettre que si les antécédents ou la situation sociale des demandeurs est prise en compte, ce doit être dans les mêmes conditions que pour toute autre personne non détenue.

Rappelons qu'au regard de la jurisprudence de la Cour européenne des droits de l'homme, une distinction est discriminatoire et par conséquent condamnable, lorsqu'elle manque de justification objective et raisonnable. Or en l'espèce la différence de traitement entre délinquants sexuels stériles et les autres ne reposerait sur aucune justification objective, puisqu'une telle différence de

9. Enquête « Un jour donné » sur les personnes détenues atteintes par le VIH et le VHC en milieu pénitentiaire, juin 2003. http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr. html. Séropositivité connue par les services médicaux.
10. Surveillance du VIH /sida en France. Institut de veille sanitaire ; 2006. Report Nº 3, prévalence évaluée à 130 000 personnes en 2005.

traitement ne résulterait que du simple constat selon lequel on ne peut pas interdire aux délinquants sexuels non stériles de procréer naturellement.

Ainsi, l'interdiction de principe du recours à la AMP pour les délinquants sexuels risquerait-elle d'être considérée comme discriminatoire, sauf à interdire à tous les délinquants sexuels la possibilité de rester ou devenir parent.

En revanche, la notion de mesure de sûreté pourrait être évoquée. La mesure serait en effet justifiée par une volonté exclusive de prévention de la récidive et dériverait non de la culpabilité mais de la dangerosité potentielle de l'individu à l'égard de l'enfant.

LES RECOMMANDATIONS

L'Académie nationale de médecine :

— approuve et encourage le développement des unités de vie familiale et des parloirs familiaux dont l'effet bénéfique semble démontré tout en sachant qu'ils peuvent permettre à des personnes détenues de procréer naturellement avec les conséquences que cela implique pour les enfants ;

— reconnaît qu'en vertu du principe d'équivalence entre les soins médicaux à l'intérieur et à l'extérieur des prisons, toute demande d'assistance médicale à la procréation est à priori recevable à la condition qu'elle réponde aux dispositions de la loi de bioéthique en vigueur, notamment qu'elle soit indiquée par une infertilité médicalement prouvée et s'inscrive dans une communauté de vie familiale. Il est exclu qu'une demande d'AMP soit acceptée du seul fait que la détention fait obstacle à la procréation naturelle ;

— considère que la décision doit être prise par les centres d'AMP autorisés. Si cette demande doit être examinée de manière équivalente à toutes les autres, on doit tenir compte, tout particulièrement, de différents facteurs mettant en balance le désir d'enfant et l'importance d'assurer à celui-ci un minimum de conditions sanitaires psychologiques et sociales lui assurant le meilleur développement possible. Cela est surtout justifié dans le cas où la future mère est l'objet d'une incarcération de longue durée ;

— souligne les difficultés pour réaliser une AMP en prison et la très lourde responsabilité pesant sur les centres d'AMP autorisés. Pour prendre leur décision, ceux-ci devraient pouvoir disposer, d'une part de l'appréciation des responsables médicaux assurant le suivi habituel des personnes détenues et comportant un avis psychologique ou psychiatrique, d'autre part de l'avis des services judiciaires, spécialement du conseiller d'insertion et de probation de la personne détenue capable de concilier le parcours d'exécution de la peine et le désir d'enfant, le juge d'application des peines pouvant surseoir à la demande au vu du dossier pénal.

L'ensemble de ces données s'inscrirait dans le cadre d'une connaissance partagée de la situation globale d'une personne détenue tout au long de son parcours de détention et de soins, dans le strict respect des droits des personnes concernées ;

— rappelle qu'en cas de conflit entre les intérêts du couple et ceux de l'enfant à venir, c'est le bien-être de l'enfant qui doit être privilégié ;

— souhaite que soit organisée une évaluation du développement psychomoteur de tout enfant, conçu par AMP ou non, né en prison ou ayant séjourné en prison avec sa mère, afin de pouvoir apprécier les conséquences à moyen et long terme de cette situation singulière ;

— insiste sur la nécessité d'informer les parents intentionnels des aléas, des contraintes et des conséquences des pratiques d'AMP et de leur faire prendre conscience de leur responsabilité parentale.

L'Académie saisie dans sa séance du 23 octobre 2012 a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité

Les ouvrages et rapports consultés, la liste des personnalités auditionnées et les annexes de ce rapport peuvent être consultés sur le site www.academie-medecine.fr

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1423-1427, séance du 30 octobre 2012

COMMUNIQUÉ

Au nom de la commission IV (Maladies cardiovasculaires)

Recommandations pour la prise en charge des patients ayant une forme sévère d'hypertension artérielle

MOTS-CLÉS : HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Recommendations for the management of patients with severe arterial hypertension

KEY-WORDS (Index medicus) : HYPERTENSION

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

Pierre-François PLOUIN * et Jean-Noël FIESSINGER **

Le décret nº 2011-726 du 24 juin 2011 a supprimé de la liste des affections de longue durée (ALD) figurant à l'article D.322-1 du code de la sécurité sociale l'hypertension artérielle (HTA) sévère, au motif qu'elle est la « seule ALD à constituer un facteur de risque et non une pathologie avérée ».

HTA et pathologie avérée

Alors que le diabète, qui est également un facteur de risque, confère une exonération du ticket modérateur, le motif de suppression de l'ALD pour HTA sévère (ALD12) n'est pas recevable. L'élévation de la PA est un facteur de risque d'accident coronaire et cérébral et ce risque augmente de façon linéaire avec la pression artérielle (PA) [1]. L'HTA sévère ou de grade 3 expose à un risque d'événement cardiovasculaire majeur de plus de 20 % à dix ans [2-4]. À la différence du diabète, pour lequel on n'a pas montré que le contrôle glycémique améliorait le devenir cardiovasculaire, il est amplement démontré que le contrôle de la PA réduit l'incidence des événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires et rénaux [6]. En particulier chez les diabétiques, le contrôle

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine ;
e-mail : pierre-françois.plouin@egp.aphp.fr
** Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : jean-noel.fiessenger@wanadoo.fr

Tirés à part : Professeurs Pierre-François PLOUIN et Jean-Noël FIESSINGER, mêmes adresses

de la PA est plus efficace que le contrôle glycémique en prévention cardiovasculaire et rénale [7].

Selon des données de la CNAMTS présentées à un groupe de travail sur l'HTA sévère (« Modalités de surveillance et d'organisation du parcours de soins des hypertendus sévères », Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, janvier-avril 2012), les hypertendus bénéficiaires de l'ALD12 avaient une surmortalité de 51 % après ajustement sur le sexe et l'âge par comparaison aux hypertendus traités sans ALD. Ils avaient également un plus grand nombre de médicaments et de comorbidités.

Critères antérieurs de l'ALD12

Les critères qui donnaient accès pour cinq ans à l'ALD12 ont ciblé une population d'hypertendus à haut risque mais ne sont plus conformes à l'état actuel des connaissances. Ils étaient les suivants :

— une PA ≥180 ou 110 mmHg, ce qui est la définition internationale de l'HTA de grade 3 [3, 4]. Selon les critères d'ALD antérieurs, ces chiffres devaient être confirmés lors de trois consultations sans traitement, ce qui n'est pas de bonne pratique clinique : à ce niveau de PA, le National Institute of Clinical Excellence recommande un traitement immédiat et de revoir le patient avec le résultat d'une mesure ambulatoire de PA (MAPA) pour adapter le traitement initial [4] ;

— une PA de 140/90 à 179/109 mmHg avec complication ou retentissement cardiovasculaire ou rénal, critère qui conduit à d'autres ALD que l'ALD12 ;

— la prescription depuis trois mois de ≥3 classes d'antihypertenseurs, ce qui est une définition approximative de l'HTA résistante. Sa définition internationale est un objectif non atteint malgré ≥3 antihypertenseurs dont un diurétique, avec confirmation par MAPA ou automesure tensionnelle (AMT) d'une PA diurne >135/85 mmHg [2-4].

Vers de nouveau critères

Une HTA sévère ou de grade 3 décrit la sévérité manométrique d'une HTA non traitée. C'est aussi un prédicteur indépendant d'HTA résistante : le risque relatif d'évolution vers une HTA résistante est de 4,4 par comparaison à l'HTA de grade 1 ; néanmoins toutes les HTA de grade 3 n'évoluent pas vers l'HTA résistante [7]. Il est donc logique de traiter L'HTA de grade 3 par une intensification rapide du traitement et de ne la prendre en charge à 100 % qu'en cas de résistance avérée.

Les formes sévères d'HTA peuvent être identifiés au terme d'une période d'intensification du traitement, par exemple de 3 mois, par une MAPA ou une AMT confirmant l'évolution vers une HTA résistante ; ou encore par la présence de complications. Les cas d'HTA sévère se résument alors à 2 présentations :

— l'HTA résistante avérée, une situation de prévention primaire à haut risque cardiovasculaire et rénal [8] ;
— les HTA compliquées (prévention secondaire), dont la plupart relèvent d'autres ALD que l'ALD12.

Parcours de soin pour le diagnostic d'HTA résistante avérée

Il passe par les étapes décrites dans les recommandations en vigueur [2-4] :

1. La critique du traitement : doses suffisantes, combinaisons efficaces, adaptation à la fonction rénale, pas de médicaments antagonistes comme les anti-inflammatoires.
2. L'analyse du vécu par le patient : tolérance et observance.
3. La MAPA ou l'AMT pour écarter une pseudo-résistance.
4. La recherche d'une HTA secondaire curable.

Les principaux obstacles au contrôle de la PA sont l'inertie thérapeutique et le défaut d'observance (étapes 1 et 2). Les étapes 1 à 3 relèvent généralement du cardiologue. Une difficulté est la recherche d'une HTA secondaire, en particulier d'une HTA endocrine, chez les patients recevant une polythérapie (étape 4). Cette dernière étape est familière aux spécialistes en HTA, notamment dans les centres d'excellence en HTA.

Potentiel d'économie

On peut économiser des ressources par l'emploi de la MAPA ou de l'AMT. Leur efficience, qui est documentée [9], vient de la prévention de traitements inutiles ou, dans le cas d'une HTA apparemment résistante au traitement, de la correction de fréquents diagnostics par excès : dans une cohorte de 8 295 patients adressés pour une HTA apparemment résistante, 37.5 % avaient en réalité une PA ambulatoire contrôlée par le traitement [10]. L'usage de génériques est une autre source d'économie. Toutes les classes d'antihypertenseurs sont maintenant disponibles sous forme de génériques et ces génériques cardiovasculaires sont de bonne qualité [11]. Leur généralisation pose cependant des problèmes d'acceptabilité (variation d'aspect des multiples génériques d'une même molécule), de combinatoire (peu de génériques combinés) et de prix (certains génériques sont plus chers que la référence). Enfin un programme éducatif est capable de réduire la morbidité liée à l'HTA en améliorant l'observance des patients et la réactivité thérapeutique des médecins [12].

Conclusions

La prise en charge des formes sévère d'HTA, même avec les critères peu spécifiques proposées par l'ALD12, était justifiée par la surmortalité des hypertendus concernés. La prise en charge à 100 % de l'HTA devrait plus précisément cibler

les HTA résistantes au terme d'un parcours de soin rationnel, les HTA compliquées relevant par ailleurs d'autres ALD.

Recommandations

Les patients ayant une HTA de grade 3 doivent être traités sans délai par des médicaments antihypertenseurs, en commençant par une monothérapie ou une bithérapie en monoprise ayant une autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Outre la recherche de comorbidités, d'un retentissement viscéral et, en présence de signes d'appel, d'une étiologie, leur parcours de soin doit comporter sur quelques mois une progression du traitement antihypertenseur visant à amener la PA aux seuils recommandés.

En cas de résistance apparente au traitement, définie par un objectif tensionnel non atteint malgré un traitement par au moins trois médicaments antihypertenseurs dont un diurétique, prescrits à pleine dose, ces patients doivent bénéficier d'une MAPA ou d'une AMT. Ceux qui ont une moyenne diurne de MAPA ou d'AMT de 135/85 mmHg ou plus malgré ce traitement triple doivent bénéficier d'une exonération du ticket modérateur.

L'exonération du ticket modérateur prévue dans le cadre des comorbidités ouvrant droit à une prise en charge à 100 % doit inclure la prise en charge du traitement antihypertenseur chez les patients ne relevant pas de l'exonération propre à l'HTA résistante au traitement.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet,* 2002, *30*, 1903-13.

[2] Haute Autorité de santé — Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle : Actualisation 2005, Recommandations. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/hta_2005_recommandations.pdf (Pages consultée le 30 octobre 2012).

[3] ESH-ESC Task Force on the management of arterial hypertension. 2007 ESH-ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.*, 2007, *25*, 1751-62.

[4] Krause T., Lovibond K., Caulfield M., McCormack T., Williams B. — Summary of NICE guidance. *BMJ,* 2011, *343*, d4891.

[5] Murray C.J., Lauer J.A., Hutubessy R.C., Niessen L., Tomijima N., Rodgers A., Lawes C.M., Evans D.B. — Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet,* 2003*, 361*, 717-25.

[6] Opie L.H. — Glycaemia and heart failure in diabetes types 1 and 2. *Lancet,* 2011, *378*, 103-4.

[7] Gupta A.K., Nasothimiou E.G., Chang C.L., Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. — ASCOT investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J. Hypertens.*, 2011, *29,* 2004-13.

[8] Pimenta E., Calhoun D.A. — Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation*, 2012, *125,* 1594-6.

[9] De La Sierra A., Segura J., Banegas J.R., Gorostidi M., De La Cruz J.J., Armario P., Oliveras A., Ruilope L.M. — Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*, 2011, *57,* 898-902.

[10] Lovibond K., Jowett S., Barton P., Caulfield M., Heneghan C., Hobbs F.D., Hodgkinson J., Mant J., Martin U., Williams B., Wonderling D., McManus R.J. — Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet,* 2011, *378*, 1219-30.

[11] Kesselheim A.S., Misono A.S., Lee J.L., Stedman M.R., Brookhart M.A., Choudhry N.K., Shrank W.H. — Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2008, *300*, 2514-26.

[12] Campbell N.R., Brant R., Johansen H., Walker R.L., Wielgosz A., Onysko J., Gao R.N., Sambell C., Phillips S., McAlister F.A. — Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Task Force. Increases in antihypertensive prescriptions and reductions in cardiovascular events in Canada. *Hypertension*, 2009*, 53,* 128-34.

L'Académie saisie dans sa séance du 30 octobre 2012 a adopté le texte de ce communiqué à l'unanimité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n° 7, 1429-1442, séance du 9 octobre 2012

INFORMATION

Les activités physiques et sportives — la santé — la société

Mots-clés : Sports. Santé. Éducation. Espérance de vie. Autonomie personnelle

Physical activities and sport ; implications for health and society

Key-words (Index medicus) : Sports. Health. Education. Life expectancy. Personal autonomy

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

Jacques BAZEX *, Pierre PÈNE *, Daniel RIVIÈRE

RÉSUMÉ

Des publications de plus en plus nombreuses viennent confirmer que pratiquer des Activités Physiques et Sportives (APS) tout au long de la vie augmente l'espérance de vie en bonne santé, retarde la dépendance, et constitue un complément thérapeutique efficace en luttant contre la sédentarité pour de nombreuses affections comme l'obésité et bien d'autres encore, sans oublier la prise en charge des sujets en situation d'handicap. Outre Atlantique, la sédentarité a été qualifiée de « Sedentary Death Syndrome » [SeDS]. Si les effets favorables de la pratique des APS étaient connus de longue date, les études statistiques appliquées à des populations importantes ont confirmé ce qui était souvent contesté au plan individuel. La connaissance du retentissement des APS sur les processus cellulaires, tissulaires et métaboliques s'est considérablement améliorée, et le domaine des APS n'est plus limité à une vision ludique de la vie, mais occupe désormais une large place, de l'organisme sain à la prise en charge du pathologique. Plus généralement, se consacrer à des APS offre aussi des ouvertures considérables dans les domaines du social, de l'éducatif et de l'intégration. Dès lors, notre société peut-elle refuser ou même négliger ces avantages ? Ce travail a pour objectif : 1) d'examiner rapidement les avantages d'une pratique « Régulière, Raisonnée, Raisonnable » des APS, en mettant en garde cependant contre les incidents qui pourraient survenir en cas d'excès ; 2) de rappeler la désaffection de la population française vis-à-vis des APS, et d'en analyser les causes ; 3) d'indiquer le volume d'activités qui offrirait les meilleurs bénéfices pour les moindres inconvénients ainsi que les moyens de parvenir à un équilibre satisfaisant ; 4) de proposer une organisation nouvelle impliquant les pouvoirs

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : jacques.bazex@gmail.com

Tirés à part : Professeur Jacques Bazex, même adresse
Article reçu et accepté le 4 juin 2012

publics pour guider nos concitoyens vers une pratique si bénéfique pour l'organisme, voire incontournable pour le bien être de chacun. Toute la population doit trouver sa place dans ce programme sport pour la santé : le médecin doit transmettre ses connaissances, proposer des conférences de consensus et en surveiller leur application, le citoyen doit admettre que le maintien de sa santé appelle la poursuite d'APS pour son bien être, les pouvoirs publics doivent intervenir pour rendre prioritaire l'application d'un tel programme auprès de tous les sujets sans discrimination.

SUMMARY

The practice of physical and sporting activities (PSA) throughout life is now known to increase healthy life expectancy, to delay the onset of dependency, and to be an effective complementary treatment for many disorders, particularly obesity and disability. The notion of a " sedentary death syndrome " [SeDS] has been evoked on the other side of the Atlantic. Although the beneficial effects of PSA have long been known, statistical analyses have only recently confirmed at the group level what was often disputed at the individual level. Knowledge of the impacts of PSA on cellular, tissular and metabolic functions has improved considerably. PSA is no longer seen simply as a leisure activity but is now considered necessary for a healthy body and mind. PSA also has considerable social, educational and integrative implications. Can any society ignore these evident health benefits with impunity? The aims of this article are 1) to provide a quick overview of the advantages of regular, measured and reasonable PSA, as well as the potential risks of excess ; 2) to discuss the quantity of PSA providing the optimal balance between benefits and risks, and the means of achieving this balance ; 3) to highlight the lack of enthusiasm for PSA among the French population, and to analyze its causes, and 4) to propose a new organization designed to help more of our fellow citizens to adopt PSA, in the interests of their health and well-being.

L'Académie nationale de médecine, par différents rapports, Pierre Pène et Yvon Touitou [1] parallèlement au rapport de l'INSERM [2], a souligné les bénéfices d'une pratique « *régulière, raisonnée, raisonnable* » pour la santé du sujet sain et du sujet malade découlant naturellement des activités physiques et sportives (APS). Les études les plus récentes basées sur des travaux dont les conclusions sont statistiquement significatives ont permis de confirmer sans ambiguïté ces bénéfices, trop souvent et sans raison contestés, en particulier sur l'espérance de vie en bonne santé. La pratique des APS en France étant anormalement faible, il est de la responsabilité des pouvoirs publics du fait de l'importance de ce sujet qui ne peut être occulté, de prendre toutes les mesures pour corriger cette situation alarmante d'autant que les risques engendrés par la sédentarité sont très lourds, du même ordre que le tabagisme en termes de mortalité.

EFFETS ET BÉNÉFICES DES APS SUR LA SANTÉ (Tableau 1)

Allongement de l'espérance de vie en bonne santé et retard à la dépendance

Selon diverses études toutes concordantes [22-26] fondées sur des données statistiques, une réduction notable de la mortalité prématurée pouvant atteindre 58 % est

TABLEAU 1. — Le texte détaillé peut être consulté sur le site de l'Académie nationale de médecine

Transformations physiologiques - Avantages cliniques

- ↑ Equilibre
- ↑ Densité osseuse
- ↑ Densité des capillaires
- ↑ Diamètre des artères coronaires
- ↑ Fonction endothéliale
- ↑ HDL
- ↑ Fonction immunitaire
- ↑ Sensibilité à l'insuline
- ↑ Masse corporelle maigre
- ↑ Volume mitochondrial
- ↑ Recrutement unité motrice
- ↑ Taille des fibres musculaires
- ↑ Coordination neuromusculaire
- ↑ Volume d'éjection systolique
- ↓ Coagulation sanguine
- ↓ Inflammation
- ↓ Cancer du sein
- ↓ Cancer du colon
- ↓ Pathologie coronaire
- ↓ Dépression
- ↓ Gain de poids excessif
- ↓ Fractures
- ↓ Blessures après chute
- ↓ Ostéoporose
- ↓ Risque de mort
- ↓ AVC
- ↓ Diabète type 2
- ↑ Fonctions cognitives
- ↑ Facultés physiques
- ↑ Maintien du poids

*Les signes ↑ et ↓ indiquent le sens des modifications rapportées aux activités physiques.

observée en fonction du type et du niveau des activités effectuées, ce qui entraîne un allongement de l'espérance de vie en bonne santé. Une dépense énergétique supplémentaire de 1 000 à 1 700 kcal par semaine est associée à une réduction significative de la mortalité [2]. Une étude prospective, publiée en 2007, portant sur 250 000 sujets montre qu'une pratique d'APS d'intensité modérée (au moins trois heures par semaine), ou même d'au moins vingt minutes trois fois par semaine, s'accompagne d'une réduction du risque de mortalité de l'ordre de 30 %. L'amélioration de l'espérance de vie s'exprime à chaque étape de la vie, en particulier chez les adultes de soixante-dix ans et plus, à qui la pratique sportive offre une nouvelle espérance de vie. La vitesse de marche est un bon indicateur de l'espérance de vie du sujet âgé. Dans une cohorte de 34 485 sujets de plus de soixante-cinq ans suivie de six à vingt et un ans, la survie à dix ans d'un homme de soixante-quinze ans était de 19 % pour une vitesse de marche de 1,4 km/heure, et de 87 % pour une vitesse de marche de 5 km/heure [17]. Ce résultat est confirmé quels que soient l'âge, le sexe et la cause du décès. Enfin dernièrement, selon Peter Schnohr [6], rapporteur de l'étude « Copenhagen City Heart » à la réunion EuroPRevent 2012, s'astreindre régulièrement à un jogging même effectué selon un rythme modéré, à raison d'une à deux heures par semaine, augmenterait notablement l'espérance de vie. Le lien APS-allongement de l'espérance de vie est donc indiscutable. Aussi, les pouvoirs publics doivent-ils en tirer les conséquences et prendre sans tarder les mesures qui en découlent.

Effets précoces et à court terme des APS (temporaires et passagers)

La pratique régulière des APS offre un effet très positif sur le bien-être immédiat, sur l'anxiété et la dépression : une meilleure qualité de vie, dont celle du sommeil. Il faut encore noter des effets favorables sur l'intégration et la réinsertion, l'épanouissement de l'individu au sein de sa famille, de son groupe et de la société. Un sujet actif, en bonne santé « enrichira » la société de sa participation [3].

Effets bénéfiques des APS

Indépendamment des actions sur les différents appareils, il existe des actions plus directes sur les cellules. La contraction musculaire requiert un apport d'oxygène, de glucose et d'acides gras pour libérer l'énergie nécessaire sous la coordination du système nerveux ; l'organisme adapte alors sa physiologie selon le type de performance. Les activités en aérobie sont accompagnées de modifications physiologiques impliquant le système cardiovasculaire, (augmentation du volume d'éjection systolique, augmentation de la densité capillaire, réduction des résistances périphériques), qui permettent d'améliorer la capacité et l'efficacité de l'apport d'oxygène et des substrats aux tissus, libérant ainsi l'énergie nécessaire à la réalisation du mouvement. Les liens entre l'exercice physique et l'expression des gènes ont été établis par les travaux de Brooks [7]. Les mécanismes épigénétiques ne sont certainement pas étrangers à l'adaptation de l'organisme.

Effets des APS sur certains métabolismes et sur le fonctionnement des différents appareils [13-18]

Une relation forte a été confirmée avec des bénéfices observés sur le métabolisme des lipides et dans la prévention du diabète de type 2 (DNID) et sa prise en charge [11]. Il faut aussi insister sur la prévention des maladies cardiovasculaires, déjà citée, sur l'amélioration de la fonction pulmonaire et des effets notables sur différents appareils [12] : les muscles, le squelette, le système nerveux et les supports de l'immunité. Les effets favorables sont aussi notés lors de toutes les étapes de la maladie cancéreuse, qu'il s'agisse de la prévention, du traitement, du suivi de certains cancers et des récidives [21, 6].

L'INFLUENCE DES APS SELON LES PÉRIODES ET CIRCONSTANCES DE LA VIE [4]

Enfant et adolescent

Les activités physiques doivent assurer un rôle essentiel, indispensable, souvent insuffisamment reconnu et pris en compte, dans le développement de l'enfant [14, 8].

Adultes [5]

Les femmes, notamment au moment de la ménopause autant que les hommes bénéficieront des APS [7]. Au cours de la grossesse les avantages d'APS modérées et contrôlées sont bien reconnus [16].

Sujets âgés [17]

Les APS apportent l'opportunité de prolonger la vie en bonne santé, retardant la dépendance.

Activités physiques et sportives de sujets en situation de handicap

Pour les sujets en situation de handicap, les patients porteurs d'affections chroniques et les personnes âgées chez lesquels une activité physique n'était pas jusque-là envisagée, les bénéfices de l'exercice physique sur la qualité de vie sont démontrés. Les déficients intellectuels trouvent aussi un facteur de mieux-être dans la participation aux activités physiques. Les APS offrent l'opportunité de dominer leur handicap. La Loi de février 2005 a inscrit le droit à la pratique des APS pour toute personne handicapée en proposant que « l'activité physique pour tous » soit une réalité [22]. L'étude de Labronici [19] évoque une expérience sociale très positive — opportunité de partager leur expérience entre les athlètes, avec leur famille, leurs proches — l'amélioration des capacités d'intégration sociale — engagement à la participation à des activités quotidiennes, sociales, de loisirs ou domestiques, et insertion professionnelle — bien-être psychologique, moral — sentiment de maîtrise du corps — développement de la compétitivité et de l'esprit d'équipe, de la motivation — opportunité de comparaison sociale des activités motrices — développement de l'indépendance et renforcement de la confiance en soi. Enfin la prévention de la sédentarité habituelle et subie est essentielle.

Actuellement par simplification, seulement deux groupes sont retenus : — handicap physique et sensoriel, — handicap mental et/ou psychique. Les conditions physiologiques de l'exercice physique doivent être prises en compte à côté de la nature de chaque handicap. Ne doivent pas être oubliés, dans le contexte d'effort physique, les risques de prises médicamenteuses non maîtrisées.

Des études cliniques complémentaires sont nécessaires pour préciser les indications et adapter les programmes, imposant après un bilan précis la triple collaboration : spécialiste de la pathologie et/ou du handicap en cause, médecin du sport et médecin référent. Ils doivent assurer une surveillance particulièrement attentive.

Le spectaculaire développement des Jeux Paralympiques a révélé au monde que les activités sportives, même les plus inattendues, étaient ouvertes à bien des sujets en situation d'handicap quelle que soit leur nature, à la fois pour leur intérêt personnel et pour le bénéfice de la société. Si la médecine n'est pas encore totalement prête à en

assurer le suivi médical, le succès des programmes de pratique des APS est la grande revanche du handicap.

INSUFFISANCE OU ABSENCE DE SUIVI DES APS

Les conclusions des travaux effectuées sont bien confirmées au plan statistique, mais l'étaient beaucoup moins au plan individuel, de nombreux sujets s'accommodant de l'absence d'APS.

La sédentarité ou syndrome de la mort par sédentarité (SeDS) [20]

L'inactivité physique est responsable d'un décès sur dix dans le monde soit trois millions de personnes selon l'Organisation Mondiale de la Santé. (Publication *Actualité de la santé* du 19 juillet 2012). L'obésité, souvent constatée dès l'enfance, est un réel problème de santé publique. Le syndrome métabolique l'accompagne : fréquent chez l'adulte, il peut être observé chez l'enfant en surpoids [9]. La sarcopénie [24] est une complication constatée plus volontiers chez le sujet âgé.

Événements potentiels liés à la pratique des activités physiques et sportives

Des incidents et accidents sont attendus lors des activités physiques et sportives de grande ampleur toutefois exceptionnellement si est adoptée une pratique « *régulière, raisonnée, raisonnable* », sans commune mesure avec les méfaits liés à la sédentarité. D'autres situations telles que le syndrome du surentraînement ne peuvent survenir dans le contexte évoqué [22, 17]. La mort subite du sportif est un accident exceptionnel observée plutôt à l'occasion d'un effort intense, effectué par un sujet habitué à l'effort et qui jusque-là n'avait jamais eu d'alerte. Enfin, le modèle orienté dans ce projet médical ne devrait pas susciter le recours au dopage.

BILAN DU SUIVI DES APS

La pratique des activités physiques et sportives

Le bilan aujourd'hui dans notre pays est bien décevant [2] en contrepartie des bénéfices d'une pratique régulière, malgré les efforts déployés par certaines mairies, associations, et par de nombreux bénévoles. De multiples enquêtes révèlent qu'une faible proportion de la population semble concernée, comme le confirme une étude récente réalisée par le laboratoire de santé publique de l'Université de Lille Nord, rapportée dans le *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. Les résultats concernant la pratique d'APS en France sont bien inférieurs à ceux des trente-quatre autres pays, européens et américains ou de même niveau économique, qui nous entourent : une pratique des APS, « *régulière, raisonnée, raisonnable* » suffisante pour en obtenir

des bénéfices indiscutables en particulier sur l'espérance de vie en bonne santé mettant à l'abri de la dépendance n'est poursuivie que par 11,3 % des filles et 25,2 % des garçons seulement ; les autres pays se situant de 19,3 % et 27,5 % à 51,1 % et 61,3 % pour une moyenne de 33,1 % et 43,8 % respectivement pour les filles et les garçons [25].

Les raisons d'une pratique très limitée des APS

Les différentes enquêtes en France font état d'une désaffection pour les APS et les multiples mesures actuellement retenues ne modifient pas le comportement de la population : il s'agit souvent de mesures ponctuelles, oubliant le sport pour la santé, mettant trop souvent en exergue le sport spectacle, ne favorisant pas la pratique sportive pour tous, laissant l'éventuel pratiquant sans installation adaptée et confronté à de multiples difficultés y compris financières. Les pouvoirs publics, le corps médical, la société en supportent la responsabilité.

ORGANISER LA PRATIQUE DES APS POUR LA SANTÉ : LE CHOIX DES APS. COMMENT CETTE TENDANCE PEUT-ELLE ÊTRE INVERSÉE ?

Les différents niveaux de comportement et les bénéfices correspondants peuvent être classés en cinq stades :

Stade 1 : Activés physiques inexistantes ou trop limitées, écartant tout bénéfice pour la santé et pouvant évoluer vers la sédentarité et ses complications.

Stade 2 : Activités physiques limitées exercées au décours d'une vie quotidienne active, suffisantes pour protéger l'individu de la sédentarité et de ses conséquences les plus lourdes. Le sujet bénéficie d'un meilleur bien être, en particulier s'il observe un régime alimentaire correct.

Stade 3 : Activités physiques et sportives associées à une « bonne » hygiène de vie, adaptées aux recommandations en vue d'assurer un bénéfice certain pour la santé.

Stade 4 : Activités physiques et sportives régulières de type amateur offrant des bénéfices certains, mais imposant un contrôle régulier de la santé.

Stade 5 : Sportif de haut niveau, voire professionnel : le bien être impose une surveillance rigoureuse et un mode de vie attentif à tous les niveaux.

Le stade 3

Le choix du stade 3, accessible à tous, selon les nombreux travaux et analyses statistiques comparés, présenté ci-dessus, répond aux avantages déjà évoqués, et devrait concerner l'ensemble de la population pour les effets attendus : « maintien d'un état de santé satisfaisant durant toutes les périodes de la vie : santé physique, morale, intellectuelle, individuelle et collective, adaptée selon chacune des périodes de la vie, avec allongement de l'espérance de vie, recul de la dépendance, ce qui évite

la sédentarité et ses complications », tandis que les risques sont généralement prévenus et dominés.

Le *stade 3* répond au concept retenu « activités physiques et sportives de base » : il implique cinq demi-heures par semaine de pratique. *Pour atteindre le niveau d'activité répondant à ce stade, l'énergie consommée en kilocalories (kcal) doit être de 1 000 à 1 700 kcal par semaine. Ceci correspond en pratique aux valeurs précisées plus haut pour un sujet « standard » : APS impliquant cinq demi-heures par semaine de pratique, correspondant à 50 % de l'activité physique maximale mesurée selon la consommation d'O_2. Le volume d'activité nécessaire et suffisant, ainsi déterminé pour chacun peut être défini par les trois R, s'agissant d'une activité « régulière, raisonnée, raisonnable ».*

(Régulière : hebdomadaire — Raisonnée : correspond à 50 % de l'activité physique maximale déterminée pour chaque sujet — Raisonnable : activité modérée mettant à l'abri d'incident ou d'accident).

Comment organiser un programme individuel d'APS selon le concept « bénéfice pour la santé » ?

Il convient [2-4] :

— **de déterminer** pour chaque sujet le niveau d'activité maximal au dessous duquel il sera assuré de « travailler » en aérobie, à l'abri d'incidents majeurs. La détermination du niveau maximal peut s'effectuer : soit en relevant la fréquence cardiaque maximale lors de l'épreuve d'effort, soit en mesurant la consommation maximale d'oxygène (VO_2 max) lors d'un effort. Ce niveau, important à préciser pour adapter un programme personnalisé sera traduit en MET (Metabolic Equivalent of Task) ;

— **d'adapter ensuite** le volume d'APS permettant d'atteindre le but fixé qui correspond au stade 3 déterminé précédemment. Ce stade est retenu dans la plupart des études publiées qui ont permis de confirmer les effets très favorables des APS. La correspondance entre volume d'activité, type d'activité, durée des activités en minutes, MET et Kcal (kilocalories) sera fixée à partir des échelles établies et permettra de préparer un protocole adapté à chaque sujet. En procédant ainsi, les paramètres personnels peuvent être pris en compte : capacités, tolérance, entraînement pour un programme à activités d'intensités différentes, faibles, modérées, sévères. Le programme peut être organisé en prenant soin d'associer plusieurs de ces activités pour atteindre le volume souhaité. Des tableaux permettent d'établir les correspondances entre les différents paramètres : type d'activités, volume et intensité des activités, durée et fréquence des exercices, équivalents métaboliques (METs).

LE SUIVI DES APS : SUJET SAIN ET SITUATION PATHOLOGIQUE

Le geste médical peut se limiter à la prescription de *mesures de prévention primaire* proposées à un sujet en bonne santé exerçant des APS dans le cadre du *stade 3*

évoqué ci-dessus. En d'autres circonstances, pathologiques et situation de handicap, les APS peuvent être prescrites en complément d'un traitement ou comme seul traitement [36] : *« Le sport sur l'ordonnance médicale »*. Dans ces deux situations, la recommandation des APS ne se conçoit que chez des sujets respectant une « hygiène de vie ». Il serait inexact de croire que le suivi d'APS renforcées pourrait compenser une hygiène de vie trop laxiste.

Les principes du traitement et les moyens

La prescription d'APS, doit être précédée puis associée à des mesures d'accompagnement : examen médical, consultation spécialisée si nécessaire, examen attentif des mesures médicales associées (traitement en particulier) et suivi du patient.

Dans un contexte de prévention primaire, le comportement au quotidien doit associer :

— une hygiène de vie respectueuse de certains principes élémentaires, favorisant la mobilité, évitant les attitudes sédentaires, le tabagisme, l'absorption excessive de boissons alcoolisées, ou trop sucrées, la prise de drogues tout en limitant les apports alimentaires pour rester dans le cadre du poids normal ; le maintien d'un état de santé satisfaisant est bien sûr essentiel [10] ;
— l'établissement pour chaque sujet d'un programme personnel à partir des indications précédemment fournies pour s'assurer d'une dépense énergétique suffisante. Celui-ci doit être adapté en fonction de l'état du sujet, de ses souhaits, de son mode de vie plus ou moins actif, de ses capacités personnelles. Le choix des APS devra être l'objet d'une concertation entre le médecin référent, le médecin du sport et le spécialiste de la discipline en cas de traitement à visée médicale.

Les indications — Le mode de vie doit être adapté à l'âge

Dans la toute *petite enfance*, il s'agira essentiellement de faire bouger l'enfant, marcher, puis progressivement intégrer des mouvements plus complexes en fonction du développement neuromusculaire [14]. Pour le *jeune enfant*, une vie turbulente est nécessaire ; la participation aux jeux dans la cours de récréation est naturelle et doit être encouragée. *L'enfant plus grand* doit adopter des jeux ou activités plus élaborées. Puis, il s'agira d'associer à son mode de vie des activités physiques et sportives, en activité aérobie. Vers *dix à quatorze ans*, les activités de groupe, sports organisés et les programmes structurés permettent et accompagnent le développement cérébral et corporel, améliorent l'endurance, le système cardiovasculaire, et la force musculaire. Thiel [10] insiste sur le choix d'une activité physique plaisante, ludique qui ne rebute pas l'enfant et ne le démotive pas ; mais aussi une activité, modérée à vigoureuse, faite de mouvements inhabituels qui impliquent contraintes, mises en tension musculaires, tendineuses et osseuses.

Plus tard, les exercices de gymnastiques, de culture physique ou quelques activités sportives à minima pourront accompagner le programme. Au quotidien, *l'ado-*

lescent et l'adulte doivent continuer à observer un mode de vie actif : préférer la marche ou utiliser une bicyclette, emprunter les escaliers plutôt que choisir systématiquement l'ascenseur. En complément dès que possible, associer un sport collectif, un sport dual et un sport individuel adapté aux qualités et aspirations de chacun. L'adulte adaptera son programme à son mode de vie pour maintenir les objectifs correspondant au stade 3.

Quand au *sujet âgé*, préoccupé par le risque de perte d'équilibre, sa fragilité osseuse, et son maintien en bonne santé et en activité, il doit poursuivre ses activités physiques et sportives le plus régulièrement possible, sur un mode retenu, encadré par une culture physique adaptée.

Pour tous, il est aussi impératif de s'astreindre à ne pas dépasser deux heures par jour de conduites sédentaires.

Les programmes d'APS

Les APS peuvent être proposées au sujet sain dans le cadre de la prévention primaire ou être l'objet d'une prescription médicale venant ou non compléter un traitement médical. Leur place n'est pas encore unanimement reconnue et définie dans l'attente d'une officialisation des programmes par les conférences de consensus.

Les prescriptions

La prescription, dans un contexte médical, ou plus simplement dans le cadre de mesures de prévention primaire, devra figurer sur l'ordonnance rédigée selon les règles de toute prescription médicamenteuse et être expliquée au patient avec une même rigueur. Sur l'ordonnance devront figurer le détail des activités physiques à poursuivre : la nature et le contexte de la pratique, l'intensité, la durée des séances et la fréquence des séances, les mesures associées, le suivi et les contrôle médicaux à observer. La surveillance du traitement et de ses résultats mérite la même attention. Un guide des activités physiques a déjà été proposé par l'association britannique du sport (British Association of Sport and Exercice Sciences) [13].

LE SPORT-SANTÉ : À ADOPTER EN VUE D'ENGAGER LA SOCIÉTÉ VERS UNE PRATIQUE INDISPENSABLE TENANT COMPTE DE L'INSUFFISANCE DES MESURES ACTUELLES

Des dispositions sont à prendre

Au sein d'un programme national engageant l'ensemble de la société à la pratique d'une activité physique et sportive régulière dès le début de la vie puis poursuivie tout au long. Ces dispositions impliquent une nouvelle organisation, éducative, administrative, juridique, médicale, financière. *Les pouvoirs publics paraissent seuls aptes à assurer la promotion et la gestion de cette révolution culturelle correspondant*

à un nouveau mode de vie organisé autour d'un objectif majeur : le message doit être transmis par le canal de l'éducation dès le plus jeune âge.

Un nouveau programme éducatif

Essentiellement focalisé sur la connaissance et l'initiation aux activités physiques et sportives, il devra être intégré aux programmes actuels d'enseignement scolaire et universitaire. Il devrait comporter des programmes d'éducation et d'enseignement *théorique et pratique autour des activités physiques et sportives* et dans le domaine de la connaissance physique et médicale de l'individu, en insistant sur la préparation aux activités physiques et sportives. Un enseignement assez large reposant sur un programme précis doit débuter au plus tôt [28], s'étaler sur plusieurs années et porter sur — le programme de préparation à l'activité sportive ; — le retentissement des APS sur l'organisme ; — les soins, ou des notions de secourisme, premier secours ; — et *l'éducation sportive proprement dite* concernant les principales activités sportives et leurs règles.

Enseigner les activités physiques et le sport est essentiel pour comprendre et donner toute sa valeur et sa noblesse au sport, seule voie capable d'entraîner l'adhésion indispensable au développement du programme « La Santé par le Sport ». Un enseignement pratique reposant sur les notions théoriques acquises offrira ensuite l'opportunité à chacun de choisir en toute connaissance le sport individuel, le sport collectif adapté qui lui convient pour en adopter la pratique au long cours (l'un individuel — opposition à des mesures de temps, de distance —, l'autre dual pour apprendre à se mesurer à un adversaire, enfin le dernier d'équipe — faisant découvrir l'esprit d'équipe, de collaboration, d'intérêt partagé, d'entraide dans un même groupe, d'abandon de tout intérêt personnel sacrifié pour l'intérêt du groupe).

La prise en charge médicale

La surveillance médicale du sujet adoptant un programme d'activités physiques et sportives de base, peut se limiter à une consultation médicale annuelle programmée auprès du médecin traitant référent. Les comptes rendus médicaux doivent figurer dans le dossier médical personnalisé (DMP). Quand il s'agit de prescrire des APS dans un contexte médical, la collaboration des médecins référent, spécialiste de la pathologie à prendre en charge et du sport, devra être établie. Il convient aussi d'envisager l'application des conclusions de conférences de consensus qui seront organisées sur les différentes indications à retenir. Ainsi pourrait être intégré à l'acte médical la prescription des APS.

Le financement

Le financement de ce programme devrait être facilement supportable : la population adoptant le programme « Sport pour la Santé » selon le stade 3 défini plus haut,

apparaîtra en meilleure santé et les dépenses de santé seront de ce fait limitées. La prise en charge dans le cadre de l'ordonnance médicale et des sujets en situation d'handicap, devrait relever de l'assurance maladie et des mutuelles [26], dés lors que les APS sont en concordance avec les programmes établis lors des conférences de consensus. Ces mesures pourront contribuer à une réduction de la consommation de médicaments. Lors des périodes scolaires et universitaires, l'État peut exercer son contrôle. L'Éducation Nationale devra intégrer les notions développées ci-dessus. Les dépenses liées aux enseignements intégrés dans ces modules existants, ne seront pas excessives car ces modules pourront englober l'enseignement complémentaire nécessaire à tout individu, l'hygiène, le secourisme, les premiers soins, etc. Certains de ces sujets font déjà partie des programmes établis ou doivent y être inclus prochainement. Les activités pratiques seront organisées par l'Éducation Nationale et la surveillance médicale sera assurée par les structures scolaires et universitaires existantes en collaboration avec le médecin référent. Lors des périodes d'activité professionnelle, puis de retraite, les pouvoirs publics devraient prendre part à l'organisation des APS avec le relais des organismes de prise en charge professionnelle ou sociale, les mutuelles et les entreprises. Il faut noter que certains d'ailleurs en ont déjà pris l'initiative.

CONCLUSION

Dès le jeune âge, puis poursuivies tout au long de la vie, les activités physiques et sportives doivent s'imposer dans les habitudes de chacun. Cet objectif conduit à formuler les recommandations suivantes :

— *prendre en compte les bénéfices liés à la pratique d'activités physiques et sportives « régulières, raisonnables, raisonnées »* dans le cadre de la politique de santé publique afin de prolonger l'espérance de vie en bonne santé et de prévenir la dépendance, tous les citoyens étant concernés quels que soient leur âge, leur condition sociale ou leur état de santé ;

— *adopter de nouvelles dispositions réglementaires afin d'organiser la prise en charge de ce nouveau domaine d'activités par l'assurance maladie dans le cadre de sa politique de prévention*, en association avec les mutuelles et les assurances privées ;

— *sensibiliser les médecins et les enseignants* aux bénéfices en termes de santé et d'économies, susceptibles d'être générés par ces mesures, le corps médical devant définir les « bonnes pratiques » de la prescription des APS dans des conférences de consensus ;

— *veiller à l'application de ce programme « Sport Santé »* tout au long de la vie et adopter les mesures qui puissent ancrer dès l'enfance la conviction que la pratique du sport est nécessaire à la préservation de sa santé ; sensibiliser l'ensemble de la population après l'avoir informée, et solliciter son appui pour la réalisation de ce programme.

REMERCIEMENTS

Les auteurs assurent Claude Jaffiol*, Claude-Pierre Giudicelli*, François-Bernard Michel*, Louis Douste-Blazy †*, Pierre Jaïs*, Michel Salvador, Daniel Amson de leur reconnaissance pour les informations qu'ils ont bien voulu apporter concernant leur domaine d'activité.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Pène P., Touitou Y. — Sport et santé. *Bull. Acad. Natle Méd*, 2009, *193*, 415-430.

[2] Rapport INSERM Activité physique, contextes et effets sur la santé. Expertise collective. Expertise collective Synthèse et recommandations Inserm, www.inserm.fr. Éditions Inserm, mars 2008, 832 p. Collection Expertise collective Librairie Lavoisier. http//:www.lavoisier.fr

[3] Bréchat P.-H., Lonsdorfer J., Vogel T. — Pour une promotion de la santé par des activités physiques et sportives, sûre, personnalisée et accessible pour tous. *Presse Med.*, 2007, *36,* 379-80.

[4] Powell K.E., Paluch A.E., Blair S.N. — Physical Activity for health: what kind? How much? How intense? On top of what? *Annu Rev Public Health,* 2011, *32*, 349-65. En ligne http://www.annualreviews.org/eprint/Gux5SyHhheDNyxEnSudM/full/10.1146/annurev-publhealth-031210-101151

[5] Bazex J. — Sport & peau. Toulouse : Éditions Privat, 2008, 236 p.

[6] Schnohr P. — Communication selon la très large étude Copenhagen City Heart présentée lors de la réunion EuroPRevent2012, de l'European Society of Cardiology (ESC) du 3 au 5 mai 2012 à Dublin.

[7] Brooks M.A., Tarini B.A. — Genetic testing and youth sports. *JAMA*, 2011, *305*, 033-4.

[8] Lindelof A., Nielsen C.V., Pedersen B.D. — Obesity treatment-more than food and exercise: a qualitative study exploring obese adolescents' and their parents' views on the former's obesity. *Int J Qual Stud Health Well-being*., 2010, *5*. doi : 10.3402/qhw.v5i2.5073.

[9] Duclos M., Duché P., Guezennec C.-Y., Richard R., Rivière D., Vidalin H. — Position de consensus : activité physique et obésité chez l'enfant et chez l'adulte. *Sci. Sports*, 2010, *25(4)*. doi : 10.1016/j.scispo.2010.04.001.

[10] Thiel C., Vogt L., Claussnitzer G., Banzer W. — Energy cost of youth obesity exercice modes. *Int. J. Sports. Med.*, 2010, *25* [Epub ahead of print].

[11] Umpierre D., Ribeiro P.A., Kramer C.K., Leitco C.B., Zucatti A.T., Azevedo M.J., Gross J.L., Ribeiro J.P., Schaan B.D. — Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2011, *305*, 1790-9.

[12] Haskell W.L., Lee I.M., Pate R.R., Powell K.E., Blair S.N., Franklin B.A., Macera Ç.A., Heath GW, Thompson PD, Bauman A. — Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2007, *39*, 1423-34.

[13] O'Donovan G., Blazevich A.J., Boreham C., Cooper A.R., Crank H., Ekelund U., Fox K.R., Gately P., Giles-Corti B., Gill J.M., Hamer M., McDermoti I., Murphy M., Mutrie N., Reilly J.J., Saxton J.M., Stamatakis E. — The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *J. Sports Sci.*, 2010 April, *28*, 573-91.

[14] Hills A.P., King N.A., Armstrong T.P. — The contribution of physical activity and sedentary behaviours to the growth and development of children and adolescents. *Sports Med.,* 2007 ; *37*, 533-545.

[15] Asikainen T.M., Kukkonen-Harjula K., Miilunpalo S. — Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med.,* 2004, *34*, 753-78.

[16] Melzer K., Schutz Y., Boulvain M., Kayser B. — Physical activity and pregnancy : cardiovascular adaptations, recommandations and pregnancy outcomes. *Sports Med.,* 2010, *40*, 493-507.

[17] Studenski S., Perera S., Patel K., Rosano C., Faulkner K., Inzitari M., Brach J., Chandler J., Cawthon P., Connor E.B., Nevitt M., Visser M., Kritchevsky S., Badinelli S., Marris T., Newman A.B., Cauley J., Ferrucci L., Guralnik J. — Gait speed and survival in older adults. *JAMA*, 2011, *305*, 50-8.

[18] Nelson M.E., Rejeski W.J., Blair S.N., Duncan P.W., Judge J.O., King A.C., Macera C.A., Castaneda-Sceppa C. — Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med. Sci. Sports Exerc*., 2007, *39*, 1435-45.

[19] Labronici R.H., Cunha M.C., Oliveira A.D., Gabbai A.A. — Sport as integration factor of the physically handicapped in our society. *Arq. Neuropsiquiatr*., 2000, *58*, 1092-9.

[20] Lees S.J., Booth F.W. — Sedentary death syndrome. *Can. J. Appl. Physiol.*, 2004, *29*, 447-460.

[21] Wiggins M.S., Simonavice E.M. — Cancer prevention, aerobic capacity, and physical functioning in survivors related to physical activity : a recent review. *Cancer Manag. Res*., 2010, 2, 157-64.

[22] Hornus-Dragne D., Rivière D. — Handicap mental et sport. In : Rochcongar P., Monod H., eds. Médecine du sport, Collection pour le Praticien, 4e éd., Paris : Masson, 2009.

[23] Lascombes P., Mainard L., Haumont T., Journeau P. — Traumatismes sportifs de l'enfance et l'adolescence et leur prévention. *Bull. Acad. Natle Méd.,* 2010, *194*, 1249-67.

[24] Rolland Y., Dupuy C., Abellan Van Kan G., Gillette S., Vellas B. — Treatment strategies for sarcopelia and frailty. *Med. Clin. North Am*., 2011, *95*, 427-38.

[25] Dunstan D.W., Barr E.L., Healy G.N., Salmon J., Shaw J.E., Balkau B., Magliano D.J., Cameron A.J., Zimmet P.Z., Owen N. — Television viewing time and mortality: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Circulation*, 2010, *121*, 384-91.

[26] Pahor M. — Consideration of insurance reimbursement for physical activity and exercise programs for patients with diabetes. *JAMA*, 2011, *305*, 1808-9.

Cette information, dans son intégralité, peut être consultée sur le site www.academie-medecine.fr

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1443-1449, séance du 16 octobre 2012

INFORMATION

Les dépenses de santé

Mots-clés : Dépenses de santé. Assurance maladie.

Healthcare expenditure

Key-words (Index medicus) : Health expenditures. Insurance health.

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

Michel HUGUIER *

RÉSUMÉ

Les dépenses de santé peuvent être assimilées aux dépenses de soins et biens médicaux. Leur montant s'élève à 175 milliards d'euros, financés par l'assurance maladie (77 %), les mutuelles ou les assurances complémentaires (14 %), et directement par les ménages (9 %). Ces dépenses, sont constituées par les hospitalisations (44 %), les soins extrahospitaliers médicaux, dentaires et para-médicaux (28 %), les médicaments (20 %) et quelques autres prestations (8 %). Leurs augmentations ont comme principales raisons le progrès médical et le vieillissement de la population. D'autres facteurs sont plus maîtrisables : l'offre de soins, le coût pour les patients, la formation et l'information du public, la formation des médecins prescripteurs. La France est le pays d'Europe qui consacre le plus fort pourcentage de son PIB aux dépenses de soins (9,2 %) alors qu'il se situe entre 7 % et 8 % en Suède, en Allemagne ou en Grande-Bretagne, ce qui représente un différentiel d'environ 18 milliards. L'augmentation du coût des soins et biens médicaux est particulièrement marquée en France, même si elle s'est un peu atténuée en 2011. Il existe surtout un déséquilibre chronique entre le financement et les dépenses aboutissant à un déficit cumulé qui n'est pas loin d'atteindre 100 milliards. Dans un premier temps nous pouvons et nous devons gagner beaucoup en efficience. Ensuite, ou bien nous voulons préserver notre système de protection sociale et il sera nécessaire d'en réformer le financement, ou bien la priorité sera de maintenir son mode de financement et la protection sociale s'altérera peu à peu.

SUMMARY

Healthcare expenditure is divided between medical infrastructure and individual patient management. Total healthcare costs in France amount to roughly 175 billion euros, financed

* Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : michel.huguier@tnn.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Michel Huguier, même adresse
Article reçu le 5 avril 2012, accepté le 25 juin 2012

through public health insurance (77 %), private insurance (14 %), and individual expenditure (9 %). The principal expenditures are for hospitalization (44 %), community medical, dental and paramedical care (28 %), drugs (20 %) and miscellaneous resources (8 %). The main factors of rising costs are medical progress and aging. More controllable costs include healthcare provision, the level of reimbursement, public education and information, and physician training. France devotes 9.2 % of its gross national product to healthcare, compared to 7-8 % in Sweden, Germany and the United Kingdom, representing a difference of about 18 billion euros. In France there is a chronic imbalance between resources and expenditure, creating a cumulative budget deficit of about 100 billion euros. Major efforts must be made to improve efficiency, and it will be necessary to choose between preserving our healthcare system or our financial system. If the latter is prioritized, healthcare will inevitably deteriorate.

Tous les pays du monde sont confrontés aux problèmes posés par l'augmentation des dépenses de santé que les économistes appellent « de soins et de biens médicaux » [1]. Il convient de les différencier des « dépenses totales de santé » qui incluent, en plus, les soins en établissement des personnes âgées, les dépenses de recherche et de formation, les indemnités journalières en cas d'arrêt de travail pour maladie ou maternité.

Les objectifs de cette information sont de rappeler — comment ces dépenses sont financées, — comment se répartissent les principaux postes de dépenses (Tableau 1), — quels sont les facteurs qui influencent la consommation médicale. Nous évoquerons ensuite quelques comparaisons avec d'autres pays et les déficits abyssaux de l'assurance maladie, qui nous paraissent obérer lourdement l'avenir. Nous rappellerons enfin quelques propositions de la commission Assurance maladie de l'Académie pour gagner en efficience [2].

LE FINANCEMENT DES DÉPENSES DE SANTÉ

En France, les dépenses de santé en 2010 se sont montées à 175 milliards d'euros, soit près de 2 700 € par personne. Leur financement se répartissait ainsi : assurance maladie 77 %, mutuelles ou assurances complémentaires 14 %, et directement les ménages 9 %. Ceci ne représente qu'une moyenne. Les affections de longue durée, par exemple, sont prises en charge à 100 % par l'assurance maladie [1]. Il en est de même de la plupart des hospitalisations en dehors du forfait hospitalier, ce qui explique que, si l'hospitalisation constitue 44 % des dépenses de santé, elle représente près de 50 % des dépenses de l'assurance maladie. À l'inverse, certains médicaments à service rendu faible, les soins dentaires, l'optique, sont peu remboursés par l'assurance maladie, mais plus ou moins par les mutuelles ou les assurances selon les termes du contrat qui a été souscrit. Quoi qu'il en soit, des pays de l'OCDE,

1. Sauf les franchises instituées en 2008 sur les boîtes de médicament, les actes para-médicaux, et les transports sanitaires.

la France est celui dans lequel le niveau de prise en charge publique des dépenses de santé est le plus élevé.

TABLEAU 1. — Financement et répartition des dépenses de santé (175 milliards d'euros en 2010)

Financement des soins et biens médicaux

Assurance maladie * 76 %

Mutuelles, assurances 14 %

Ménages 10 %

* Ce financement par l'assurance maladie est une moyenne. Il va de 100 % pour les affections de longue durée à 55 % pour les soins de ville et à 0 % pour certains médicaments.

Financement de l'assurance maladie

Cotisations sociales 63 %

CSG 37 %

Taxes 10 %

Prestations

Hospitalisation 44 %

Soins ambulatoires 28 %

Médicaments 20 %

Divers 8 %

LES PRINCIPAUX POSTES DE DÉPENSES

Ces dépenses, sont constituées par les dépenses d'hospitalisation (44 %), les soins extrahospitaliers médicaux, dentaires et para-médicaux (28 %), les médicaments (20 %) et quelques autres prestations (8 %).

LES FACTEURS QUI DÉTERMINENT LES COÛTS DE LA « CONSOMMATION MÉDICALE »

Dans l'évolution des dépenses deux facteurs ont un rôle majeur : le progrès médical et l'âge.

Le progrès médical est le facteur qui influence le plus la progression des coûts. Il a plusieurs composantes :

— les innovations diagnostiques et thérapeutiques élèvent le coût unitaire de traitement des maladies. Ainsi les chimiothérapies plus efficaces et mieux sup-

portées dans le traitement des cancers sont de plus en plus onéreuses [2]. De façon générale, les industries biomédicales et pharmaceutiques développent des offres technologiques toujours plus sophistiquées, mieux diffusées et plus coûteuses. Mais les coûts unitaires des nouveaux traitements ont tendance à diminuer avec le temps comme le montre l'exemple des médicaments génériques ;

— l'amélioration du pronostic des maladies prolonge la durée de leurs traitements et des coûts qu'elles suscitent [3] ;

— les progrès médicaux sont de mieux en mieux connus et, de ce fait, l'ensemble de la population y a de plus en plus largement recours. Par exemple, en Grande-Bretagne, de 1990 à 2006 les opérations pour cataracte pour 100 000 habitants sont passées de 200 à 600. La même évolution a été observée en France sur une période très limitée, ce qui prouve que le phénomène n'est pas seulement lié au vieillissement de la population.

En effet, l'âge est un second facteur d'augmentation de la consommation médicale, surtout au-delà de 60 ans. Cela s'explique par le cumul des affections avec les ans. À un problème cardiaque, vient s'ajouter un trouble endocrinien ou respiratoire, puis une affection neurologique, maladie d'Alzheimer ou accident vasculaire cérébral, etc. En 2000, les dépenses de santé annuelles étaient de l'ordre de 1 000 € entre dix ans et quarante ans, de 1 500 € vers cinquante ans, de 2 500 € à soixante ans, pour s'élever à 3 500 € à soixante-dix ans [3].

Âge et progrès médical se conjuguent souvent [4].

D'AUTRES FACTEURS JOUENT UN RÔLE SUR LE VOLUME ET LE COÛT DES SOINS, ET SONT MIEUX CONTRÔLABLES

L'offre. Plus l'offre est importante, plus la consommation médicale s'élève. Une étude de la Caisse nationale d'assurance maladie, publiée en 2009, comparant les régions en France, a montré que, dans les régions où les densités médicales étaient les plus fortes, les consommations de soins y étaient également les plus élevées, mais sans que l'état de santé de la population y soit meilleur. Cela est aussi vrai pour les

2. Par exemple, Une étude de l'Institut Curie a montré que, pour les cancers du sein dans les années 1980, le coût de six mois de traitements était d'environ 150 € ; au début des années 1990, il était estimé à 760 € ; et en 2002, avec les traitements par un anticorps monoclonal, il s'élevait en moyenne à 18 000 €, toujours pour une durée de six mois.
3. Par exemple, après un infarctus du myocarde la diminution de la mortalité a pour conséquence l'institution de traitements à vie de type divers : antiagrégant plaquettaire, bétabloquant, inhibiteur calcique, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, hypocholestérolémiant et l'association des uns et des autres.
4. Un exemple caractéristique est celui de la dégénérescence maculaire de la rétine. Elle atteint un million de Français. Liée à l'âge, ce chiffre devrait doubler d'ici 2030. Il n'y avait aucun traitement il y a une dizaine d'années. Aujourd'hui, une injection intra-orbitaire d'anti-VEGF coûte près de 2 300 €. Mais, autre conséquence du progrès, des traitements moins onéreux sont sur le point d'apparaître.

examens biologiques ou radiologiques : une offre importante favorise la surconsommation.

Les coûts et le financement. Les modalités de financement jouent, elles aussi, un rôle déterminant dans la consommation médicale. Deux exemples sont démonstratifs à cet égard :

— une mutuelle a comparé, à âge et sexe similaires, deux sous-groupes, l'un remboursé à 70 %, l'autre à 100 %. Le nombre d'actes médicaux a été supérieur dans ce dernier, de 17 % par rapport au premier ;
— un deuxième exemple est plus récent. En 2003, l'augmentation du tarif de consultation à domicile a fait baisser leur nombre de 22,5 %.

Enfin, *la formation et l'information du public* sont essentielles. Elles rendent compte des attentes de la population. Le rôle des médias (presse, télévision, internet), informant des progrès médicaux développe la demande des patients. Les articles qui vantent l'apport de tel ou tel examen biologique, radiologique, ou de telle nouvelle technique de soins sont inflationnistes. Si nos concitoyens sont aujourd'hui beaucoup plus informés que par le passé, c'est un fait heureux. Néanmoins ils sont souvent mal informés, voire désinformés.

Un autre facteur de consommation ou de surconsommation médicale est, dans le domaine médicamenteux, l'abaissement du seuil de tolérance des patients (douleurs peu intenses, troubles du sommeil etc.). C'est ce qui a été appelé, de façon générale, les non-maladies (*non-diseases* : ennui, lassitude, tristesse etc.) [4]. Ainsi, le recours aux soins s'est peu à peu transformé en consommation médicale, le patient en usager et le médecin en prestataire de service.

Les médecins prescripteurs ne sont pas toujours assez conscients de leurs responsabilités. Ils prescrivent largement en raison d'une demande de plus en plus exigeante des patients pour se faire faire des examens biologiques ou radiologiques au moindre symptôme [5]. Ils le font encore pour ne pas passer à coté de quelque chose de grave en oubliant parfois que, derrière chaque acte, il y a un coût.

Le surdiagnostic et la non-qualité contribuent aussi à l'escalade des dépenses de santé. C'est le cas, par exemple chez des malades âgés, de petits cancers de la prostate qui ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Mais si la qualité a un coût, la non-qualité coûte encore plus cher sous le double aspect humain et économique : par ses errances diagnostiques et le déploiement aveugle d'examens inutiles, coûteux, parfois dangereux [6] ; mais aussi par le fait de traitements inappropriés et d'accidents thérapeutiques évitables.

LES ASPECTS POSITIFS DU COÛT DES SOINS ET BIENS MÉDICAUX

Il ne faut cependant pas perdre de vue les aspects positifs des dépenses de santé. Elles contribuent largement, dans les pays qui ne sont pas en conflits et qui ont atteint un

certain niveau d'hygiène et d'alimentation, à augmenter l'espérance de vie. Cette espérance de vie en bonne santé, est de 75 ans au Japon, de 73 ans en France et en Australie, de 70 ans aux États-Unis.

Par ailleurs, les dépenses de santé participent à l'activité économique. En France, elles rémunèrent 350 000 médecins, pharmaciens, dentistes, sages-femmes, 500 000 infirmières, 70 000 kinésithérapeutes, 100 000 personnes dans l'industrie pharmaceutique.

QUELQUES COMPARAISONS INTERNATIONALES

La France est, en Europe, le pays qui consacre le plus fort pourcentage de son PIB aux dépenses de soins (9,2 %), devant la Suède (8 %), l'Allemagne, la Grande-Bretagne (7,7 %), l'Italie (6,5 %), et l'Espagne (6 %). Si l'on parle dépenses totales de santé, la France vient au 3e rang mondial (11,8 % du PIB), après les États-Unis (17,4 %), les Pays-Bas (12 %), suivis de l'Allemagne, du Danemark et du Canada (entre 10 % et 11 %), alors qu'elles sont de 8 % au Japon. En 2006, cela représentait par habitant 4 300 € aux États-Unis, 3 610 € en France et 1 570 € au Japon.

L'augmentation du coût des soins et biens médicaux est particulièrement marquée en France, en moyenne de 4,4 % par an de 1999 à 2004, alors qu'elle n'était que de 2,7 % au Japon et de 1,9 % en Allemagne. De 2005 à 2009, elle a encore progressé de 3,7 % par an.

DES DÉFICITS ABYSSAUX

Les dépenses de santé augmentent proportionnellement plus vite que les ressources de l'assurance maladie, principal financeur, ressources basées sur l'évolution des salaires et de la richesse nationale. Ainsi, le déséquilibre est d'autant plus marqué en période de chômage et de stagnation économique. Cela explique qu'en 2006, la dette cumulée de l'assurance maladie se soit montée à 76 milliards d'euros auxquels s'ajoutent près de 20 milliards d'euros pour les trois années suivantes et autour de 15 milliards d'euros par an pour les deux dernières années. Un éditorialiste économique a pu écrire « la rétrospective est atterrante, la prospective est terrifiante » [5].

QUE FAIRE ?

Le fait que nous consacrions aux dépenses de santé au moins 1 % de PIB (environ 18 milliards d'euros) de plus que nos voisins, qui ne se portent sensiblement pas plus

5. Pécresse, Jean-François, « Les Echos », 2010.

mal que nous, prouve que nous pouvons beaucoup gagner en efficience. Cela a fait l'objet des propositions concrètes de la commission Assurance maladie de l'Académie [6]. Elles concernaient essentiellement les affections de longue durée, l'hospitalisation, le médicament, le service médical des caisses, l'institution d'un ticket modérateur modulé d'ordre public, le contrôle des moyens affectés à la santé, et la santé publique [2]. Le bon usage des explorations et des traitements a fait l'objet de propositions [7] dont la portée est limitée, notamment par le fait qu'elles ne soient pas opposables.

Mais en tout état de cause, les coûts des soins et des biens médicaux continueront à augmenter plus vite que les ressources de l'assurance maladie, essentiellement du fait des progrès de la médecine et du vieillissement de la population. Le dilemme sera alors le suivant : ou bien nous tenons à préserver notre système de protection sociale auquel nous sommes, à juste raison, très attachés et il sera nécessaire d'en réformer le financement ; ou bien la priorité sera de maintenir son mode de financement et la protection sociale s'altérera peu à peu. La part des mutuelles et des assurances complémentaires s'amplifiera progressivement. Cela entraînera, de façon bien compréhensible, à la fois des contraintes pour les usagers comme en Grande-Bretagne et des exigences de rentabilité pour les assureurs comme aux États-Unis.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Prieur C. — Financer nos dépenses de santé. Que faire ? Paris : L'Harmattan, 2011, 283 p.

[2] Milhaud G., Huguier M., Rossignol C., Tillement J.P., Ambroise-Thomas P., Lagrave M., Denoix de Saint Marc R. — Propositions pour une réforme de l'Assurance maladie. *Bull. Acad. Natle. Med.,* 2011, *195*, 1121-32.

[3] Dormont B., Grignon M., Huber H. — Health expenditure growth : reassessing the threat of ageing. *Health Economics,* 2006, *15*, 947-63.

[4] Carli P., Graffin B., Gisserot O., Landais C., Paris J.F. — Les non-maladies : un autre domaine de l'interniste. *Rev. Med. Int.,* 2008, *29*, 122-8.

[5] Palfrey S. — Daring to practice low-cost medicine in a high-tech era. *New England J. Med.*, 2 mars 2011.

[6] Mornex R. — Pour une stratégie des examens paracliniques. *Nouv. Presse Med.*, 1977, *6*, 1725-8.

6. Rappelons que ces propositions ont résulté de 32 séances de travail et de l'audition, *inter alii,* de deux anciens premiers ministres et de cinq anciens ministres de la santé.
7. Par trois structures successives, mises en place depuis 1980, l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM), l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANES), et la Haute autorité de santé (HAS).

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1451-1456, séance du 30 octobre 2012

INFORMATION

Le dépistage des troubles visuels chez l'enfant : nouveaux moyens d'examens et place de l'orthoptiste

Mots-clés : Dépistage visuel. Fond de l'œil. Télémédecine. Orthoptie

Screening for visual impairment in children: new tests and the place of the orthoptist

Key-words (Index medicus) : Vision screening. Fundus oculi. Telemedecine. Orthoptics

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

Claude SPEEG-SCHATZ *

RÉSUMÉ

De la fragilité et de la plasticité de la fonction visuelle chez l'enfant naît le principe fondamental d'un dépistage précoce des troubles visuels. Des nouveaux appareillages tels la réfraction automatique portable, les tonomètres, les fonds d'yeux numérisés permettent d'améliorer la qualité de ce dépistage. Le problème qui se pose actuellement est celui du manque des ophtalmologistes auquel nous cherchons à palier par la réingénierie du métier de l'orthoptiste et par l'actualisation de leurs compétences grâce aux délégations de tâches.

SUMMARY

The fragility and plasticity of visual function in children necessitates early detection and treatment of visual disorders. New approaches such as portable automatic refraction, tonometry and digital fundus examination have improved the quality of screening. The problem now is a lack of ophthalmologists. One possible solution is to redefine the role of orthoptists. The waiting time for an ophthalmologist appointment is very long in some parts of France (up to a year), because of a training quota established in the 1980s, as well as retirements (average age 52 years), and a concentration of specialists in the south of France and around medical schools. Today, France trains only 80 specialists per year,

* Ophtalmologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital BP 426 — 67091 Strasbourg cedex ; e-mail : claude.speeg@chru-strasbourg.fr

Tirés à part : Professeur Claude Speeg-Schatz, même adresse
Article reçu le 2 janvier 2012 et accepté le 19 mars 2012

whereas twice as many are needed. Anglo-Saxon countries (US, Canada, United Kingdom) have created a profession — the optometrist — that is intermediate between the optician and the ophthalmologist. This profession is not recognized in France, yet optometrists are capable of detecting many anomalies and quickly referring a child to a specialist.

INTRODUCTION

La fonction visuelle de l'enfant est une fonction d'exploration de l'environnement, d'orientation, d'appréciation relative des objets, de contrôle de la position du corps, de l'organisation des mouvements, de l'acquisition des connaissances et de la communication.

Elle nécessite une base anatomique et un apprentissage progressif par interaction avec les autres fonctions sensorielles et l'environnement. Elle est cependant fragile, réversible, avant une date marquant la fin de la période sensible, entre six mois et deux ans et demi.

Le voir et le regarder ont un apprentissage prénatal, mais l'enfant va subir au cours des premiers mois de vie différents remaniements (croissance du globe, allongement de l'article externe des cônes et maturation rétinienne), certaines fonctions n'achevant leur maturation que vers 13-14 ans, le but ultime étant l'union binoculaire avec la stéréoscopie.

Ainsi pour être capable de voir l'enfant doit avoir une qualité optique de l'image rétinienne. Pour qu'il puisse regarder, il a besoin d'une anatomie normale du globe oculaire, d'une position normale de ce dernier, ainsi qu'une fonction normale de ses muscles. Chaque œil développe ainsi sa vision monoculaire et par interaction avec l'autre œil, nous assure notre binocularité. De sa fragilité et de la plasticité de la fonction visuelle naît le principe fondamental d'un dépistage précoce des troubles visuels.

La mise en place d'un dépistage systématique des anomalies visuelles à l'échographie de la vingtième semaine, à la naissance, au quatrième mois, entre neufs et 12 mois, en première année de maternelle est recommandé lors de l'expertise collective faite par l'Inserm en 2002 [1]. Malheureusement la découverte des déficits visuels est souvent fortuite, car ces déficits ne sont pas toujours recherchés de façon approfondie. L'information et la sensibilisation du public à l'importance d'un dépistage précoce des déficits visuels pour le développement ultérieur de l'enfant, la formation des professionnels de santé à l'ophtalmologie pédiatrique, les médecins généralistes et les pédiatres, doivent améliorer le repérage de certaines anomalies oculaires.

Face à l'importance de ce dépistage, et pour pallier au manque des ophtalmologistes et de surcroît les ophtalmo-pédiatres, l'orthoptiste a une place privilégiée. C'est la raison pour laquelle le ministère de l'enseignement désire établir une ré-ingénierie des orthoptistes afin de rendre leur place et leur formation plus efficientes dans les services d'ophtalmologie.

Le but du dépistage visuel chez le jeune enfant

Il est d'éliminer rapidement un obstacle à la formation de l'image rétinienne, toutes situations à risques pouvant développer une amblyopie et d'assurer un développement visuel harmonieux de chaque œil afin de permettre le développement d'une binocularité.

Sur les 750 000 enfants qui naissent chaque année 100 000 ont déjà ou vont avoir un problème de vision (10 % de pathologies oculaires organiques, 30 % de strabismes, 60 % d'amétropies).

Nous disposons pour ce dépistage des examens à la lampe à fente et du fond d'œil, du dépistage du strabisme, mais la question essentielle est de savoir si l'enfant voit et s'il est capable de développer une acuité visuelle correcte. Nous ne disposons pas de bons tests de dépistage, l'acuité visuelle mesurée aux réseaux (tests de Teller) est approximative et uniquement comportementale, son but n'étant que de rechercher une différence inter oculaire.

Seule la dilatation pupillaire avec cycloplégique (pour paralyser l'accommodation et donner une valeur objective de la puissance de l'œil) permettra d'objectiver la condition de développement correct de l'acuité visuelle entre les deux yeux et celle de l'équilibre oculo-moteur.

En effet dans un problème organique s'ajoute une amblyopie fonctionnelle réfractive, dans un strabisme la correction optique permet de neutraliser le processus d'accommodation-convergence, dans une amétropie forte ou une anisométropie (différence de puissance entre les deux yeux) la correction exacte permet un développement symétrique de l'acuité visuelle et la lutte contre la dominance oculaire et de ce fait l'amblyopie.

Au total la réfraction objective est le seul moyen d'établir les bases d'un développement visuel correct.

La période idéale pour cet examen est 9-12 mois. Les travaux d'INGRAM [2], d'Atkinson [3], Abrahamsson et Sjöstrand [4] ont bien montré que le risque d'amblyopie était évalué à 48 % avec un risque strabique multiplié par sept si l'hypermétropie est supérieure ou égale à 3,5 dioptries, si l'anisométropie entre les deux yeux est supérieure à une dioptrie ou si l'astigmatisme dépasse 1,5 dioptries.

Seule la correction optique totale donnée de façon précoce est capable de réaliser une réelle prévention des troubles sensori-moteurs lorsque les facteurs de risques ont été identifiés.

Quels sont les moyens du dépistage de masse ?

Le dépistage de masse implique qu'il devrait être réalisé sans cycloplégique par l'orthoptiste à l'aide d'un appareil automatique de réfraction (rétinomax, Sure_ Sight, etc). On peut en effet retenir sans cycloplégie certaines valeurs correspondant au meilleur seuil de réfraction susceptible de révéler des anomalies réfractives sous

cycloplégie : nous retiendrons l'hypermétropie supérieure à 1,5 dioptries, la myopie supérieure à trois dioptries, l'astigmatisme supérieur à deux dioptries et l'anisométropie supérieure à 1,5 dioptries. Ces valeurs doivent obligatoirement orienter les enfants dépistés vers l'ophtalmologiste pour un examen sous cycloplégie.

Tout examen sous cycloplégie est bien sûr complété par un examen du fond d'œil permettant d'objectiver toute anomalie organique.

Progrès dans l'examen du fond d'œil

L'examen du fond d'œil a beaucoup progressé grâce aux explorations numériques. La RETCAM ou caméra de rétine (Massie Research Laboratories) [5] permet à l'ophtalmologiste, le pédiatre, l'infirmière de réaliser un fond d'œil à l'aide d'une sonde de 120° posée sur l'œil dont la précision et la qualité sont incomparables à un examen à l'ophtalmoscope et qui peut être envoyé par télétransmission à un correspondant ou un senior référent. Cette caméra est utilisée dans la rétinopathie du prématuré notamment chez les bébés de moins de trente-deux semaines dont le poids de naissance est inférieur à 1 250 g. Ces examens permettront un suivi en néonatologie et le transfert aisé auprès d'un senior par mail assurant ainsi une télé expertise. L'indication du traitement par laser trans-scléral en a totalement modifié la prise en charge.

Ce matériel vidéo pour examen du fond de l'œil est également utilisé dans la maltraitance (syndrome des bébés secoués) avec un intérêt médico-légal certain, dans les syndromes infectieux et dans les tumeurs (rétinoblastomes) pour lesquels elle permet le suivi post-thérapeutique.

Progrès dans le dépistage du glaucome

Les nouveaux matériaux portables sont très intéressants chez le tout petit afin d'évaluer le tonus intraoculaire éventuellement sans le recours à une anesthésie générale.

La place de l'orthoptiste dans le dépistage

L'extension du champ de compétence des orthoptistes nécessite une modification de l'actuel programme de formation tel que défini par l'arrêté du 16 décembre 1966. En effet notre objectif est d'actualiser leurs compétences grâce aux délégations de tâches jusque-là exercées pour une part par les ophtalmologistes eux mêmes. Jusque là les élèves orthoptistes formées pendant trois ans dans un service d'ophtalmologie alternaient des cours théoriques et des stages pratiques, sous la responsabilité d'un ophtalmologiste. Leur activité principale était le suivi des traitements d'amblyopie et la rééducation des troubles oculo-moteurs, sorte de kiné de l'œil... Depuis le décret initial de 1996, le décret de 2007 (décret de compétence nº 2007-1671 du 27 novembre 2007) a étendu les actes de rééducation à des explorations utilisant des appareils : pachymétrie sans contact, tonométrie sans contact, tomographie par cohérence optique, topographie cornéenne, angiographie rétinienne hors l'injection restant un acte

médical ou para médical, biométrie oculaire pré opératoire, pose de lentilles. L'orthoptiste devient également habilité sous prescription médicale, à déterminer l'acuité visuelle et la réfraction, les médicaments nécessaires à cette réalisation restant prescrits par le médecin. Depuis 2008 la mission des formations de santé tente d'obtenir une expertise circonstanciée sur les connaissances et les compétences à acquérir lors de la formation des futures orthoptistes. Nous travaillons ainsi sur le référentiel de formation des orthoptistes (programmes actuels obsolètes, projet de passer à un système LMD, du moins au moins au niveau licence) en parallèle aux travaux sur la réingénierie de la profession au Ministère de la Santé, afin de finaliser les référentiels d'activité et de compétences. En effet un orthoptiste par ophtalmologiste peut faire augmenter de 30 % son activité. L'orthoptiste, outre le dépistage des troubles visuels chez l'enfant, permet d'accélérer le suivi du traitement d'amblyopie, en suivant les réfractions objectives et en travaillant en parallèle et en collaboration avec l'ophtalmologiste.

L'orthoptiste permet également de préparer l'équipe soignante en l'encadrant dans la prise en charge de la pathologie.

Son rôle est essentiel dans la pratique des explorations fonctionnelles tant électrophysiologiques, que campimétriques et depuis plus récemment dans les méthodes d'exploration rétinienne telles que l'OCT.

Intérêts des collaborations dans le dépistage des troubles visuels de l'enfant

Outre la collaboration avec les orthoptistes, le dépistage de ces troubles passe par le généraliste, le pédiatre (rétinopathie du prématuré, uvéites, rétinoblastomes, infectiologie, etc) et souvent le généticien en particulier pour l'évaluation des amblyopies organiques. La place de l'opticien est importante afin d'assurer le meilleur équipement optique à l'enfant en fonction de sa morphologie. L'oculariste importe dans la prise en charge des malformations oculaires et la croissance orbitaire.

CONCLUSION

Le dépistage des troubles visuels nécessite une action la plus précoce possible [6] pour être efficace et pour pallier au déficit actuel des ophtalmologistes et en particulier des ophtalmo-pédiatres, l'orthoptiste joue un rôle fondamental et nécessite une refonte totale de ses compétences.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Rapport d'expertise collective de l'INSERM 2002, *398 p.,* ISBN 2-85598-803-9, ISNN 1264-1782.

[2] Ingram R.M., Barr A. — Refraction of 1-year-old children after cycloplegia with 1 % cyclopentolate: comparison with findings after atropinisation. *British Journal of Ophthalmology*, 1979, *63*, 348-352.

[3] Atkinson J., Braddick O.J., Durden K., Watson P.G., Atkinson S. — Screening for refractive errors in 6-9 month old infants by photorefraction. *British Journal of Ophthalmology*, 1984, *68*, 105-112.

[4] Abrahamsson M., Sjöstrand J. — Natural history of infantile anisometropia. *British Journal of Ophthalmology*, 1996, *80*, 860-863.

[5] Saleh M., Schoenlaub S., Desprez P., Bourcier T., Gaucher D., Astruc D., Speeg-Schatz C. — Use of digital camera imaging of eye fundus for telemedecine in children suspected of abusive head injury. *British Journal of Ophthalmology,* 2009*, 93,* 424-428.

[6] Hamard H. — Handicaps sensoriels de l'enfant. *Bull. Acad. Natle. Med.*, 2006, *190, nº 8*, 1775-1790.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1457-1461, séance du 30 octobre 2012

INFORMATION

Les lanthanides des éoliennes marines sont-ils toxiques ?

Mots-clés : Lanthane. Toxicité

Are rare earths used in offshore windpower installations toxic?

Key-words : Lanthanum. Toxicity

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

Jean-Pierre GOULLÉ *, Élodie SAUSSEREAU **, Christian LACROIX **, Michel GUERBET ***, Emmanuel-Alain CABANIS *

En 2005, l'Académie nationale de médecine s'était saisie des effets éventuels des éoliennes sur la santé de l'homme. Un groupe de travail, présidé par le Professeur Claude-Henri Chouard, avait rédigé un rapport et proposé des recommandations. Il s'agissait à l'époque de répondre à la question de l'éventuelle nocivité du bruit provenant des éoliennes pour l'homme. Dans ses conclusions, le groupe de travail avait estimé : « que la production d'infrasons par les éoliennes est, à leur voisinage immédiat, bien analysée et très modérée : elle est sans danger pour l'homme ; qu'il n'y a pas de risques avérés de stimulation visuelle stroboscopique par la rotation des pales des éoliennes ; que les risques traumatiques liés à l'installation, au fonctionnement et au démontage de ces engins sont prévus et prévenus par la réglementation en vigueur pour les sites industriels, qui s'applique à cette phase de l'installation et de la démolition des sites éoliens devenus obsolètes » [1]. Plus récemment, l'Académie a été interrogée sur le risque toxique lié à la présence de lanthanides dans les éoliennes marines par l'association pour le développement durable, l'expansion et le rayonnement de la Montagne Bourbonnaise (ADERMOB).

* Membre de l'Académies nationale de médecine ; e-mails : jean-pierre.goulle@univ-rouen.fr, emmanuel-alain.cabanis@upmc.fr
** Groupe Hospitalier du Havre
*** UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Tirés à part : Professeur Jean-Pierre Goullé, même adresse
Article reçu le 15 septembre 2012 et accepté le 8 octobre 2012

Les lanthanides, anciennement « terres rares », sont une série de quinze éléments, du lanthane au lutécium, entre les numéros atomiques 57 et 71. Ils sont chimiquement similaires au lanthane. Ils présentent des propriétés physiques particulières, avec des températures de fusion et d'ébullition particulièrement élevées. Ces dernières sont comprises entre 3 400° C et 3 500° C pour le lanthane, le cérium et le praséodyme et atteint 3 074° C pour le néodyme. Ils sont présents dans l'écorce terrestre en quantité non négligeable, puisque le plus rare d'entre eux est plus abondant que l'argent. Malheureusement, on ne les rencontre pas à l'état pur comme celui-ci, mais mélangés en faible teneur à d'autres éléments dont il faut les séparer. Leur extraction et leur purification sont très complexes du fait de propriétés chimiques voisines ; de plus elles sont extrêmement polluantes. La production, initialement localisée aux États-Unis de 1965 (17.000 t) à 1985 (40.000 t), a complètement cessé en 2002. Les coûts de production étant beaucoup plus faibles en Chine, c'est ce pays qui assure désormais la quasi-totalité de la production mondiale (95 % environ en 2010, soit 130.000 t). Les multiples applications des lanthanides tiennent à la spécificité de la sous-couche électronique 4 f de leurs atomes, celle-ci permet :

— l'émission de lumière à basse température à type de luminescence (tubes cathodiques pour la télévision couleur, écrans LCD ou plasma, tubes d'éclairage luminescents, lampes basse consommation qui ont totalement envahi le marché de l'éclairage depuis une dizaine d'années en raison de rendements lumineux et d'une durée de vie bien supérieurs aux lampes incandescentes) ; lasers et notamment lasers de puissance pour la fusion nucléaire ;
— des propriétés magnétiques tout à fait exceptionnelles lorsque l'élément est utilisé seul, films photosensibles contenant des lanthanides en radiologie permettant de diminuer le temps d'exposition aux rayons X, emploi du gadolinium comme produit de contraste en IRM. Ils rentrent dans la composition d'alliages métalliques avec le fer, le cuivre ou le cobalt pour réaliser de puissants aimants. Les lanthanides constituent alors des matériaux de choix en raison de leur énergie magnétique considérable et de leur rapport poids/puissance imbattable, ce qui permet la réalisation d'aimants nécessaires à de nombreuses technologies, pour produire des disques durs, des moteurs électriques de voiture, ou des générateurs d'éolienne. L'emploi de lanthanides pour la fabrication d'aimants permet de réduire considérablement leur taille grâce à leur puissante induction magnétique. Ainsi, pour produire une induction de 1 000 gauss (0,1 tesla), le volume d'un aimant constitué avec un alliage de métaux classiques était de 14,3 cm^3 en 1940, alors que pour une même puissance, l'incorporation de lanthanides permet depuis 1995 de réduire son volume à 0,2 cm^3.

Les autres applications sont nombreuses : industries du verre et des céramiques y compris des céramiques de haute résistance pour l'électronique ; production de colorants ; les nouvelles batteries Ni-MH contiennent des lanthanides (elles remplacent les batteries Ni-Cd renfermant du cadmium toxique). Leur usage se généralise non seulement sur les véhicules hybrides (15 kg de lanthanides par voiture),

mais également sur les véhicules électriques ; pots catalytiques ; additifs au carburant diesel pour améliorer la combustion des composés polyaromatiques cancérigènes ; catalyse des pétroles ; sans oublier l'utilisation du lanthane en thérapeutique dans l'insuffisance rénale chronique (Fosrenol®, carbonate de lanthane per os, prescrit à la posologie de 1,5 g à 3 g/jour).

En 2010, les principaux usages des terres rares étaient les suivants : aimants : 22 % (14 200 t pour les disques durs, 11 540 t pour les éoliennes), catalyse : 21 %, alliages : 19 %, polissage : 16 %, verre : 10 %, luminophores : 7 %, céramiques : 5 %.

De manière très paradoxale, les lanthanides sont obtenus par des procédés extrêmement polluants pour l'environnement, source d'inquiétude majeure pour la santé des habitants résidant dans les zones d'extraction, alors que, étant difficilement substituables, leur mise en œuvre est largement développée dans le domaine environnemental : voitures hybrides et électriques, éoliennes marines pour la production d'électricité « verte ».

La toxicité des lanthanides est avérée. Chez l'homme, peu de données toxicologiques sont disponibles pour ce groupe d'éléments à l'exception du gadolinium (Gd). Dans leur revue, Hirano et Suzuki [2], soulignent que la toxicité des terres rares est assez comparable à celle des métaux lourds. Quelques publications rapportent des effets toxiques ; pour des végétaux [3], chez des organismes vivants : bactéries [4], animaux [5], mais l'absence d'effet toxique avéré des nanoparticules de lanthanides sur des lignées cellulaires humaines [6]. Plusieurs travaux récents tendent à montrer la neurotoxicité des lanthanides. Ainsi, dans des modèles animaux, le lanthane altérerait les fonctions cognitives et notamment les capacités de mémorisation [7]. Depuis peu, la toxicité aiguë de l'un d'entre eux, le Gd est bien décrite chez l'homme. Elle est due, chez des insuffisants rénaux, à un défaut d'élimination de produit de contraste à base du métal qui est injecté pour augmenter le contraste des images en IRM. Elle peut conduire au développement d'une fibrose initialement cutanée, puis se généralisant à tous les organes ou fibrose systémique (FNS) avec, en particulier, une atteinte touchant le système nerveux, les articulations et divers organes : cœur, foie, poumons et pouvant conduire au décès [8]. Il convient de souligner le caractère exceptionnel de l'observation médicale rapportée de FNS chez une patiente néphrectomisée bilatérale pour néoplasie rénale, rapportée ici [8]. L'expérience médicale personnelle de l'un d'entre nous, pionnier de l'IRM médicale en France, rappelle que si un chélate de Gd par voie I.V. a pu aggraver une situation biologique, hélas déjà prévisible, « l'arbre ne doit pas cacher la forêt » [9]. Cette observation, qui aurait pu ne pas exister, ne remet pas en cause les bienfaits du Gd. Il contribue chaque jour dans le monde, au sauvetage de centaines de milliers de vies humaines. De fait, et à la condition première d'être complexé en chélate, l'ion métallique $Gd\ 3^+$ devient le produit de contraste exceptionnel en IRM, car rendu inoffensif, injectable par voie I.V. (voire intra-articulaire, arthrographique), à élimination rénale exclusive et rapide, tout en conservant ses propriétés para-magnétiques, en l'absence de thésaurismose ou de toxicité aigue (cf compétition de $Gd\ 3^+$ avec les systèmes calcium-dépendants de contractilité cardiaque, de coagulation sanguine ou de

dépolarisation axonale). Ces chélates sont non ioniques, linéaires ou cycliques, ou bien ioniques sous forme cyclique, les plus stables de tous. Ce dernier est le Gd-DOTA ou Gadotérate (Dotarem® IV et Artirem® en voie intra-articulaire) des Laboratoires Guerbet, molécule française utilisée depuis plus de trente ans. En premier sur les autres molécules par sa stabilité cinétique et thermique avec une demi-vie supérieure à un mois, plus longue que celle des autres molécules, le Dotarem® est un succès mondial. Beaucoup plus de cent millions de patients en ont bénéficié. Par ailleurs, l'un de nous rappelle les « bonnes pratiques en radiologie » de la Société Française de Radiologie : elles imposent la vérification scrupuleuse de la normalité de la fonction rénale pour toute injection de produit de contraste, en IRM ($Gd\ 3^{+}$) et RX (scanner RX et iode) [11].

Concernant les éoliennes marines ou « offshore », leurs aimants chargés de produire le courant sont actuellement les plus puissants connus à ce jour avec un « point de Curie » (température au-delà de laquelle un aimant perd son magnétisme) correspondant à une valeur de 310 °C. Elles utilisent la technologie des moteurs synchrones (sans boîte de vitesses) à aimants permanents à « lanthanides », qui permet de construire des moteurs compacts qui fonctionnent même avec un vent très faible, d'une grande efficacité énergétique nécessitant une maintenance simplifiée, ainsi qu'un gain de place et de poids considérables par rapport aux aimants classiques Al-Ni-Co. Les aimants métalliques de ces éoliennes contiennent un alliage, de fer, de bore et de deux lanthanides, le néodyme et le praséodyme à raison de 155 kg pour le premier et 27,5 kg pour le second, par mégawatt de puissance. À la température de 310 °C, l'aimant demeure totalement intact dans sa structure. Il n'y a pas de risque d'émission dans l'environnement des lanthanides emprisonnés dans l'alliage métallique compte tenu de leurs températures d'ébullition particulièrement élevées (plus de 3 000 °C). Contrairement au danger sanitaire rencontré dans certaines zones d'extraction, il n'existe pas de risque toxique connu ou prévisible, dans des conditions normales d'utilisation, quant à la présence de néodyme et de praséodyme dans les éoliennes marines :

— pour les personnels intervenant sur ces équipements ;
— pour les populations vivant à leur proximité.

Cependant, des précautions devront être prises pour la protection de la main d'œuvre, lors du recyclage des lanthanides après destruction des éoliennes pour une nouvelle utilisation.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Chouard C.H. — Le retentissement des éoliennes sur la santé de l'homme. *Bull. Acad. Natle Med.,* 2006, *190*, 753-754. Sous forme résumée et in extenso en ligne : http://www.academie-medecine.fr/detailPublication.cfm?idRub=26&idLigne=294.

[2] Hirano S., Suzuki K.T. — Exposure, metabolism, and toxicity or rare earths and related compounds. *Environ. Health Perspect*., 1996, *104,* 185-95.

[3] Wilde E.W., Berry C.J., Goli M.B. — Toxicity of gadolinium to some aquatic microbes. Bull. Environ. *Contam. Toxicol*., 2002, *68*, 420-7.

[4] Babula P., Adam V., Opatrilova R., Zehnalek J., Havel L., Kizek R. — Uncommon heavy metals, metalloids and their plant toxicity. *Environ. Chem. Lett*., 2008, *6*, 189-213.

[5] Feng L., Xiao H., He X., Li Z., Li F., Liu N., Zhao Y., Huang Y., Zhang Z., Chai Z. — Neurotoxicological consequence of long-term exposure to lanthanum. *Toxicol. Lett.,* 2006*, 165*, 112-20.

[6] Galluzzi L., Chiarantini L., Pantucci E., Curci R., Merikhi J., Hummel H., Bachmann P.K., Manuali E., Pezzotti G., Magnani M. — Development of a multilevel approach for the evaluation of nanomaterials' toxicity. *Nanomedicine*, 2012, *7*, 393-409.

[7] Badot P.M. — Les effets neurotoxiques des terres rares : avancées récentes. *Bulletin de veille scientifique. Anses,* 2010*, 11,* 32-4.

[8] Saussereau E., Lacroix C., Cattaneo A., Mahieu L., Goullé J.P. — Hair and fingernail gadolinium ICP-MS contents in an overdose case associated with nephrogenic systemic fibrosis. *Forensic Sci. Int*., 2008, *176*, 54-7.

[9] Cabanis E.A., Iba-Zizen M.T., Habas C., Istoc A., Stievenart J.L., Yoshida M., Nguyen T.H., Goepel R. — Imagerie de l'ensemble de l'encéphale, de la cellule à l'organe. La neuro-imagerie aujourd'hui. Séance commune Académie des Sciences-Académie Nationale de Médecine, A.N.M, Paris, 2 décembre 2008. *Bull. Acad. Natle Med*., 2009, *193*, 837-847.

[10] Goullé J.P., Cattanéo A., Saussereau E., Mahieu L., Guerbet M., Lacroix C. — MRI gadolinium-based contrast agents. Radiologists beware ! *Ann. Pharm. Fr.*, 2009, *67*, 335-9. Correctif dans *Ann. Pharm. Fr*. 2009, *67*, 444-5.

[11] Clément O. — Les produits de contraste utilisés en imagerie exposent-ils à des risques ? 18/04/2012. Société Française de Radiologie (SFR), groupe Produits de contraste (CIRTACI).

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, n° 7, 1463-1471

PRÉSENTATION D'OUVRAGES

Séance du 2 octobre 2012

Bourre J-M. — *La chrono-diététique.* Paris, Odile Jacob édit., 2012, 327 p.

Après dix ouvrages consacrés à la nutrition, parmi lesquels nous citerons *Les bonnes graisses*, *La vérité sur les oméga-3, Bien manger : vrais et faux dangers*, *La diététique du cerveau,* Jean-Marie Bourre, vient de publier chez Odile Jacob, *La chrono-diététique* que nous avons lu avec le plus vif intérêt.

Combattant la « *gigantesque cacophonie* » des recommandations alimentaires, des régimes amaigrissants, des aliments fonctionnels, de la nutracentrique et des alicaments, notre Confrère constate la perte du sens premier de l'alimentation et des traditions culinaires. Aussi ne manque-t-il pas d'insister sur le plaisir de manger et sur la part que prennent, dans ce domaine, les organes des sens.

La chronodiététique pourrait apparaître comme une discipline nouvelle si l'auteur ne nous faisait pas remarquer qu'elle correspond à un comportement instinctif depuis le début de l'humanité.

D'ailleurs ajoute-t-il : le rythme c'est la vie. Le rythme de la prise des repas ainsi que celui de l'alternance veille sommeil constituent les deux éléments essentiels de la régulation biologique.

Notre horloge interne tourne sur environ vingt-quatre heures. L'horloge principale est localisée dans l'hypothalamus au niveau de son noyau supra chiasmatique dont l'ablation entraîne une altération des rythmes circadiens, de la régulation de la température, de la fréquence cardiaque, de la consommation d'eau, des sécrétions de mélatonine et de corticostérone. Le rythme circadien, retrouvé chez tous les êtres vivants, est fait de composantes exogène et endogène qui s'influencent mutuellement. Les facteurs environnementaux et socio-écologiques s'avèrent indissociables du code génétique. Pour l'Homme le besoin de trois ou quatre repas quotidiens pris à heure fixes est commandé par ses gènes.

Le cerveau qui présente une sorte de fonctionnement alternatif est apte à recevoir deux messages : le premier l'informe que l'organisme manque de nutriment et un circuit de neurones crée alors la sensation de faim qui incite à manger tandis que le second message émis dès les premiers aliments absorbés signifie le début du rassasiement. L'alternance rythmée des repas est indispensable. Le grignotage supprimant la faim et la satiété accroît la capacité d'ingestion et conduit à l'anarchie, c'est-à-dire à l'obésité.

Comment concilier la discontinuité des apports alimentaires et la permanence des besoins qui varient eux-mêmes en fonction de la température et de l'activité ? C'est la question fondamentale de la conciliation des variations du milieu extérieur avec la stabilité du milieu intérieur. Malgré les variations de la nature des prises alimentaires, des successions, des simultanéités et aussi des exclusions qu'elles connaissent, l'équilibre nutritionnel est possible car en réalité il se détermine sur une bonne dizaine de jours. Cette latence peut être encore plus importante dans un autre domaine car l'auteur nous apprend que l'équilibre de la gestation est dépendant de l'alimentation reçue au cours de plusieurs semaines antérieures à la conception. Mais en ce qui concerne le cerveau, il convient de ne pas oublier que son besoin d'énergie est permanent et qu'il faut le préparer à affronter le jeûne de la nuit par un dîner suffisamment copieux.

D'une manière détaillée, Jean-Marie Bourre ne néglige pas de reprendre la description des différents nutriments, vitamines, oligo-éléments, s'efforçant de convaincre ses lecteurs de la nécessité de manger de tout, de façon variée, en suivant le rythme des saisons. Il explique même l'intérêt de la cuisson. À propos de chaque élément nutritionnel il souligne ses influences chronobiologiques. Nous en citerons quelques-unes.

Il existe des variations de l'horloge circadienne interne selon que le repas est riche en glucides le matin ou le soir. Les aliments à fort index glycémique peuvent exercer une influence sur les rythmes de sécrétion des diverses hormones du métabolisme du sucre et des graisses. Par l'intermédiaire de leur influence sur la concentration de leptine, secrétée par les adipocytes, ils agissent sur l'hypothalamus pour diminuer l'appétit.

Les acides gras et les glucides diminuent la libération de l'hormone de croissance, certains acides aminés l'augmentent.

De nombreuses enzymes synthétisées sous l'influence du cortisol suivent les variations de sa concentration plasmatique, maximum à huit heures et minimum à minuit.

La participation des vitamines, des minéraux et des oligoéléments au fonctionnement des différents organes est sous contrôle circadien. C'est ainsi que la vitamine B 12 agit doublement sur les horloges biologiques en facilitant la synthèse de la mélatonine et en agissant sur le rythme circadien de la rétine.

La carence en zinc secondaire à l'éviction de la viande est à l'origine d'une perte du goût, d'une accélération de la perte de masse musculaire et d'une réduction de l'immunoréactivité.

Seul le fer des viandes est correctement absorbé lors de la digestion et notre confrère conseille de manger de la viande au moins trois fois par semaine ou une portion de boudin tous les huit jours.

La nutrition n'est pas une simple juxtaposition, une simple addition d'aliments. Leur efficience est variable selon le moment de la journée. C'est ainsi qu'un apport

calorique identique peut induire en matinée une légère baisse de la masse grasse associée à une diminution du poids alors que pris en soirée il peut entraîner une petite augmentation de la masse grasse et également du poids.

Rien ne doit être négligé ni la présentation qui intervient sur les organes des sens, ni la mastication qui influence la biodisponibilité des nutriments, ni le temps consacré au repas car manger rapidement fait absorber environ 30 % de calories supplémentaires.

C'est donc un ouvrage pratique, très didactique, que Jean-Marie Bourre offre à ses lecteurs avec le souci permanent d'éveiller sa curiosité en insérant dans presque toutes les pages un encart intitulé « le saviez-vous ? ».

Claude-Pierre Giudicelli

Séance du 9 octobre 2012

Germain Michel — *L'épopée des gants chirurgicaux*. Paris : Éditions L'Harmattan, 2012, 218 p.

La plume féconde de Michel Germain, Membre correspondant de notre Académie, nous a déjà valu en 2008 un ouvrage sur son maître René Leriche, et en 2011 un livre sur *La Microchirurgie dans le monde.* Son dernier ouvrage relate l'histoire des gants de chirurgie.

La première référence date de 1758. Elle est due à Johann Walbaumm et porte sur un demi gant en caecum de mouton. L'histoire débute en fait dans les années 1800. La mortalité de la chirurgie était alors considérable, la cicatrisation per-primam inconnue et la suppuration était la règle. L'infection, mal comprise, était attribuée à des toxines nées de la nécrose des tissus.

C'est en 1847 à Vienne que Semmelweis avait mis en évidence le danger des autopsies en tant qu'agent de transmission des fièvres puerpérales. Il préconisa le lavage des mains, associé à une désinfection par l'eau chlorée. En dépit d'une chute spectaculaire de la mortalité, son travail fut injustement rejeté.

En 1860, Pasteur avait prouvé l'existence des bactéries et c'est à l'Académie de médecine, en 1878, qu'il présenta sa théorie des germes et recommanda la stérilisation des instruments. Ce discours ouvrait la voie de l'asepsie qui pourtant ne sera reconnue que quelques années plus tard.

En 1867, Lister, chirurgien à Glasgow, était un adepte de l'antisepsie. Il utilisait l'acide carbolique dont le nom est synonyme de phénol et d'acide phénique. Il était connu en pathologie vétérinaire comme un puissant antiseptique. Lister l'utilisait en pulvérisant le champ opératoire. Ce faisant, il ne considérait que la contamination aérienne, à l'exclusion de la contamination par contact de la main ou des instruments et il ne portait ni masque, ni blouse, ni gants.

Bien qu'un chirurgien prussien du nom de Klebs ait vu au microscope dans les plaies opératoires des colonies de micro-organismes et que Robert Koch ait précisé le mécanisme de la septicémie, le doute persistait. Et c'est ainsi que pendant longtemps, chirurgie, obstétrique, gynécologie et même autopsies, se sont faites à mains nues.

Les premières utilisations réelles des gants se situent dans la seconde moitié du XVIIIe siècle, époque où la syphilis était courante. Elles ont concerné d'abord la gynécologie mais il faut reconnaître que le seul souci était de protéger le chirurgien et non le malade.

Et l'on recourt au cuir, à la toile de lin, au coton, à la soie, à la vessie de porc. Beaucoup de ces premiers gants ne recouvrent ni le pouce, ni l'index. Épais et incommodes, ils n'entraînent pas la conviction et sont en fait surtout utilisés pour les autopsies.

Le lavage des mains n'est pas enseigné et la plupart des interventions se font à mains nues. Les antiseptiques sont très employés : le sublimé mercuriel, (c'est le deuto-chlorure de mercure), qui est très corrosif mais aussi l'huile camphrée, le nitrate d'argent, l'ammonium, le chlorure d'antimoine. Les dermites des mains et avant-bras sont nombreuses et les gants sont plutôt conçus comme des protections de la peau.

Il faudra attendre le développement du caoutchouc pour que se répande la véritable utilisation des gants.

En 1830, au Brésil, c'est la découverte d'une gomme imperméable, le latex, recueillie à partir de l'hévéa, l'arbre à caoutchouc. Un américain, Charles Goodyear, simple homonymie avec la célèbre firme, fabrique de nombreux objets en caoutchouc mais après l'enthousiasme initial, survient la déception. Le caoutchouc fond à la chaleur, durcit au froid, perd son élasticité, devient malodorant. Dans la pratique, il s'avère inutilisable et doit être abandonné. Goodyear fait faillite et connaîtra même la prison.

C'est la vulcanisation obtenue par la chaleur et le souffre, qui sera l'étape essentielle, permettant de solidariser les polymères du latex et lui conférant élasticité, souplesse et résistance mécanique. Goodyear dépose le brevet du nouveau caoutchouc en 1843, suivi en Angleterre par Thomas Hancock. L'essor industriel est dès lors assuré et le gant de caoutchouc sera adopté par le Collège Royal des chirurgiens.

Pour autant, son usage demeure limité. La main nue, avec sa sensibilité et son adresse, sera longtemps considérée comme indispensable pour la chirurgie aseptique et fine et l'usage des gants sera longtemps réservé aux autopsies et aux interventions septiques.

Il fallut attendre 1878 pour disposer de gants souples, fins et résistants, d'utilisation facile.

En 1890, chez Halsted, le port des gants est limité aux panseuses dont les mains sont atteintes de dermites sévères. Plusieurs années seront nécessaires pour que leur usage

s'étende à toute l'équipe. Il arrivait qu'Halsted les retire au cours de l'opération pour un meilleur palper du cholédoque.

En Allemagne, les gants de caoutchouc ont été longtemps réservés aux autopsies. Mickulicz utilisait des gants de coton et Tredelenburg de la soie tricotée. C'est au début du xxe siècle, que s'établit un consensus en faveur de gants imperméables.

En Angleterre, Lynn Thomas de Cardiff, qui visitait en 1898 ses collègues de Londres, constatait qu'aucun ne portait de gants. Leur utilisation va se répandre, mais restera longtemps controversée.

À Paris, en 1849, la firme Varnout et Galante assurait une large fabrication d'articles médicaux en caoutchouc dont la qualité était largement reconnue mais avant 1898, Jalaguier était le seul en France à recourir au port systématique des gants.

En 1900, à la Société de chirurgie de Paris, discussions et controverses étaient nombreuses. Les impératifs de l'asepsie commençaient à entrer dans les esprits. Certains déjà préféraient les opérations du matin, évitaient la surcharge des salles, séparaient les gestes septiques. En 1898, Edouard Quénu affectait un de ses internes aux soins des infectés et publia un vif éloge des gants utilisés par Mickulicz, bien qu'il ait lui-même persisté quelques années encore à opérer à mains nues.

Tuffier, par prélèvements sur mains nues, prouvait la présence de germes, ce dont les mains gantées étaient très généralement indemnes.

En 1899, Henri Chaput, en collaboration avec Terrillon, inventa un gant de caoutchouc stérilisable, supportant plusieurs ébullitions dans l'eau. Les doigts courts et larges évitaient de serrer la main. En dépit de leur inconfort, ils ont été longtemps utilisés.

L'utilisation générale des gants date de 1930 et le grand confort qu'ils ont atteint en a assuré une très large diffusion dans les milieux chirurgicaux et paramédicaux et l'usage unique s'est répandu secondairement depuis 1975.

Les protéines du latex naturel peuvent entraîner des accidents allergiques généraux représentés par l'asthme et l'œdème de Quincke. La poudre d'amidon, utilisée comme lubrifiant et les agents vulcanisants peuvent être à l'origine des dermites de contact.

Peu allergéniques sont le nouveau latex, extrait du cactus, (guayule) ainsi que les gants synthétiques en néoprène apparus dans les années 50.

Des défauts de fabrication, à type de brèches, sont possibles et les gants doivent être testés. De même, en cours d'opération peuvent survenir des déchirures, source de contamination virale (hépatite B, hépatite C, HIV). C'est dire l'intérêt d'utiliser des doubles gants et d'en changer au cours des interventions de longue durée.

Les gants de qualité sont un élément incontournable de la sécurité chirurgicale. Ils protègent à la fois l'opéré en assurant la meilleure asepsie possible et aussi le chirurgien.

Il faut remercier Michel Germain d'avoir dressé cet historique complet qui mérite de faire partie de la formation des élèves en chirurgie.

Au-delà de la seule épopée des gants chirurgicaux, il décrit bien la naissance assez laborieuse de la microbiologie et celle de son corollaire, l'asepsie, qui constitue l'une des clés essentielles du succès chirurgical.

Yves Logeais

Séance du 16 octobre 2012

Vesale J. — *Sauver l'assurance maladie.* Paris, L'Harmattan, 2012, 178 p.

Le livre *Sauver l'assurance maladie* est une gageure, rien que dans le titre et dans les mots, l'assurance maladie est souffrante, mais son cas est-il désespéré ? Certains le pensent et depuis longtemps. Pour sauver ce patient, bien né mais ayant horriblement vieilli et cabossé, pratiquement en réanimation, un consultant externe, le Dr Vesale, surnommé Jean dans le titre mais référencé à Andréas Vasalius, médecin brabançon auteur du fameux traité *De humanis corporis fabrica septem* a accepté de faire un diagnostic, un pronostic, et de proposer un ou plusieurs traitements. En réalité derrière Jean/Andréas Vesale, se cache un quarteron élargi d'Académiciens (Pierre Ambroise Thomas, Gabriel Blanchet, in memoriam, Michel Huguier, Michel Lagrave, Aline Marcelli, Gérard Milhaud, Claude Rossignol, Jean-Paul Tillement), qui ne sont pas aux ordres, qui n'attendent pas la récompense ou les prébendes du Prince, et où les talents de chacun se sont multipliés pour devenir le talent de tous. Il n'est pas innocent au sens Lacanien du terme que l'éditeur soit l'Harmattan, synonyme de l'alizé chaud, sec et poussiéreux qui souffle en Afrique de l'Ouest vers le Sud en provenance du Sahara et qui favorise, dit-on, les épidémies de méningite... En tant que très ancien rédacteur de journaux médicaux, je ferai cette présentation de livre selon les canons qui s'imposent, points forts, points à discuter et enfin conclusion, à prendre ou à ne pas prendre.

Points forts

Tout d'abord, c'est un livre très facile à lire, avec une expression littéraire et un style enlevé permettant de mieux comprendre un sujet aussi ardu et complexe de l'assurance maladie. Il dénote dans le concert des dizaines/centaines de rapports sur l'assurance maladie où l'on cale après quelques lignes et où l'on passe directement à la conclusion tant le corps du texte est rébarbatif, voire pire...

La suite des chapitres est assez logique, que je reprendrai, comprenant une introduction avec deux petites historiettes courtes mettant en scène Messieurs Tahar Ben Jelloun et Jean de Kervasdoué, illustrant à la fois le fossé entre les théoriciens confrontés à la vraie vie et les praticiens, et surtout le mirage bien français des

fausses bonnes idées, qui vont du plan Gamelin de Mai 40, aux 1 734 agences de l'État employant 500 000 personnes, à la T2A de la loi HPST, procédé le plus inflationniste d'actes médicaux qui soit. L'introduction est suivie de dix-sept chapitres courts et une conclusion dynamique permettant une bonne progression de la problématique.

Le chapitre I fait en raccourci le panorama des fantastiques progrès médicaux des cinquante dernières années sous la forme d'un rêve éveillé et pose la question : comment faire avec une facture de 159 milliards d'euros ? Les chapitres II et III permettent au Dr Vesale de rappeler les fonds baptismaux généreux de la Sécurité Sociale de 1945, faisant partie de l'envolée volontariste gaulliste et communiste de définir la France en « État Social » après les horreurs de la seconde guerre mondiale. Les maîtres mots étaient « humanisme », « liberté », « responsabilité », « participation », rapports droits/devoirs et les maîtres mots de « solidarité nationale » et de « responsabilité individuelle ». Le chapitre IV rappelle les différentes modifications réglementaires qui sont intervenues ensuite, les ordonnances Jeannenay de 1967, le plan Juppé de 1995, la Loi du 13 Août 2004, puis la Loi de 2005 avec la LOLF et l'ONDAM, n'a pas pu citer la nouvelle Loi HPST de 2010, entraînant déjà une nébuleuse des plus opaque que les meilleurs astronomes n'arrivent pas à déchiffrer, mais accouchant pour le Dr Vesale en quatre recommandations : restaurer la démocratie sociale, créer une loi des finances sociales, distinguer l'assurance maladie et la politique de santé et instaurer une véritable évaluation. Les chapitres V et VI essaient de redéfinir les soins et biens médicaux en terme de consommation et des facteurs influençant, avec cinq sous-chapitres : les parties prenantes, le financement, la pédagogie, la recherche clinique et les aspects positifs des dépenses de santé. Les chapitres de VII à IX rappellent le financement de l'assurance maladie en permanant déséquilibre avec quatre outils maniés de façon différentielle : augmentation des recettes, diminution des dépenses, lutte contre les abus, les transferts financiers, le ticket modérateur, le parcours de soins, la carte vitale et le DMP/DPC ex-FMC. Les chapitres X et XI traitent de l'hôpital en crise, il le reste, des multiples docteurs Diafoirus qui se sont penchés dessus, et personne ne sait si l'affirmation du discours de Bordeaux du Président Sarkozy, « (...) je ne veux qu'un seul patron à l'hôpital, c'est le directeur (...) » ramènera la sérénité et la confiance dans un des seuls endroits de la République avec un petit lumignon « URGENCES », qui reste ouvert toute la nuit, lieu de miséricorde et où 100 % des Français iront un jour se soigner et 95 % y mourir. La diminution de la qualité des soins sera *in fine* l'auto sanction que s'administreront les Français. Les chapitres XIII et XIV traitent de la démographie médicale et rappellent l'aberration des années 80-90 où un *numerus clausus* avait été fixé à 3 200 étudiants en médecine par des apparatchiks irresponsables et des syndicats médicaux en mort cérébrale, en sachant parfaitement bien que ce chiffre, maintenu à peu de choses près pendant des années, allait mettre dans le mur toute la médecine française et conduisant à des recrutements massifs de médecins à diplôme étranger pour faire fonctionner nos hôpitaux et vidant de leurs élites un certain nombre de pays en voie de développement. Aberration aussi sur le mode de

recrutement de la PACES, fondamentalement basé sur une sélection et non sur une formation et une orientation. Je ne m'étendrai pas sur ce sujet que je connais bien, ayant été Vice Doyen pendant dix ans, Doyen pendant dix ans et Président de la Conférence des Doyens de Médecine pendant cinq ans. Les chapitres XVI et XVII essaient de mettre en avant un certain nombre de mécanismes régulateurs qui sont oubliés comme les médecins conseils de caisse et qui pourraient avoir quatre cibles préférentielles : les arrêts de travail, les ALD, et l'activité médicale hospitalière, les auteurs plaidant pour une proposition forte, un service de conseil unique et indépendant des contraintes administratives et en prenant comme contre-exemple la HAS qu'ils proposent d'appeler la HAC, HA de la complexité, qui sait tout sur rien et rien sur tout.

La conclusion est simple : voulons nous conserver l'assurance maladie telle que nous la connaissons ? Il faudra faire un choix : soit la protection sociale est préservée et il faut réformer son financement, soit il faut prioriser le mode de financement et le système s'altérera et éclatera en médecine à plusieurs vitesses.

Points à discuter

Il aurait peut-être été préférable d'avoir un certain nombres de graphiques simples pour illustrer le propos et en particulier la cinétique des problèmes financiers et les évènements qui ont influé au cours du temps.

La situation de l'assurance maladie évolue constamment, d'une année sur l'autre, et un livre ne peut être qu'une vision photographique à un moment donné. Il faudrait que ce livre soit suivi par des mises à jour permanentes, par exemple le DMP est devenu le DPC, que l'on attend toujours autant et l'on a pas vu les effets de la loi HPST.

Il peut lui être reproché une vision « médico/pharmaceutico-centrée », donc des professionnels, qui n'est pas forcément l'opinion de la société civile, des politiques, des associations de malades, etc.

Enfin il manque un chapitre « prévention et ses effets attendus », toujours mis en avant par les économistes de la santé pour réduire les coûts.

Ce livre est passionnant et ouvre les yeux sur de nombreux points que tout le monde ne maîtrise pas forcément et le Dr Vesale doit être félicité d'avoir su collecter un nombre important de données, de les avoir mises en perspective et d'avoir rendu passionnant un sujet capital mais ardu. C'est un livre à mettre dans toutes les mains, de sept ans, non pas à soixante-dix-sept, mais à quatre-vingt-dix-sept ans, comme pour le journal « Pilote », qui devrait être lu par tout homme politique débutant dans la carrière ou par les impétrants de l'école de santé publique. Et si un examen d'entrée en politique existait comme la PACES pour la médecine, ce livre devrait donner lieu à de nombreux QCM ou QROC, voire à des questions rédactionnelles et bien sûr des travaux pratiques. La lecture de ce livre pourrait s'accompagner de celle de deux autres livres éclairant avec alacrité par sa lanterne sur l'inanité humaine :

Les Décisions absurdes, sociologie des erreurs radicales et persistantes de Christian Morel (collection Folio essais) et *Les Lois fondamentales de la stupidité humaine* de Carlo Cippola (collection Puf). Pour terminer, sur ce sujet aussi capital que celui de l'Assurance Maladie, je voudrai citer cette phrase du Cardinal de Retz : « la faveur publique est toujours plus assurée par l'inaction que par l'action, parce que la gloire de l'action dépend du succès, dont personne ne peut répondre ».

Bernard Charpentier

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1473-1475

VIE DE L'ACADÉMIE

RECOMMANDATIONS COMMUNES

Académie nationale de chirurgie, Académie nationale de médecine
(Séance commune du 24 octobre 2012 à l'Académie nationale de chirurgie)

Chirurgie métabolique et diabète de type 2

Claude JAFFIOL *, Patrick RITZ **

La chirurgie métabolique, qui agit sur les facteurs intestinaux de risque métabolique et cardio-vasculaire, a montré sa supériorité sur les traitements classiques dans la réduction des événements cardio-vasculaires, de la mortalité totale par cancer et de l'incidence de certains cancers. C'est cependant dans le traitement du diabète de type 2, du fait notamment de la chronicité et du caractère épidémique de cette maladie, qu'elle ouvre des perspectives inédites, éventuellement prometteuses.

Les échecs de la prise en charge médicale du diabète de type 2 sont à l'origine de graves complications avec un accroissement de la mortalité et une diminution de la qualité de vie. Elles génèrent aussi d'importantes dépenses de santé. Depuis quelques années, la chirurgie bariatrique, initialement destinée à traiter les obésités morbides, a fait la preuve de son efficacité métabolique avec une amélioration spectaculaire du diabète et des autres comorbidités. La régression très rapide de l'hyperglycémie après chirurgie paraît liée à divers mécanismes induits par les techniques opératoires modifiant l'anatomie de l'estomac et du tube digestif, dont certains sont indépendants de la perte pondérale.

Ces données conduisent à s'interroger sur l'opportunité d'un élargissement des indications chirurgicales, et sur la priorité à donner dans la décision d'opérer, non plus seulement à la surcharge pondérale mais aussi aux désordres métaboliques.

Nous disposons, à ce jour, de suffisamment de méta-analyses, d'essais cliniques randomisés et d'études cas- témoins avec les principaux types de chirurgie métabolique, pour montrer que la chirurgie a une efficacité supérieure aux traitements

* Membre de l'Académie nationale de médecine
** Membre de l'Académie de chirurgie

médicaux de référence sur :

— la rémission du diabète de type 2 ;
— la réduction d'incidence des nouveaux cas de diabète de type 2 ;
— le contrôle glycémique (HbA1c) ;
— le contrôle des facteurs de risque d'événements cardio-vasculaires.

D'ores et déjà, l'International Diabetes Federation (qui chapeaute plus de deux cents associations nationales du diabète dans plus de 160 pays) pose l'indication de la chirurgie métabolique en première ligne de traitement du diabète de type 2 chez certains patients.

Toutefois, les Académies de médecine et de chirurgie considèrent que cette approche innovante ne pourra réellement tenir ses promesses que si elle est suffisamment validée et mieux évaluée dans le temps, en tenant compte du contexte réglementaire, de l'évaluation des complications et des risques, de la demande du public et de l'organisation du système de soins, pour les raisons suivantes :

— les recommandations françaises de la Haute autorité de santé (HAS) n'autorisent à ce jour le recours à la chirurgie que pour un Indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35, ce qui l'interdit de fait en dehors de l'obésité. **Les Académies considèrent qu'avant d'envisager d'abaisser les seuils d'IMC, il faut pouvoir s'appuyer sur de nouvelles études prospectives, randomisées et suffisamment prolongées permettant de se prononcer pour des sujets avec une IMC entre 30 et 35 et d'étendre éventuellement les techniques opératoires à des diabétiques présentant un moindre excès pondéral en conseillant plus précocement la voie chirurgicale :**

1. *diabétiques de type 2, mal équilibrés, à risque de complications, malgré un suivi hygiéno-diététique et pharmacologique attentif ;*
2. *adolescents diabétiques de type 2, mal équilibrés, obèses, après exclusion des troubles du comportement alimentaire ;*
3. *femme obèse en traitement adjuvant pour une procréation médicalement assistée ;*
4. *sujets présentant un syndrome métabolique avec un risque évolutif vers un diabète et des complications cardiovasculaires.*

— la chirurgie métabolique peut exposer à des complications péri-opératoires (mortalité non nulle et morbidité parfois sévère), à une surmortalité par suicide, et à des complications nutritionnelles (carences en micro-nutriments, pullulation microbienne...). **Les Académies estiment donc qu'il importe en priorité de recueillir des informations sur ses effets à long terme, en particulier sur les complications micro-vasculaires (œil, rein, nerfs, cognition), macro-vasculaires, et sur le contrôle métabolique du diabète de type 2, afin de déterminer une balance bénéfice/risque/contrainte nécessaire à la prise de décision ;**

— les résultats de la chirurgie sont présentés comme un moyen de guérison du diabète de type 2, ce qui n'est qu'une partie de la question posée, l'essentiel portant sur la balance bénéfice/risque/contrainte nécessaire à la prise de déci-

sion, dans toutes les circonstances. **Les Académies attendent des études supplémentaires afin que puissent être fixés les critères de validité, en fonction d'un cahier des charges à définir tant sur la plan médical, technique que psychologique et social. Les Académies pensent également souhaitable d'envisager dès à présent la création de centres de référence pour incrémenter ce savoir et recommandent de le concevoir d'emblée dans le cadre d'un parcours de soins global et pluridisciplinaire, qui exige :**

- *le recueil des données prédictives permettant d'évaluer les chances de la chirurgie métabolique (meilleur équilibre métabolique, réduction des complications médicales, sociales et humaines du diabète de type 2), mais aussi les éléments qui pourraient lui être défavorables (absence de contrôle du diabète de type 2 ; émergence de maladies chroniques qui partagent les mêmes facteurs de risque que le diabète de type 2 ; survenue de complications associées à la chirurgie (carences nutritionnelles, sur-risque de suicide) ;*
- *des garanties de l'efficacité et de la sécurité d'une prise en charge à moyen et à long terme en définissant clairement un parcours de soins : quelle chirurgie ? Quel chirurgien ? Pour quel patient ? Qui décide de quoi ? Qui organise le suivi ? L'analogie avec le parcours de soins des patients atteints de cancer est évidente.*

En conclusion, les Académies de médecine et de chirurgie

— **considèrent que la chirurgie métabolique constitue un tournant décisif dans le traitement et la prise en charge du diabète de type 2 et que son développement doit être largement encouragé**, sachant que se posent des questions éthiques et philosophiques que l'approche « evidence based medecine » ne peut aborder ;

— **confirment que le recours à la chirurgie, dans la mesure où il est correctement évalué, validé et sécurisé, réduirait la charge de soins** pour le patient (tous traitements et surveillances confondus) ; elle faciliterait les soins par les soignants médicaux et para-médicaux, ce qui permettrait de mieux atteindre les objectifs de traitement ; elle réduirait les coûts au bénéfice de l'efficacité au service du patient ;

— **insistent pour que ce développement s'inscrive dès à présent dans une approche multidisciplinaire** impliquant une collaboration étroite entre chirurgiens digestifs, gastro-entérologues et endocrino-diabétologues, médecins et diététiciens nutritionnistes ainsi que psychologues et psychiatres ;

— **mettent toutefois en garde contre un emballement** qui, même s'il peut se justifier par plusieurs publications, ne doit pas occulter des contradictions et des insuffisances méthodologiques ;

— **recommandent, en l'absence de suivi à long terme du rapport risque/bénéfice sur les complications du diabète et celles des interventions, de privilégier encore la prudence.**

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1477-1479

Compte rendu de rencontres

Deuxième symposium franco-chinois transdisciplinaire sur les maladies infectieuses, de Wuhan (Chine), 29-31 octobre 2012

André-Laurent PARODI *

L'Académie a participé au deuxième Symposium franco-chinois transdisciplinaire sur les maladies infectieuses qui s'est tenu à Wuhan (Chine) du 29 au 31 octobre 2012.

Cette réunion, à la préparation de laquelle notre Académie a participé activement, s'inscrit dans le cadre de l'accord passé en juillet 2009 avec l'Académie chinoise d'Ingénierie (CAE), co-organisatrice. La préparation du symposium a mobilisé également la Fondation franco-chinoise pour la science et ses applications.

Ce second symposium faisait suite à la réunion, également co-organisée par les deux Académies, tenue en octobre dernier à Annecy, au domaine des Pensières (Fondation Mérieux). Il s'inscrivait dans le prolongement de l'accord passé en 2004, entre les gouvernements français et chinois, en vue de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses émergentes.

Le symposium a rassemblé une centaine de participants dont une soixantaine de français. L'Académie y était représentée par son Président, son Secrétaire perpétuel et deux de ses membres, les Professeurs Patrice Debré et Laurent Degos.

Le programme scientifique qui s'est déroulé sur quatre sessions a confirmé le caractère transdisciplinaire des travaux conduits sur les maladies infectieuses émergentes ou ré émergentes (tuberculose, hépatites, nouveaux virus pathogènes : Entérovirus, Coronavirus, virus Influenza, Henipavirus, Ébola, etc). Il a conforté la convergence entre recherche médicale et recherche vétérinaire sur ce vaste sujet. Une analyse des sessions figure en annexe.

Une intervention a permis de montrer l'intérêt des « bio-clusters » dans l'établissement de relation de coopération entre recherche, publique et privée, et industrie, tant sur le plan national que sur le plan international.

En parallèle, un séminaire dit « bilatéral » sur les priorités en matière de coopération scientifique, a permis d'approfondir les échanges sur certaines entités (Hépati-

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

tes virales, Zoonoses virales) ainsi que sur la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux. Ces priorités avaient été sélectionnées en vue d'obtenir un soutien de l'Agence nationale de la recherche (ANR).

Le symposium a bénéficié, tant dans sa préparation que dans son déroulement, de l'attention particulière des autorités et de nombreuses institutions, françaises et chinoises. Inauguré avec la participation effective du Ministre de la Santé de la République populaire de Chine, le Professeur Chen Zhu, et de Madame Sylvie Bermann, Ambassadeur de France en Chine, il a bénéficié de la participation de représentants d'organismes nationaux : Institut de microbiologie et des maladies infectieuses (IMMI), membre d'AVIESAN, Institut de recherche technologique (IRT) adossé à l'Institut Mérieux, Laboratoires de haute sécurité (P4) de Wuhan et de Lyon, Académie Chinoise des Sciences (CAS) et Instituts de Recherche qui en dépendent dont l'Institut de virologie de Wuhan. Notre Ministère des Affaires étrangères et européennes y était également représenté.

Le principe d'un troisième symposium a été confirmé. Une réflexion préliminaire avec nos partenaires de l'Académie Chinoise d'Ingénierie (CAE) va dans le sens d'une reprise du thème « contrôle et lutte contre les maladies infectieuses émergentes » avec une orientation vers les cancers d'origine infectieuse (hépatocarcinomes, cancer du col de l'utérus, cancer de l'estomac, etc). Des propositions plus précises seront faites rapidement.

Pour 2014 le thème des maladies infectieuses devrait être remplacé. Il pourrait s'agir du diabète et des maladies métaboliques ou des maladies cardiovasculaires. Le Professeur Fan Daiming (CAE) serait désireux d'accueillir cette réunion à Xi'An.

Enfin, le succès en demi-teinte de la promotion de suites concrètes en matière de rapprochement des structures de recherche et développement, et des entreprises industrielles françaises et chinoises, n'ayant pas obtenu l'écho attendu, un nouvel effort sera développé dans ce sens à l'occasion de cette prochaine réunion.

En conclusion, ce second symposium transdisciplinaire a atteint les objectifs scientifiques qui avaient été fixés et a contribué à consolider les relations bilatérales franco-chinoises inter-académiques et, au delà, institutionnelles.

ANNEXE

Patrice DEBRÉ *

Le **symposium**, de haute tenue scientifique, a compris trois parties :

— des **présentations thématiques** sur les **infections émergentes** et leur prévention ;
— des **Workshops** finalisées ;
— des présentations du potentiel en **biotechnologies et innovations** en **France** et **Chine**.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, e-mail : patrice.debre@psl.aphp.fr

Les **exposés** se sont répartis sur quatre sessions :

— **session 1** : elle a traité de l'émergence des pathologies infectieuses en Chine et des nouveaux moyens de détection par biologie moléculaire de haute définition. Les exposés ont plus spécifiquement porté sur le rôle des Enterovirus (infections respiratoires), des Coronavirus et Paramixovirus (chauve-souris et animaux domestiques), des Henipavirus (physiopathologie), des virus influenza (résistance, transmission inter espèce), des mycobactéries (résistance), du syndrome main bouche pied (complications) ;

— **session 2** : elle a traité des réponses cellulaires antivirales, des prévalences des pandémies, des mécanismes physiopathologiques liés à l'hépatite C (mécanismes d'entrée, interactions hôtes/pathogènes, rôle de l'interféron) ;

— **session 3** : elle a traité de la situation du développement des vaccins en Chine, des évolutions de la vaccinologie et, plus spécifiquement, d'immunologie comparative pour le développement des nouveaux vaccins, de la manière dont les virus luttent contre les défenses innées, et des modèles de vaccination thérapeutique au cours du VIH.

— **session 4** : elle a traité des problèmes de Biosécurité et de Bioéthique concernant la recherche sur les maladies infectieuses notamment ceux intéressant l'établissement des laboratoires de haute sécurité et leurs aspects sociologiques.

Les **Workshops**, conçus pour établir des programmes de collaboration soumis pour évaluation à l'ANR, ont plus spécialement porté sur trois thèmes :

— les **zoonoses virales** ;
— les **hépatites virales** ;
— les mécanismes de **résistance.**

Plus globalement, les réflexions ont abordé les aspects physiopathologiques de ces infections, notamment les interactions hôtes/pathogènes, et la manière dont elles résistent aux traitements anti-infectieux.

Concernant les **biotechnologies**, deux présentations, l'une sur l'établissement d'un campus en Chine, l'autre sur l'Institut de recherche technologique (IRT) ont permis de confronter les surfaces et moyens aujourd'hui offerts à l'avancée des biotechnologies dans les deux pays, et d'évoquer la possibilité de programmes de recherches conjoints.

Dans l'ensemble, ces exposés et réflexions ont permis d'intéressants et importants échanges entre les chercheurs français et chinois dans le domaine des **maladies infectieuses émergentes**.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1481-1497, séance du 2 octobre 2012

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 2 octobre 2012

Présidence M. André-Laurent PARODI, *président*

ORDRE DU JOUR

Séance dédiée à l'oncogénétique : place de la chirurgie prophylactique
Organisateur : Jacques ROUËSSÉ

Présentation par Jacques ROUËSSÉ

Conférence invitée

Oncogénétique par Dominique STOPPA-LYONNET (Génétique oncologique, Institut Curie — Hôpital).

Communications

Indications et efficacité de la chirurgie prophylactique dans les cancers gynécologiques et dans les cancers digestifs par Catherine NOGUÈS, Emmanuelle MOURET-FOURME (Santé publique, Hôpital René Huguenin — Institut Curie).

La chirurgie prophylactique du cancer médullaire de la thyroïde par Jean-Louis PEIX, Jean-Christophe LIFANTE, Françoise BORSON CHAZOT, Sophie GIRAUD (Chirurgie digestive et endocrinienne, Centre hospitalier Lyon Sud).

Présentation d'ouvrage

La chrono-diététique par Jean-Marie BOURRE. Éditions Odile Jacob 2012. *Présentation faite* par Claude-Pierre GIUDICELLI.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1481-1497, séance du 2 octobre 2012

ACTES

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès, survenu à Paris le 25 août 2012, du Professeur François Darnis, membre titulaire dans la 1re division, médecine et spécialités médicales.

Notre confrère, le Professeur François Darnis, est décédé le 25 août dernier.

Né en 1920, nommé interne des hôpitaux en 1943, médecin des hôpitaux de Paris en 1960, François Darnis a pris, en 1974, la direction du service d'Hépato-gastroentérologie de l'hôpital Saint-Antoine. Il a été nommé Professeur titulaire dans la chaire de clinique Hépato-Gastroentérologique de la Faculté Saint-Antoine en 1978.

Parallèlement à ses activités d'enseignant et de clinicien, François Darnis a développé une remarquable activité de recherche. Celle-ci s'étend à la plupart des affections hépatiques et du pancréas.

Auteur de plus de trois cent cinquante publications, il a reçu, au titre de l'ensemble de ses travaux, la médaille de vermeil de la ville de Paris en 1988.

J'ajoute que François Darnis, engagé volontaire en 1944, a obtenu par son action au cours des campagnes de Normandie, d'Alsace et d'Allemagne, la Croix de Guerre avec palme et quatre citations, dont la Légion d'Honneur à titre militaire.

Il avait été promu Officier dans l'Ordre de la Légion d'Honneur en 1964.

Il était membre titulaire de notre Compagnie, dans la première Division, depuis 1993, puis nommé membre émérite le premier mars 2011.

Les obsèques ont eu lieu en l'église de Saint Illide (Cantal).

Madame Lasfargues, épouse de notre ancien président, y assistait.

Une messe a été célébrée à sa mémoire, le 15 septembre, en l'église Saint-Pierre du Gros Caillou à Paris. Une délégation, conduite par le secrétaire perpétuel y représentait l'Académie.

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes :

— une place de membre correspondant dans la 1re division, médecine et spécialités médicales, à la suite de l'élection de M. Pierre Ronco en qualité de membre titulaire ;

— une place de membre correspondant étranger dans la 1re division, médecine et spécialités médicales, à la suite du décès de M. Geraint David James ;

— une place de membre correspondant étranger dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, à la suite du décès de M. José Borges d'almeida.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le ministre de l'Éducation nationale, sous la signature de son chef de cabinet, M. Benoît Pichard, remercie pour l'envoi du rapport sur *Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012.*

La ministre des Affaires sociales et de la Santé, sous la signature de son chef de cabinet, M. Marc Meunier, remercie pour l'envoi des derniers communiqués adoptés par l'Académie.

Mme Marie-Hélène Loulergue, sous-directrice de la Prévention des risques infectieux, au Secrétariat d'État à la Santé, remercie pour l'envoi du rapport sur *Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012*.

Le ministère des Affaires sociales et de la Santé, sous-direction Prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation, sollicite l'avis de l'Académie sur le projet d'arrêté relatif aux analyses de contrôle sanitaire et de surveillance des eaux conditionnées et des eaux minérales naturelles utilisée à des fins thérapeutiques dans un établissement thermal ou distribuées en buvette publique.

Dossier transmis à Patrice Queneau pour avis de la Commission 12.

Le ministère des Sports, de la Jeunesse, de l'Éducation populaire et de la Vie associative, Direction des Sports, informe de la parution au *Journal officiel* de l'arrêté du 13 septembre 2012 relatif à la composition du comité de préfiguration des modalités d'instauration du profil biologique des sportifs et demande à l'Académie de désigner un de ses membres pour siéger au sein de ce comité.

Patrice Queneau est désigné.

Le Dr Jean-Yves Grall, Directeur général de la santé, informe des conséquences de l'application de la loi nº 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et de l'article L. 4113-6 du Code de la Santé publique.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

L'Union Médicale Balkanique informe de la tenue de son congrès annuel à Nis (Serbie) du 20 au 24 septembre 2012.

Yves Juillet a représenté l'Académie.

Le Pr Michel Marre informe du projet de création de la Fondation francophone pour la recherche sur le diabète et précise que le ministre de l'Intérieur souhaite que

parmi les quatre membres de droit du Conseil d'administration soit désigné un membre de l'Académie.

Claude Jaffiol *représentera l'Académie.*

Le Médecin Général Inspecteur Maurice Vergos, Directeur du Val-de-Grâce, invite le Président à faire partie des membres du Comité consultatif de santé des armées.

Le Président a décliné l'invitation et sera remplacé par Jean Dubousset.

Le Pr Paul Vert, en sa qualité de Président des Amis du musée des beaux-arts de Nancy, sollicite le parrainage de l'Académie pour le colloque sur « La Représentation du corps à la Renaissance » qui se tiendra à Nancy les 31 mai et 1er juin 2013.

Le parrainage est accordé.

Les Prs Henri Lôo et Jean-Pierre Olié sollicitent le parrainage de l'Académie pour le 11e Congrès de l'Encéphale qui se tiendra au Palais des Congrès les 23, 24 et 25 janvier 2013.

Le parrainage est accordé.

Mme Sophie Chevry, Présidente de l'Association Entraide aux Malades de la Myofasciite à Macrophages, a écrit au Président une lettre dans laquelle elle critique point par point le rapport de Pierre Bégué et de Jean-François Bach sur les adjuvants vaccinaux.

Une réponse courte lui a été adressée précisant que le rapport en question avait pour thème principal l'éventuelle toxicité neurologique de l'aluminium et non la myofasciite à macrophages.

M. Étienne Caniard, Président de la Mutualité Française, remercie pour l'envoi du communiqué sur Diabète et précarité.

M. Loïc Guillevin (Paris) remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 1re division, médecine et spécialités médicales.

M. Alain Bonnin (Dijon) remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 3e division, section des sciences biologiques.

M. Bertrand Ludes (Strasbourg) remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 4e division, section médecine sociale.

Conformément à l'article 4 — II du règlement, l'honorariat est attribué au Pr Jean-Louis Imbs, membre correspondant dans la 3e division, section des sciences biologiques.

M. Bernard Laurent (Saint-Étienne) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1re division, médecine et spécialités médicales.

M. Claude Daubert (Rennes) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1re division, médecine et spécialités médicales.

M. Alain Cribier (Rouen) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1re division, médecine et spécialités médicales.

M. Michel Komajda (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1re division, médecine et spécialités médicales.

M. Étienne Aliot (Nancy) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1re division, médecine et spécialités médicales.

M. Alain Pavie (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Bernard Bioulac (Bordeaux) retire sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3e division, section des sciences biologiques, et la pose en qualité de membre correspondant dans cette même section.

M. Christian Doutremepuich (Bordeaux) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 3e division, section des sciences biologiques.

M. Stéphan Zientara (Maisons-Alfort) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 4e division, section des sciences vétérinaires.

M. Jean-Louis Pourriat (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 4e division, section médecine sociale.

M. Amer Lamara mahamed (Alger) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 4e division, section médecine sociale.

M. Gilles Bouvenot (Marseille) renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la 1re division, médecine et spécialités médicales.

M. Jean-Louis Dufier (Paris) renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1481-1497, séance du 9 octobre 2012

Séance du mardi 9 octobre 2012

Présidence : Professeur André-Laurent Parodi, *président*

ORDRE DU JOUR

Vote

Éméritat de M. Pierre Pène, membre titulaire dans la 4e division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologie.
Éméritat de M. Jacques Battin, membre titulaire dans la 1re division, médecine et spécialités médicales.
Éméritat de M. Yves Chapuis, membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.
Éméritat de M. Yves Logeais, membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Information

Activités physiques et santé par Jacques Bazex, Pierre Pène, Daniel Rivière, au nom d'un groupe de travail de la Commission XIV.

Séance dédiée aux rhumatismes inflammatoires

Présentation par Charles-Joël Menkès.

Les nouveautés physiopathologiques à la base de la révolution thérapeutique des biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires par Xavier Mariette (Rhumatologie, Hôpital Bicêtre, Inserm U1012 — Paris).

L'apport et les indications des biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires par Bernard Combe (Rhumatologie, Hôpital Lapeyronie — CHU Montpellier 1 — 34295 Montpellier cedex).

Aspects médico-économiques de la polyarthrite rhumatoïde par Bruno Fautrel, Cécile Gaujoux-Viala (Rhumatologie, GRC-O8 — Épidémiologie et évalua-

tion des maladies ostéoarticulaires inflammatoires et systémiques, Pitié-Salpêtrière — 75651 Paris cedex 13).

Présentation d'ouvrage

L'épopée des gants chirurgicaux par Michel Germain. Éditions l'Harmattan 2012. *Présentation faite par Yves Logeais.*

ACTES

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Yvon Lebranchu (Tours) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1re division, médecine et spécialités médicales.

M. Jean-François Duhamel (Caen) renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la 1re division, médecine et spécialités médicales.

ÉMÉRITAT

M. Pierre Pène, membre titulaire dans la 4e division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologie, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

M. Jacques Battin, membre titulaire dans la 1re division, médecine et spécialités médicales, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

M. Yves Chapuis, membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

M. Yves Logeais, membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1481-1497, séance du 16 octobre 2012

Séance du mardi 16 octobre 2012

Présidence : *Professeur* André-Laurent PARODI, *président*

ORDRE DU JOUR

Éloge de M. Louis DOUSTE-BLAZY (1921-2012) par Jacques CAEN

Information

Les dépenses de santé : inventaire et évolution par Michel HUGUIER

Communications

Troubles limites et personnalité « border-line » : comment les reconnaître ? par Jean-François ALLILAIRE (Membre de l'Académie nationale de médecine)

Le progrès médical à la lumière de l'amélioration de la sécurité de l'angioplastie coronaire par Jean-Philippe METZGER (Cardiologie, Pitié-Salpêtrière — Paris)

Présentation d'ouvrage

Sauver l'assurance maladie par Jean VESALE. Éditions l'Harmattan 2012. Présentation faite par Bernard CHARPENTIER (Membre de l'Académie nationale de médecine)

ACTES

NÉCROLOGIE

Le Président annonce

— **le décès, survenu à Paris le 11 octobre 2012, du Professeur Jean MOREAUX, membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.**

Notre confrère, Jean MOREAUX est décédé le 11 octobre 2012 à l'âge de 85 ans.

Nommé en 1951 à l'Internat des Hôpitaux de Paris, qu'il couronne d'une médaille d'or, il devient chirurgien des Hôpitaux de Paris en 1962, et exerce dans le service du Professeur Jacques Hepp à l'hôpital Bichat.

Il est détaché au centre médicochirurgical de la Porte de Choisy en 1975. Il y est promu Chef de service de Chirurgie digestive.

Jean Moreaux a développé une brillante carrière en chirurgie digestive, plus spécialement en chirurgie hépatobiliaire, puis en chirurgie pancréatique avec le Professeur Mercadier.

Fréquemment appelé en mission à l'étranger, il est l'auteur de plus de deux cents publications.

Auteur de quatre lectures à l'Académie, il y est élu en février 1996.

Jean Moreaux était également membre de l'Académie de chirurgie.

Ses obsèques auront lieu ce jeudi 18 octobre à 10h00, à Paris, en l'Église Saint-François Xavier. Le Secrétaire perpétuel et le Secrétaire adjoint y représenteront l'Académie.

— **le décès, survenu à Lyon (Rhône) le 14 octobre 2012, du Professeur Paul Guinet, membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.**

Notre confrère, Paul Guinet, est décédé le 14 octobre à l'âge de 97 ans.

Paul Guinet, médecin des Hôpitaux de Lyon en 1949, agrégé en 1955, a été nommé Professeur de Clinique endocrinologique en 1962.

Clinicien et Anatomo-pathologiste, il a développé des travaux de grande qualité sur la pathologie tumorale de l'hypophyse, des surrénales et de la thyroïde.

Il est l'auteur d'un ouvrage sur les « États intersexuels » (1962), et a collaboré à plusieurs traités sur la pathologie des glandes endocrines.

En marge du domaine médical, Paul Guinet était un littéraire. Membre de l'Académie des Sciences, Belles Lettres et Arts de Lyon, il est l'auteur de plusieurs monographies, notamment sur Saint Simon, Sade et Chateaubriand.

Il était Officier des Palmes académiques et Officier du Ouissam Alaouite.

Il a été élu Membre Correspondant de notre Compagnie dans la Division de Médecine en 1977, puis Membre Titulaire en 1985. Il avait accédé à l'Éméritat en 2003.

Ses obsèques auront lieu ce mercredi 17 octobre en la Chapelle de l'Hôtel Dieu de Lyon, à 14h30.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Mme Delphine Batho, ministre de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie, adresse la *« feuille de route pour la transition écologique »* rédigée à l'issue

des travaux de la Conférence environnementale et remercie l'Académie pour son implication dans ces débats.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Serge Adnot (Créteil) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 3e division, section des sciences biologiques.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1481-1497, séance du 23 octobre 2012

Séance du mardi 23 octobre 2012

Présidence : *Professeur* André-Laurent PARODI, *président*

ORDRE DU JOUR

Élections

Dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales :

— **d'un membre titulaire (résidant)** en remplacement de M. Denys PELLERIN, nommé membre émérite.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Jean-Louis DUFIER, Bernard NORDLINGER, Michel GERMAIN

— **d'un membre titulaire (non résidant)** en remplacement de M. François LEGENT, nommé membre émérite.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Jacques MARESCAUX (Strasbourg), Jean-Louis ARNE (Toulouse), Bernard BLANC (Marseille)

— **d'un membre correspondant (résidant)** en remplacement de M. Frantz LANGLAIS, décédé.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Alain Charles MASQUELET, Fabien KOSKAS

— **d'un membre correspondant (non résidant)** en remplacement de M. Gilles CREPIN, élu membre titulaire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Karim BOUDJEMA (Rennes), Yves TROPET (Besançon)

— **d'un membre associé étranger** en remplacement de M. Elie MECHELANY, décédé.
Candidature : M. José Angel CORDOVA VILLALOBOS (Mexico)

Dans la 4e division, section des sciences vétérinaires :

— **d'un membre correspondant (résidant)** en remplacement de M. Hervé BAZIN, nommé membre correspondant honoraire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Stephan ZIENTARA, Vincent CARLIER

Présentation et vote du rapport

Assistance médicale à la procréation en prison, par Roger Henrion, au nom d'un groupe de travail des Commissions X et XVII.

Séance dédiée aux neuropathies amyloïdes héréditaires
Organisateur Jean-Marc Léger

Présentation par Jean-Marc Léger (Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine).

Communications

Aspects génétiques par Marc Delpech (Institut Cochin, U567 Inserm, UMR 8104 CNRS, laboratoire de biochimie et génétique moléculaire, Hôpital Cochin — Maternités — 75014 Paris).

Neuropathies amyloïdes héréditaires. Aspects cliniques et neuropathologiques par Jean-Michel Vallat (Neurologie et centre de référence neuropathies périphériques rares — CHU Limoges, Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine), Benoît Funalot, Frédéric Faugeras, Laurent Magy.

Neuropathies amyloïdes héréditaires : aspects thérapeutiques par David Adams (Neurologie, centre de référence des neuropathies amyloïdes familiales, NNERF, 78, rue du Général Leclerc — CHU de Bicêtre — 94275 Le Kremlin-Bicêtre).

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

M. Lionel Collet, Directeur de Cabinet de la Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche remercie de l'envoi de la contribution de l'Académie aux Assises de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

La Direction générale de la santé, sous-direction de la prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation, sollicite l'avis de l'Académie sur la demande d'agrément pour l'obtention de l'orientation thérapeutique « phlébologie » pour l'établissement thermal situé sur la commune d'Aix-les-Bains (Savoie).

Dossier transmis à P. Queneau, Président de la commission 12

Le Directeur général de la santé sollicite l'avis de l'Académie sur des projets de décret et d'arrêté relatifs à la mise en œuvre de la déclaration des événements

indésirables graves liés aux soins (EIG). Remarques et propositions sont à adresser au plus tard le 31 décembre 2012.

Dossier transmis à P. Queneau en lui demandant de travailler en coordination avec G. David et JP. Tillement, Président de la commission 2.

M. Antoine Durrleman, Président de la Sixième chambre de la Cour des Comptes, sollicite l'avis de l'Académie sur des extraits d'un relevé d'observations provisoires établi dans le cadre d'une enquête relative à l'évaluation des politiques publiques de lutte contre le tabagisme. Remarques à adresser pour le 31 octobre, délai de rigueur.

Dossier transmis à G. Dubois.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Paul Delatour, membre correspondant dans la 4e division, section des sciences vétérinaires, sollicite son accession à l'honorariat.

M. Olivier Jarde (Amiens), membre correspondant dans la 4e division, section de médecine sociale, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

M. Christian Geraut (Nantes), membre correspondant dans la 4e division, section de médecine sociale, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

M. Henri Bismuth (Paris) pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Axel Le Cesne (Villejuif) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

CRÉATION D'UN GROUPE DE TRAVAIL

Proposition de création d'un groupe de travail commun Académie nationale de médecine — Académie nationale de pharmacie, présidé par Gilles Bouvenot, sur les risques que peut présenter pour le grand public une information ne reposant pas sur des bases sérieuses.

Cette proposition a été votée à l'unanimité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1481-1497, séance du 23 octobre 2012

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

— **l'élection d'un membre titulaire (résidant) dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales,** en remplacement de M. Denys Pellerin, nommé membre émérite.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. Jean-Louis Dufier
— M. Bernard Nordlinger
— M. Michel Germain

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :		99
suffrages exprimés :		97
majorité (absolue) :		49
ont obtenu :	M. Jean-Louis Dufier	44
	M. Bernard Nordlinger	26
	M. Michel Germain	24
	Bulletins blancs marqués d'une croix	3
	Bulletins nuls	2
		99

Deuxième tour

nombre de votants :		95
suffrages exprimés :		95
majorité (absolue) :		48
ont obtenu :	M. Jean-Louis Dufier	48
	M. Bernard Nordlinger	28
	M. Michel Germain	17
	Bulletins blancs marqués d'une croix	2
		99

M. Jean-Louis Dufier, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **l'élection d'un membre titulaire (non résidant) dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales,** en remplacement de M. François LEGENT, nommé membre émérite.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. Jacques MARESCAUX (Strasbourg)
— M. Jean-Louis ARNE (Toulouse)
— M. Bernard BLANC (Marseille)

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :		111
suffrages exprimés :		111
majorité (absolue) :		56
ont obtenu :	M. Jacques MARESCAUX	68
	M. Jean-Louis ARNE	20
	M. Bernard BLANC	8
	Bulletins blancs marqués d'une croix	2
	Bulletins nuls	2
		100

M. Jacques MARESCAUX, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **l'élection d'un membre correspondant (résidant) dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales,** en remplacement de M. Frantz LANGLAIS, décédé.

M. Alain Charles MASQUELET est élu.

— **l'élection d'un membre correspondant (non résidant) dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales,** en remplacement de M. Gilles CREPIN, élu membre titulaire.

M. Karim BOUDJEMA (Rennes) est élu.

— **l'élection d'un membre associé étranger dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales,** en remplacement de M. Élie MECHELANY, décédé.

M. José Angel CORDOVA VILLALOBOS (Mexico) est élu.

— **l'élection d'un membre correspondant (résidant) dans la 4e division, section des sciences vétérinaires,** en remplacement de M. Hervé BAZIN, nommé membre correspondant honoraire.

M. Stephan ZIENTARA est élu.

Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 7, 1481-1497, séance du 30 octobre 2012

Séance du mardi 30 octobre 2012

Présidence de M. François-Bernard Michel, *vice-président*

ORDRE DU JOUR

Présentation et vote d'un communiqué

Recommandations pour la prise en charge des patients ayant une forme sévère d'hypertension artérielle, par Pierre-François Plouin et Jean-Noël Fiessinger, au nom de la commission IV.

Communications

Futures pistes thérapeutiques médicamenteuses pour la maladie de Parkinson par Etienne C. Hirsch (Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, CNRS 7225, Pitié-Salpêtrière — 75252 Paris cedex 13).

Mortalité coronarienne élevée à l'Île Maurice. Étude des facteurs de risque et analyses génomiques par Soorianarain Baligadoo (École de médecine Louis Pasteur, Île Maurice).

Informations

Le dépistage des troubles visuels chez l'enfant : nouveaux moyens d'examens et place de l'orthoptiste par Claude Speeg-Schatz (Ophtalmologie, Nouvel hôpital civil de Strasbourg).

Les lanthanides des éoliennes marines sont-ils toxiques ? par Jean-Pierre Goullé.

ACTES

CRÉATION D'UN GROUPE DE TRAVAIL

Proposition de création d'un groupe de travail, présidé par Jean-Pierre OLIÉ, sur le projet d'expérimentation de salles de consommation contrôlée de drogues dites salles d'injection.

Cette proposition a été votée à l'unanimité moins une abstention.

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 indépendammentr 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. Les diapositives seront tirées sur papier.

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.

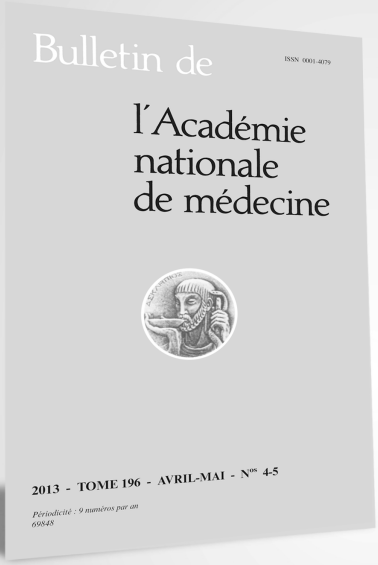
Les tirés-à-part seront fournis gratuitement sous forme de PDF. Des exemplaires sur papier peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

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 2e trimestre 2013 — N° 0190.
commission paritaire n° 787 AD