Tome 200 — Mars — N° 3 2016

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par

MM. Daniel Couturier, Secrétaire perpétuel
et Jean-François Allilaire, 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 06
http://www.academie-medecine.fr

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

Daniel Couturier, Secrétaire perpétuel
et Jean-François Allilaire, 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 CNRS (Paris).

sommaire

Éloge de

407 Henry Hamard (1933-2015)
Jean-Louis Dufier

Séance dédiée : « L'autisme, aux confins de la psychiatrie du développement et de la neurologie : évolution des modèles et des pratiques »

411 Introduction
Jean-Pierre Olié

Communications

415 Dépistage précoce des troubles du spectre autistique : symptômes émergents et bio-marqueurs
Early Detection of Autism Spectrum Disorders: Emerging Symptoms and Biomarkers
Véronique Goussé, Frédérique Amsellem, Richard Delorme

423 L'autisme, une autre intelligence
Is autism another kind of intelligence? New insights from cognitive neurosciences
Laurent Mottron

435 Vers un abord neuro-psychologique de l'autisme
Towards a neuropsychological approach to autism
Jean Cambier

Communiqué

447 Préconisations suite à la journée dédiée à l'autisme du 8 mars 2016

Séance dédiée : « L'élimination du paludisme dans le monde est-elle possible ? Médecins et chercheurs dans cette lutte »

449 Introduction
Marc Gentilini

Communications

453 Paludisme : espoir d'un contrôle efficace en Afrique, vers l'élimination du paludisme
Ogobara Doumbo, Dr Ibrahima Socé Fall, Doumbo S. Niaré

467 Élimination du paludisme en Asie du Sud-Est ? Moyens médicamenteux.
Elimination in South-East Asia ? The role of antimalarial drugs.
François Nosten

477 Résistance de l'agent du paludisme, Plasmodium falciparum aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACTs) : Craintes d'une chimiorésistance généralisée
Plasmodium falciparum resistance to artemisinin-based combination therapies (ACTs): Fears of widespread drug resistance
Françoise Benoît-Vical, Lucie Paloque, Jean-Michel Augereau

Conclusions

491 « Un monde sans paludisme » : Aperçu du programme stratégique de la fondation Bill et Melinda Gates
Sophie Allauzen

493 Élimination du paludisme, un objectif envisageable ? Coordonner les actions
Pierre Buffet et Martin Danis

Communications

497 Angioplastie coronaire, coronarographie et pontage aorto-coronarien en France : une approche géographique
Angioplasty, coronarography and coronary artery bypass in France: a geographical approach
Emmanuel Vigneron

515 Traits phénotypiques, origines bio géographiques et législation française
DNA Ancestry and phenotype markers analyses and french law
Bertrand Ludes

527 Chirurgie aortique totalement laparoscopique ou par laparotomie : comparaison des résultats après appariement par un score de propension
Jean-Baptiste Ricco, Jérôme Cau, Fabrice Schneider, Mathieu Desvergnes, Nicolas Lefort, Romain Belmonte

545 Immunothérapies innovantes des maladies allergiques respiratoires
Innovative immunotherapies of respiratory allergic diseases
Pascal Demoly, Anca M. Chiriac, François-Bernard Michel

561 Les cellules innées lymphoïdes: des nouveaux acteurs de l'immunité
Innate Lymphoid Cells: new actors of immunity
Sophie Cypowyj, Éric Vivier

575 Médecines thermales et douleurs des lombalgies chroniques, gonarthrose ou fibromyalgie
SPA therapy for pain of patients with chronic low back pain, knee osteoarthritis and fibromyalgia
Christian-François Roques, Patrice Queneau

Information

589 Le cancer chez les déficients intellectuels : épidémiologie et prise en charge
Jacques Rouëssé, au nom de la commission III (Cancérologie)

Communiqué

597 À propos de la disparition du DESC douleur. Une Formation spécialisée transversale de la douleur chronique est nécessaire.
Patrice Queneau, Alain Serrie, Bernard Laurent et Richard Trèves (Rapporteurs), au nom du groupe de travail « Douleurs chroniques rebelles », rattaché à la Commission XV (Exercice médical en milieu hospitalier public et en milieu hospitalo-universitaire)

Rapport

601 16-03 L'alcoolisation fœtale
Fetal alcohol syndrome
Gilles Crépin, Gérard Bréart (Rapporteurs), au nom de la Commission X (Reproduction et Développement)

Vie de l'Académie

623 Observations et propositions sur le coût des nouveaux traitements et solidarité nationale
Economic relevance of new treatments
Michel Huguier, Gérard Milhaud, Renaud Denoix de Saint Marc, Gilles Bouvenot (Rapporteurs), au nom de la Commission VIII (Assurance maladie)

Information

639 La France se dote d'une agence nationale de santé publique. Illustrations de ses principales missions et enjeux
France creates a national public health agency. Illustrations of its main missions and challenges
François Bourdillon

651 Actes

Recommandations aux auteurs

662 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

663 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nos 3, 407-409, séance du 22 mars 2016

Éloge de Henry HAMARD (1933-2015)

Jean-Louis DUFIER *

Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel,
Chers Confrères et chères Consœurs,
Madame et chère Collègue,
Mesdames, Mesdemoiselles et Messieurs,

Vous me voyez profondément honoré de prononcer l'éloge du Professeur Henry Hamard, mais aussi, très sensible à cette insigne marque de confiance. Cet éloge me donne l'opportunité d'exprimer, publiquement, la reconnaissance que je lui voue et l'estime que je lui porte. C'est lui, qui m'a montré le chemin de la rue Bonaparte, et il n'a jamais cessé de me prodiguer ses sages conseils et son fidèle soutien.

Le Professeur Henri Hamard est entré à l'Académie en 2002. Il nous a quittés comme il a vécu, avec courage.

Et du courage, il en fallait pour aborder l'existence, orphelin de père dès l'âge de deux ans, obtenir chaque année la bourse qui lui permettait de poursuivre ses études et gravir enfin, un à un, tous les échelons d'une brillante carrière hospitalo-universitaire.

Ce courage ne l'a jamais quitté. Il ne lui fit pas défaut dans les années 1960-1961, pendant les « *évènements* » comme l'on disait alors, pudiquement, en parlant de l'Algérie. Appelé en tant que Médecin-réanimateur, affecté aux évacuations

* Membre de l'Académie nationale de médecine

sanitaires, les Évasan, il allait rechercher, par hélicoptère, les blessés sur le théâtre des opérations. Ce qui lui valut une citation à l'ordre de la Brigade.

Et enfin ces dernières années, ces deux dernières années, et jusqu'au début de l'an dernier, ne l'avons-nous pas tous vu, venir ici-même, par la seule force qui lui restait, celle de sa volonté, pour assister à nos séances, aux réunions de la Commission XIII dont il avait été le Président, et participer aux élections ?

Vous lui avez offert ses deux dernières joies académiques, avec l'élection du Professeur Amar Aïlem, d'Alger, en tant que Membre Correspondant Étranger puis celle du Professeur Jean-Louis Arné, de Toulouse, à un fauteuil de Membre Titulaire dans la deuxième Division.

Cet Homme de courage était aussi un Homme de science.

Nous ne sommes pas ici, au Conseil National des Universités, où il siégea de nombreuses années, pour recenser, parcourir, étudier peut-être, ses quelque cinq cent quarante-sept publications, la quinzaine d'ouvrages et les soixante-dix-neuf thèses dont il assura la direction.

S'il affectionnait, évidemment, la chirurgie oculaire, surtout celle du segment antérieur de l'œil — la cataracte et le glaucome — l'étude du nerf optique fut, sans aucun doute, son thème de recherche privilégié. Il s'était véritablement passionné pour la Neuro-ophtalmologie, et rien de ce qui a trait aux neuropathies optiques, qu'elles soient, primitives ou secondaires, héréditaires ou acquises, rien ne lui était étranger. Il n'est pas douteux qu'il ait transmis cette passion à sa fille, le Docteur Pascale Hamard qui, elle aussi, s'est consacrée à la neuropathie optique d'origine glaucomateuse.

Deux Maîtres l'ont particulièrement marqué. L'un et l'autre furent Membres de notre Compagnie. Le Professeur Guy Offret, Professeur titulaire de la chaire de Clinique Ophtalmologique de l'Université Paris VI, et Chef du prestigieux service d'Ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu, auquel lui succéda le Professeur Yves Pouliquen. Et, bien sûr, le Professeur Paul Brégeat, auprès duquel il passa une bonne partie de sa vie hospitalière et universitaire et auquel il succéda en tant que dernier Professeur titulaire de la Chaire de Clinique Ophtalmologique de l'Université Paris Descartes et Chef du Service d'Ophtalmologie, d'abord à l'Hôpital Cochin et ensuite au Centre National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingt.

Par-delà ses activités de soins, d'enseignement et de recherche, il avait assumé de multiples fonctions, associatives et administratives, civiles et militaires

Il aimait tout spécialement participer, « *selon l'usage antique et solennel* » aux jurys des concours du Service de Santé des Armées. Nous nous y retrouvions, presque chaque année à l'Hôpital d'Instruction des Armées. Et au Val de Grâce, il n'était pas bon, pour un candidat, d'exprimer une contre-vérité. Le réquisitoire tombait : « *péché contre l'esprit* ». C'était mal parti. Il fallait plaider, une étourderie, un péché de jeunesse, tout péché mérite miséricorde....Mais la cause était loin d'être gagnée ! S'il appréciait les jurys militaires, en revanche, il goûtait maigrement l'humour de

l'Administration civile hospitalière. Il me souvient qu'il m'avait rapporté avec humeur, et une humeur que l'on ressentait mal refroidie, qu'ayant fait observer et même constater qu'il pleuvait dans son bloc opératoire à l'Hôpital Cochin, il s'entendit répondre que, disposant déjà de l'eau et de l'électricité, il ne lui manquait plus que le gaz ! De quoi se plaignait-il, ce Chef de Service ?

Il quitta Cochin pour le Centre National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingt, au départ du Professeur Denise Goddé-Jolly et devint même Président de la Commission Médicale de cet Etablissement.

Cet Homme de caractère, cet Homme de grand savoir était avant tout un Homme,

Avec un domaine réservé : sa famille, son Epouse, le Docteur Monique Hamard, ses trois enfants et ses petits-enfants qui étaient, en quelque manière, son jardin secret qu'il cultivait avec soin mais avec discrétion.

Fidèle en amitié, et ses plus proches Amis, Collaborateurs et Elèves sont là pour en témoigner : le Professeur et Madame Henri Mondon, le Médecin Général Inspecteur Christian Corbé, le Médecin Général Inspecteur Jean-Paul Renard, le Professeur Warnet, le Docteur Henri Chibret, les Docteurs Varin, Seegmuller, d'Esperey-Fougères, Parent de Curzon, Larricart je ne puis les citer tous, qu'ils veuillent bien ne pas m'en tenir rigueur.

Fin gourmet comme son Maître Paul Brégeat !

Fin lettré il s'adonnait volontiers, le soir, aux plaisirs de la lecture.

Avec sa présence, avec sa prestance, il avait gravi la carrière des Honneurs sans concession, sans compromission et sans ostentation. Et cependant : Commandeur dans l'Ordre de la Légion d'Honneur, Officier dans l'Ordre National du Mérite, médaille d'or Chibret de la Deutsche Ophtalmologische Gesellschaft et de la Société Française d'Ophtalmologie, dont il avait été le Secrétaire Général, il était aussi l'homme aux doigts d'or, comme l'appelait l'une de ses opérées.

Arrêtons là ce panégyrique. Méditons plutôt une sévère admonestation. Celle que Shakespeare fait donner à King John par la bouche de Salisbury : « *dorer l'or raffiné, peindre le lis, jeter un parfum sur la violette, polir la glace ou ajouter une nouvelle couleur à l'arc en ciel, c'est autant d'excès, inutiles et ridicules* ».

Le Professeur Henry Hamard était un Homme, et cet Homme, c'était Lui.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 411-413, séance du 8 mars 2016

Séance dédiée :

« L'autisme, aux confins de la psychiatrie du développement et de la neurologie : évolution des modèles et des pratiques »

INTRODUCTION

Jean-Pierre OLIÉ *

Trop, beaucoup trop d'autistes enfants ou adultes, trop, beaucoup trop de parents et familles d'autistes ont souffert de pratiques médicales approximatives guidées par le dogme d'une psychogenèse exclusive de ces maladies.

Le prosélytisme de ce dogme bâti sur une lecture erronée des théories freudiennes était d'autant plus accepté qu'il proposait une paresseuse explication psychologique de symptômes psycho-comportementaux pourtant si complexes.

Cette méprise entre psychiatres d'une part, patients et familles d'autre part n'est que très partiellement cicatrisée en France. Ceci rend bienvenu que l'Académie de Médecine s'exprime alors que circulent de nouvelles idées parfois aussi approximatives que le furent les croyances passées sur l'étiopathogénie et les possibles thérapeutiques.

Dans ce difficile contexte depuis plus d'un un demi-siècle notre collègue Gilbert LELORD fut un exemple. Loin des excessives polémiques contraires à son élégante courtoisie il a réalisé un travail dont beaucoup mesurent mal l'ampleur.

G. Lelord fut tout d'abord un clinicien avisé, humble observateur des symptômes de l'autisme infantile. Il a travaillé à la construction de l'indispensable outil clinique pour guider l'aide à ces patients.

G. Lelord a usé de sa curiosité et de son intelligence pour connaître la physiopathologie sous tendant les troubles autistiques. Pour cela il a eu le mérite de recourir aux outils les plus modernes, depuis l'enregistrement de l'activité électrique du cerveau dans les années 50 à la Salpêtrière (en 1957 il a observé l'imitation cérébrale inconsciente du mouvement d'autrui plus tard désignée par le terme neurones miroirs) jusqu'à la neuro-imagerie en IRM fonctionnelle. Ses travaux ont été

* Membre de l'Académie nationale de médecine

conduits à Tours avec son équipe au sein de l'unité de recherche INSERM dirigée par Léonce Pourcelot : ils lui ont valu une reconnaissance internationale.

Enfin G. Lelord n'a jamais manqué de porter une respectueuse attention aux personnes handicapées par l'autisme et ses comorbidités témoignant de ce profond humanisme qui caractérise les plus grands d'entre nous.

Il revenait naturellement à G. Lelord d'introduire cette journée de l'Académie de Médecine dédiée à l'autisme : son état de santé ne lui permet hélas plus de fréquenter notre compagnie aussi assidûment qu'il aimait à le faire. Il m'a adressé un courrier où il dit chaleureusement son bonheur de nous savoir en train de consacrer une journée à cette pathologie du neuro-développement.

L'indisponibilité aujourd'hui de G. Lelord me vaut l'honneur en qualité de Président de la commission V d'introduire notre journée dédiée à l'autisme. En effet depuis plus d'un an la commission V s'est donnée ce thème de travail. À partir des auditions de personnalités compétentes en ce domaine nos collègues C. Barthélémy et M.C. Mouren ont rédigé une synthèse qui a conduit J. Cambier que nous remercions à convaincre notre Président et notre Secrétaire perpétuel de la pertinence de consacrer, fait exceptionnel dans notre compagnie, une journée entière à l'autisme.

Le sujet le mérite en effet et nous sommes reconnaissants à tous d'avoir souscrit à cette proposition. Et je remercie particulièrement Catherine Barthélémy et Marie-Christine Mouren d'avoir conçu le programme qui nous est proposé ce matin et cet après-midi.

L'autisme se caractérise par un ensemble d'altérations de la communication sociale, verbale et non verbale. Les modalités de pratique de cette communication sont diverses : au premier plan le langage qui, tout en obéissant à des règles, doit s'adapter au contexte émotionnel et social. Il conditionne les acquisitions scolaires et professionnelles et la qualité des interactions sociales. La communication sociale s'opère également par la mimique et les comportements. Le déficit de la réciprocité sociale ou émotionnelle est le symptôme central de ces pathologies.

Le trouble du spectre autistique est le premier diagnostic à envisager chez les personnes ayant des déficiences de la communication sociale. Ce trouble associe d'autres manifestations au premier rang desquels des comportements répétitifs, des centres d'intérêts restreints.

Le niveau de sévérité peut-être suffisamment modeste pour rester compatible avec une vie sociale acceptable (niveau 1) : certes les relations sociales ne sont pas aisées, certes la rigidité du comportement ne facilite pas l'autonomie et l'intégration sociale. À l'autre extrémité les formes sévères dites de niveau 3 enferment le sujet en lui-même en proie à une détresse importante avec un langage peu compréhensible.

Le trouble autistique se révèle typiquement au cours de la deuxième année de la vie notamment par le manque d'intérêt pour les sollicitations de l'entourage. Ceci va de pair avec un retard d'acquisition du langage qui doit faire éliminer une surdité. L'émergence de comportements bizarres et répétitifs oriente peu à peu vers le diagnostic.

Le trouble autistique n'est pas un trouble dégénératif : les apprentissages restent possibles tout au long de la vie ce qui rend si important un diagnostic aussi précoce que possible pour la mise en place d'actions éducatives et rééducatives. Devenus adultes ces sujets savent souvent user de stratégies de compensations pour maintenir un fonctionnement social acceptable.

Le trouble autistique peut en effet être associé à des compétences intellectuelles supérieures : c'est ce que l'on appelle l'autisme de haut niveau en raison de compétences non ordinaires en un domaine tel que calcul mathématique ou connaissances historiques. Hélas plus fréquente est in fine l'association à une déficience intellectuelle ou à une épilepsie ou encore à un autre trouble psychiatrique tel que trouble de l'attention, trouble anxieux, trouble dépressif ou trouble schizophrénique : 70 % des individus ayant un trouble du spectre autistique ont un trouble mental comorbide.

C'est dans les contextes culturels moins favorisés que le diagnostic est le plus retardé : il importe que les évaluations médicales de la petite enfance sachent repérer ces pathologies puisqu'elles justifient des réponses à la fois médicales et pédagogiques.

On estime actuellement la fréquence du trouble autistique à 1 % de la population, 10 fois plus qu'il y a un siècle. Plusieurs explications peuvent être avancées : un diagnostic mieux connu, un contexte social plus complexe nécessitant donc des compétences supérieures pour les interactions, une conception plus large du trouble. Divers facteurs de risque sont connus telle une exposition fœtale à des facteurs environnementaux notamment médicamenteux (valproate, antidépresseurs). Le facteur génétique est important : l'héritabilité du trouble varie entre 40 % et 90 % dans les études de concordance chez les jumeaux et actuellement 15 % de ces troubles sont associés à une mutation génétique connue.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 415-422, séance du 8 mars 2016

COMMUNICATION

Dépistage précoce des troubles du spectre autistique : symptômes émergents et bio-marqueurs

Mots-clés : Trouble autistique. Dépistage néonatal. Facteurs de risque

Early detection of autism spectrum disorders: emerging symptoms and biomarkers

Key-words: Autistic Disorder. Neonatal Screening. Risk Factors

Véronique GOUSSÉ [1], Frédérique AMSELLEM [3, 4] Richard DELORME [2, 3]

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

RÉSUMÉ

Le dépistage précoce des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) (avant 24 mois) chez les patients améliore significativement le pronostic évolutif de l'enfant. C'est pourquoi les chercheurs visent à identifier des précurseurs comportementaux et/ou neurophysiologiques présents dès les premiers mois de la vie de l'enfant. Des recherches prospectives sont en particulier effectuées au sein de fratries à risque de TSA. L'étude de fratries à risque consiste à suivre longitudinalement une cohorte de puînés d'enfants déjà diagnostiqués avec un TSA. Parmi ces enfants, 10 à 20 % d'entre eux recevront un diagnostic de TSA lors de leur troisième année. Notre article vise ainsi à synthétiser brièvement les études cliniques et neurophysiologiques explorant les marqueurs précoces associés à l'émergence des symptômes autistiques chez l'enfant.

SUMMARY

Early recognition of Autism Spectrum Disorders (ASD) in patients before the age of 24 months significantly enhances the prognosis of affected children. That's why researchers

[1] Laboratoire de Psychologie Sociale (EA 489), Aix-Marseille Univ., France
[2] APHP, Hôpital Robert Debré, Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Paris, France.
[3] Institut Pasteur, Génétique Humaine et Fonction cognitive, Paris, France.

Tirés à part : Professeur Richard Delorme, même adresse
Article reçu et accepté le 15 mars 2016

try to identify behavioral and / or neurophysiological precursors in the first months of life of children. Prospective studies are specifically performed in infant siblings at risk of ASD. The longitudinal high-risk sibling studies of ASD *follow a cohort of children with an older sibling already diagnosed with ASD. Of these, 10-20 % will be diagnosed with ASD during their third year. This review aims to summarize the clinical and neurophysiological studies investigating early markers associated with the emergence of autistic symptoms in children.*

INTRODUCTION

Les Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) sont définis selon le DSM 5 [1] par un déficit de la communication sociale et des intérêts restreints, répétitifs et stéréotypés. Leur identification est limitée par l'absence de marqueurs diagnostiques biologiques mais peut être réalisée de manière robuste à l'aide d'outils cliniques à partir des 24 mois de l'enfant, et définitive à l'âge de 36 mois. Un diagnostic posé précocement, améliore significativement le pronostic d'évolution de l'enfant [2, 3]. C'est pourquoi les chercheurs dans le domaine du diagnostic précoce visent à identifier des précurseurs comportementaux et/ou neurophysiologiques présents avant l'âge de 24 mois. Des recherches prospectives sont en particulier effectuées au sein de fratries à risque de TSA. L'étude de fratries à risque consiste à suivre longitudinalement une cohorte de puînés d'enfants déjà diagnostiqués avec un TSA [4]. Les enfants sont vus depuis la naissance jusqu'à l'âge de 36 mois, période à laquelle le diagnostic de TSA est formellement posé. Parmi ces enfants, 10 à 20 % d'entre eux recevront un diagnostic de TSA lors de leur troisième année [5]. Ces fratries à risque sont comparées à des groupes de contrôle constitués d'enfants à « faible risque », c'est-à-dire n'ayant pas d'aîné atteint de trouble du développement cognitif.

Les études montrent que les symptômes cliniques de l'autisme émergent tardivement, après la première année de vie [6-8] et s'accumulent durant la seconde année, où les symptômes patents d'un TSA conduisent au diagnostic formel. Il existe cependant un certain nombre de marqueurs biologiques, en particulier neurophysiologiques qui semblent détectables avant l'âge d'un an. Notre article vise ainsi à synthétiser les études cliniques et neurophysiologiques explorant les marqueurs précoces associés à l'émergence des symptômes autistiques chez l'enfant.

ÉMERGENCE DES PREMIÈRES ANOMALIES DÉVELOPPEMENTALES CLINIQUES DANS LES FRATRIES À RISQUE DE TSA

Durant la première année de vie, les études de fratrie à risque ne montrent pas de patterns comportementaux atypiques chez des enfants qui seront diagnostiqués comme atteints de TSA à partir 36 mois [9-11]. Les résultats de ces études montrent que ces enfants s'orientent bien préférentiellement vers les visages [12, 13] et vers les cibles sociales (par exemple les yeux, la bouche et les mouvements des mains, [14]), suivent du regard des objets proches [15] et, à 12 mois, peuvent utiliser les règles

d'alternance du regard pour initier une attention partagée [16, 17]. Enfin, ils partagent une expérience sociale avec l'adulte [18, 19]. Il semble donc que les mécanismes sous-tendant l'orientation sociale soient préservés à des périodes très précoces du développement dans les TSA [7]. Elsabbagh & Johnson [6] font cependant remarquer que l'hétérogénéité étiologique des TSA reste un facteur important de la lecture de ces études, même à des stades précoces du développement cognitif de l'enfant. Des différences interindividuelles sont importantes et possiblement non prises en compte dans ces résultats moyennés. Par exemple si on regarde l'étude de Bryson et *al.* [20] parmi 9 enfants à risque, 6 enfants montrent une baisse de leurs capacités cognitives (quotient intellectuel, QI) à partir de 12 mois (et jusqu'à 36 mois) corrélée à l'apparition de symptômes autistiques plus sévères et plus précoces ; les 3 autres enfants maintiennent des scores de QI à un niveau moyen. Dans une étude plus vaste [21], à l'âge de 6 mois, le groupe à risque de TSA (n=60) et le groupe à faible risque (n=27) ne montrent pas de différence développementale mesurée avec l'échelle de Mullen (Mullen Scales of Early Learning, MSEL [22]). En revanche à 14 mois, le groupe d'enfants évoluant vers l'autisme obtient des résultats moins bons à toutes les sous échelles de la MSEL mesurant les compétences cognitives (sauf en perception visuelle), comparativement au groupe de contrôle. Les auteurs remarquent ainsi un ralentissement du développement cognitif entre 14 et 24 mois, spécifique au groupe d'enfants atteints ultérieurement de TSA. Il semble donc que des marqueurs cognitifs d'anomalie développementale précoce commencent à s'observer vers 14 mois. Il existe cependant un groupe d'enfant dont les symptômes autistiques (en particulier lorsqu'ils ont de bonnes compétences cognitives) n'apparaitront que tardivement, c'est à dire vers 36 mois [23]. Les difficultés à utiliser les règles d'alternance du regard apparaissent comme le signe le plus précoce d'anomalie du développement chez les sujets à risque de TSA. L'apparition de cette anomalie pourrait expliquer en partie les difficultés à initier l'attention conjointe [25, 26], signe cardinal des TSA après 36 mois.

FRATRIES À RISQUE DE TSA DURANT LA PREMIÈRE ANNÉE DE VIE : APPORT DE LA NEUROPHYSIOLOGIE

Les études de neuro-imagerie ont montré de nombreuses atypicités des réseaux spécialisés dans le traitement de l'information sociale chez les patients atteints d'un TSA [27, 28]. Ces réseaux impliquent en particulier le cortex orbitofrontal, l'amygdale, le sillon temporal supérieur (STS) [29]. L'hypothèse d'un dysfonctionnement survenant très précocement dans un ou plusieurs structures/réseaux spécialisés dans l'orientation sociale, pourrait impacter le développement des compétences sociales de l'enfant [30]. Par exemple, plusieurs études ont ainsi montré des différences fonctionnelles significatives de ce réseau, notamment du STS, dans le traitement de l'information sociale chez des enfants de 9-10 mois à risque de TSA. En potentiel évoqué cognitif, les réponses corticales de 20 enfants à risque de TSA ont été comparées à celle de 20 enfants à faible risque [31]. Les enfants devaient regarder des

images de visages (valence sociale) et de jouets (tâches contrôles). Les résultats indiquent des réponses plus rapides pour les visages que pour les jouets chez les enfants à faible risque (P400) et de manière inverse, des réponses plus rapides pour les jouets que pour les visages chez les enfants à haut risque de TSA (pour les ondes N290 et P400). Dans une étude assez similaire [32], des enfants à risque devaient à deux périodes distinctes (à 6 puis à 10 mois) regarder des visages portant sur l'enfant un regard direct ou indirect (les yeux regardant dans une autre direction que l'enfant). Chez les enfants au développement neurotypique à 36 mois (enfant à faible et à haut risque mais ne développant pas de TSA), les auteurs ont observé une différence dans l'amplitude des enregistrements (pour l'onde P400, notamment) selon la condition « regard direct » versus « regard indirect ». Les auteurs de cette étude n'observent cependant aucune différence significative dans le groupe des enfants atteints d'un TSA à 36 mois. De la même manière, les techniques d'imagerie spectroscopique proche infrarouge fonctionnelle (Functional near-infrared spectroscopy, fNIRS), montrent que des enfants à risque de TSA âgés de 6 mois ont un manque de spécialisation des régions dédiées au traitement de l'information social lors de tâches à valence sociale [33]. Par exemple, le pattern d'activation du STS est moindre chez les sujets à haut risque comparativement au groupe d'enfants à faible risque durant la perception de stimuli sociaux visuels et auditifs.

COMPRENDRE L'ASYNCHRONIE ENTRE SIGNES CLINIQUES ET BIO-MARQUEURS

L'asynchronie entre l'émergence des premiers symptômes autistiques et l'apparition des premières anomalies biologiques observables sont assez similaires à celle constatées entre l'évolution de l'expression des gènes dans le cerveau humain et les caractéristiques cliniques observées précocement chez les patients atteints de TSA (Figure1) [34]. Les symptômes du spectre autistique pourraient être la résultante d'une anomalie biologique anténatale mais dont l'expression clinique ou neurophysiologique serait différée. Plus de 250 gènes ont été impliqués dans le déterminisme de l'autisme et la plupart d'entre eux sont exprimés à des taux élevés pendant toute la période néonatale, dès les premières semaines embryonnaires [35]. Il semble y avoir un gradient dans notre capacité à percevoir les anomalies reliées à l'autisme, les anomalies cliniques étant perceptibles les plus tardivement. Associée à ce phénomène, il pourrait y avoir une « accumulation progressive » des effets délétères de l'anomalie biologique impliquée dans le déterminisme de l'autisme entrainant une aggravation progressive des anomalies observables, du biologique au clinique. Durant la période anténatale, les taux d'expression génique pourraient être déjà modifiés significativement ; durant la première année de vie les bio-marqueurs neurophysiologiques semblent significativement anormaux ; et les symptômes cliniques et cognitifs n'apparaissent qu'à partir de 14 mois pour être plus pleinement significatifs à 24 mois.

À défaut d'accumulation progressive de l'anomalie, il pourrait plutôt s'agir d'une incapacité des réseaux neurologiques impliqués dans la réponse sociale à devenir mature. Dès les premiers mois de vie, l'enfant est capable de reconnaissance émotionnelle et sociale complexes [36]. Cependant, cette reconnaissance sociale reste assez frustre et nécessite une maturation progressive des réseaux pour obtenir des réponses sociales de plus en plus complexes. Cette hypothèse est accréditée par l'étude de Jones & Klin [37] qui ont suivi des enfants à risque de TSA de l'âge de 2 à 24 mois (avec une évaluation diagnostique du TSA à 36 mois). En eye-tracking, ces auteurs ont montré un déclin développemental du temps de fixation du regard chez les enfants à risque de TSA, alors que ce temps augmente chez les enfants du groupe contrôle. En réalité, les auteurs ont montré que les enfants avaient des trajectoires développementales différentes suivant le profil d'évolution vers l'autisme. À 2 mois de vie, les enfants à risque de TSA ont un temps moyen de fixation non significativement différent du groupe des enfants de bas risque. À 6 mois, les capacités des sujets à haut risque ne se dégradent pas mais les patients à bas risque (contrôles) améliorent leurs compétences. Ces résultats importants semblent montrer qu'il existe des périodes 'critiques' ou des 'périodes charnières' durant lesquels nous pourrions intervenir pour éviter l'émergence des symptômes autistiques [34]. Certains auteurs recherchent également des anomalies significatives durant la période in utero [38]. Cependant, ces recherches vont se heurter à des questions déontologiques importantes compte tenu d'un diagnostic évoqué de plus en plus souvent précocement et empreint d'une inquiétude majeure pour les parents, ce d'autant que les stratégies thérapeutiques restent peu efficaces [39].

CONCLUSION

Les études sur les fratries à risque sont un champ de recherche essentiel pour comprendre l'histoire naturelle des TSA et l'émergence des symptômes autistiques [40]. Elles font l'hypothèse que les fratries partagent des mécanismes biologiques similaires impliqués dans leur déterminisme. Cependant, les études les plus récentes en Whole Exome Sequencing contredisent cet à priori mécanistique [41], les fratries ne partageant pas systématiquement les mêmes facteurs génétiques étiologiques.

Quel que soit le niveau d'expertise et le niveau d'identification des facteurs précurseurs des TSA [42], il est indispensable de développer en parallèle des modèles thérapeutiques efficients pour prévenir l'émergence de ces troubles chez des enfants encore asymptomatiques. À l'hôpital Robert Debré, les premiers groupes de prise en charge des mères enceintes et des futurs pères, et ayant déjà un enfant atteint d'un TSA, ont entrainé les parents à la communication sociale précoce inspiré du 'Early Start Denver Model' (ESDM). Ces stratégies de prévention du risque dans l'autisme nécessitent d'être développés et validés. À ce jour, les seuls programmes thérapeutiques proposés aux enfants de moins de 36 mois, s'adressent à des enfants ayant déjà des symptômes autistiques [43]. L'ESDM est un programme élaboré spécifiquement

pour l'intervention auprès d'enfants atteints d'autisme âgés de 12 à 48 mois. L'ESDM a pour particularité de se baser sur le développement typique de l'enfant et s'inspire de divers modèles fréquemment utilisés dans le domaine de l'autisme, en particulier l'ABA.

RÉFÉRENCES

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, USA ; 2013.

[2] Bryson SE, Rogers SJ, Fombonne E. Autism spectrum disorders: early detection, intervention, education, and psychopharmacological management. Can J Psychiatry. 2003;48(8):506-516.

[3] Zwaigenbaum L, Bryson S, Garon N. Early identification of autism spectrum disorders Behav Brain Res. 2013;251(15):133-146.

[4] Elsabbagh M. & Johnson MH. Infancy and autism: Progress, prospects, and challenges. Prog Brain Res 2007;164:355-383.

[5] Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, Bryson S, Carver LJ, Constantino JN, Dobkins K, Hutman T, Iverson JM, Landa R, Rogers SJ, Sigman M, Stone WL. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a baby siblings research consortium study. Pediatrics 2011;128(3):488-95.

[6] Elsabbagh M, Johnson MH. Getting answers from babies about autism. Trends Cogn Sci 2010;14:81-87.

[7] Jones E, Gliga T, Bedford R, Charman T, Johnson MH. Developmental pathways to autism: A review of prospective studies of infants at risk. Neurosci Biobehav Rev 2014;39:1-33.

[8] Yirmiya N. & Charman T. The prodrome of autism: early behavioral and biological signs, regression, peri- and post-natal development and genetics. J Child Psychol Psychiatry 2010;51(4):432-458.

[9] Chevallier C, Kohls G, Troiani V, Brodkin ES, Schultz RT. The social motivation theory of autism. Trends Cogn Sci. 2012;16:231-239.

[10] Dawson G, Meltzoff AN, Osterling J, Rinaldi J. Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli. J Autism Dev Disord. 1998;28:479-485.

[11] Mundy P, Neal RA. Neural plasticity, joint attention, and a transactional social-orienting model of autism. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2000;23:139-168.

[12] Elsabbagh M, Gliga T, Pickles A, Hudry K, Charman T, Johnson MH, the BASIS Team. The development of face orienting mechanisms in infants at-risk for autism. Behav Brain Res. 2013a;251:147-154.

[13] Young GS, Merin N, Rogers SJ, Ozonoff S. Gaze behavior and affect at 6 months: predicting clinical outcomes and language development in typically developing infants and infants at risk for autism. Dev Sci. 2009;12:798-814.

[14] Elsabbagh M, Bedford R, Senju A, Charman T, Pickles A, Johnson M, the BASIS Team. What you see is what you get: contextual modulation of face scanning in typical and atypical development. Soc Cogn Affect Neurosci. 2013b;95(4):538-543.

[15] Bedford R, Elsabbagh M, Gliga T, Pickles A, Senju A, Charman T, Johnson MH, the BASIS Team. Precursors to social and communication difficulties in infants at-risk for autism: gaze following and attentional engagement. J Autism Dev Disord. 2012;42(10):2208-2218.

[16] Macari SL, Campbell D, Gengoux GW, Saulnier CA, Klin AJ, Chawarska K. Predicting developmental status from 12 to 24 months in infants at risk for autism spectrum disorder: a preliminary report. J Autism Dev Disord. 2012; 42:2636-2647.

[17] Rozga A, Hutman T, Young GS, Rogers SJ, Ozonoff S, Dapretto M, Sigman M. Behavioral profiles of affected and unaffected siblings of children withautism: contribution of measures of mother-infant interaction and nonverbalcommunication. J Autism Dev Disord. 2011; 41:287-301.

[18] Clifford SM, Hudry K, Elsabbagh M, Charman T, Johnson MH. the BASIS Team. Temperament in the first two years of life in infants at high-risk for Autism Spectrum Disorders. J Autism Dev Disord. 2013;43(3):673-686.

[19] Ozonoff S, Iosif AM, Baguio F, Cook IC, Hill MM, Hutman T, Rogers SJ, Rozga A, Sangha S, Sigman M, Steinfeld MB, Young GS. A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2010;49:256-266.

[20] Bryson SE, Zwaigenbaum L, Brian J, Roberts W, Szatmari P, Rombough V, et *al.* A prospective case series of high-risk infants who developed autism. J Autism Dev Disord. 2007;37:12-24.

[21] Landa R & Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: A prospective study. J Child Psychol Psychiatry 2006;47:629-638.

[22] Mullen EM. Mullen Scales of Early Learning, AGS ed. American Guidance Service Inc., Circle Pines, MN, USA ; 1995.

[23] Landa RJ, Holman KC, Garrett-Mayer E. Social and communication devel-opment in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. Arch Gen Psychiatry 2007; 64:853-864.

[24] Bolton P, Macdonald H, Pickles A. A case-control family history study of autism. J. Child Psychol Psychiatry 1994;35:77-900.

[25] Dawson G, Toth K, Abbott R, Osterling J, Munson J, Estes A, Liaw J. Early social attention impairments in autism: social orienting, joint attention, and attention to distress. Dev Psychol. 2004;40(2):271-83.

[26] Gliga T, Jones EJ, Bedford R, Charman T, Johnson MH. From early markers to neurodevelopmental mechanisms of autism. Dev Rev. 2014;34(3):189-207.

[27] Adolphs R. Cognitive neuroscience of human social behaviour. Nat Rev Neurosci. 2003; 4:165-178.

[28] Pelphrey KA & Carter EJ. Brain mechanisms for social perception: lessons from autism and typical development. Ann NY Acad. Sci. 2008;1145:283-329.

[29] Johnson MH. Subcortical face processing. Nat Rev Neurosci. 2005;6:766-774.

[30] Dawson G, Webb SJ, McPartland J. Understanding the nature of face processing impairment in autism: insights from behavioral and electrophysiological studies. Dev Neuropsychol. 2005; 27:403-424.

[31] McCleery JP, Akshoomoff N, Dobkins KR, Carver LJ. Atypical face versus object processing and hemispheric asymmetries in 10-month-old infants at risk for autism. Biol Psychiatry 2009; 66:950-957.

[32] Elsabbagh M, Mercure E, Hudry K, Chandler S, Pasco G, Charman T, Pickles A, Baron-Cohen S, Bolton P, Johnson MH, BASIS Team. Infant neural sensitivity to dynamic eye gaze is associated with later emerging autism. Curr Biol. 2012 ; 22:338-342.

[33] Lloyd-Fox S, Blasi A, Elwell C, Charman T, Murphy D, Johnson MH. Reduced neural sensitivity to social stimuli in infants at risk for autism. Proc Roy Soc Lond. B 280 2013; 20123026.

[34] Delorme R, Ey E, Toro R, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T. Progress toward treatments for synaptic defects in autism. Nat Med. 2013 Jun;19(6):685-94.

[35] Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. Nat Rev Neurosci. 2015 Sep.;16(9):551-63.

[36] Farroni T, Chiarelli A, Lloyd-Fox S, Massaccesi S, Merla A, Faraguna D, Johnson MH. Infant cortex responds to other humans shortly after birth. Nat Sci Rep. 2013;4(3):2851.

[37] Jones W & Klin A. Attention to eyes is present but in decline in 2—6 month-olds later diagnosed with Autism. Nature 2013;19(504):427-431.

[38] Reissland N, Francis B, Mason J. Can healthy fetuses show facial expressions of "pain" or "distress"? Plos One 2013;8(6):e65530.

[39] Screening for Autism Spectrum Disorder in Young Children. Siu AL, and the US Preventive Services Task Force (USPSTF). JAMA. 2016;315(7):691-696.

[40] Zwaigenbaum L, Bauman ML, Fein D, Pierce K, Buie T, Davis PA, Newschaffer C, Robins DL, Wetherby A, Choueiri R, Kasari C, Stone WL, Yirmiya N, Estes A, Hansen RL, McPartland JC, Natowicz MR, Carter A, Granpeesheh D, Mailloux Z, Smith Roley S, Wagner S.Early Screening of Autism Spectrum Disorder: Recommendations for Practice and Research. Pediatrics. 2015 Oct.;136 Suppl 1:S41-59.

[41] Yuen RK, Thiruvahindrapuram B, Merico D, Walker S, Tammimies K, Hoang N, et *al.* Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder. Nat Med. 2015 Feb;21(2):185-91.

[42] Georgiades S, Szatmari P, Zwaigenbaum L, et *al.* A prospective study of autistic-like traits in unaffected siblings of probands with autism spectrum disorder. JAMA Psychiatry. 2013; 70(1):42-48.

[43] Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. Pediatrics. 2010 Jan;125(1):e17-23.

[44] Fountain, C., Winter, A.S. & Bearman, P.S. Six developmental trajectories characterize children with autism. Pediatrics 129, e1112-e1120 (2012).

[45] Kang, H.J. et *al.* Spatio-temporal transcriptome of the human brain. Nature 478, 483-489 (2011).

DISCUSSION

M. Jean-Louis DUFIER

Vous nous avez montré des enregistrements de la poursuite oculaire et de l'électro-encéphalogramme chez l'enfant potentiellement autiste. La constatation fréquente de comportements autistiques dans la cécité infantile ne prédisposerait-elle pas l'exploration de l'électrorétinogramme et des potentiels évoqués visuels occipitaux ?

Monsieur, merci pour cette excellente remarque. Il est important d'étudier en l'électrorétinogramme et des potentiels évoqués visuels occipitaux pour avoir une idée précise de la machinerie neuro-sensoriel sous-tendant l'intégration visuelle de l'enfant et la poursuite oculaire en particulier. Nous réalisons ces explorations avec le Fondation Rothschild au sein de l'unité du Dr Sylvie Chokron. Cette dernière s'intéresse particulièrement aux anomalies visuelles de bas niveaux (par opposition aux mécanismes d'intégration cognitive) chez les enfants ayant un trouble du Spectre Autistique.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 423-434 séance du 8 mars 2016

COMMUNICATION

L'autisme, une autre intelligence

Mots-clés : Autisme. Perception. Intelligence. Expertise

Is autism a different kind of intelligence? New insights from cognitive neurosciences

Key-words: Autism. Perception. Intelligence. Expert Testimony

Laurent MOTTRON *

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

RÉSUMÉ

Après avoir été considéré comme une maladie mentale, puis un handicap neurodéveloppemental, l'autisme est de plus en plus considéré comme un variant humain, comportant des avantages et des désavantages adaptatifs, parfois extrêmes. Cette position, incluse dans le courant de la neurodiversité, prend une partie de sa source dans le fait que les autistes peuvent réaliser des tâches spécifiquement humaines d'une façon parfois équivalente, mais aussi supérieure à celle des personnes neurotypiques. De plus, ils réalisent ces tâches en utilisant des stratégies cognitives et des allocations cérébrales différentes de celles de la majorité des humains. Nous exposerons quelques travaux de neurosciences cognitives issus notre groupe qui étayent ce courant de pensée.

SUMMARY

After being considered a mental disorder for years, then a neurodevelopmental handicap, autism is increasingly being considered a human variant that sometimes involves extreme adaptive advantages and disadvantages. This point of view partly emerges from the fact that autistics perform certain human tasks at the same level, and in some cases even better than neurotypical persons. Furthermore, they perform these tasks using cognitive strategies and

* Département de psychiatrie, Université de Montréal, et hôpital Rivière-des-Prairies, 7070 Boul. Perras, Montréal, Canada ; e-mail : laurent.mottron@gmail.com

Tirés à part : Professeur Laurent Mottron, même adresse
Article reçu le 15 février 2016 et accepté le 7 mars 2016

cerebral allocations that are different from the majority of humans. We will present some empirical and theoretical cognitive neuroscience studies from our group that support this school of thought.

INTRODUCTION

La compréhension des mécanismes en jeu dans l'autisme défie la science. Malgré l'énormité des moyens intellectuels et financiers consacrés à en comprendre le fonctionnement, la description avance, mais l'explication manque. Plus récemment, cette interrogation a dépassé la question de ce qui *cause* l'autisme, pour s'étendre à : « quelle sorte de chose est l'autisme » ? Une maladie mentale, un handicap, un trouble neuro-développemental ? Pour le groupe de Montréal, il s'agit d'un variant humain, ou selon la formule maintenant consacrée, d'une autre intelligence [1], aux effets adaptatifs hétérogènes. Les positions prises à l'endroit de cette question ont des conséquences majeures, scientifiques aussi bien qu'éthiques, et de santé publique. Nous exposerons brièvement dans cet article certains travaux de notre groupe qui fondent cette compréhension de l'autisme, ou en découlent.

Les deux autismes

Avec une prévalence alléguée autour de 1 % de la population, il ne faut pas s'attendre à ce que le phénotype autistique soit homogène, ou représente également les mécanismes qui lui donnent le jour. Nous avons besoin de bâtir à la fois des modèles construits à partir du centre de la catégorie autisme (des autistes « prototypiques »), comme de rendre compte de l'hétérogénéité de cette catégorie, ou *spectre* autistique. Plusieurs tentatives ont été faites pour expliquer cette dernière : utilisation de critères polythétiques, sous groupes gradués du plus typique (autisme) au moins typique (trouble envahissant du développement non spécifié). La plus récente, issue de la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), consiste à associer un diagnostic catégoriel (on est ou l'on n'est pas autiste) avec 4 « spécificateurs ». Ceux-ci permettent de « construire son propre autiste » en donnant une valeur spécifique à chacun d'entre eux. Par exemple, ces spécificateurs permettront de différencier autisme avec ou sans déficit intellectuel, avec ou sans maladie d'accompagnement ou comorbidité psychiatrique, avec ou sans langage oral, ou de plus ou moins grande sévérité.

L'usage des spécificateurs est un aveu d'échec de la tentative de la quatrième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV) pour définir et reconnaître des sous-groupes stables, consensuels à l'intérieur du spectre autistique. On y a préféré l'usage des *dimensions*. L'indépendance des spécificateurs entre eux implique que les valeurs prises par ces spécificateurs ne s'agrègent pas entre elles. On perd ainsi l'information que les autistes qui présentent une épilepsie soient également, le plus souvent, ceux qui ont une limitation intellectuelle, et des conditions comorbides neurologiques. Une des conséquences de cette décision est que,

lorsqu'on choisit des participants pour une recherche selon les critères du DSM 5, on peut les prendre n'importe où dans le spectre, avec n'importe quelle valeur de ces spécificateurs. Or il est fort probable que certaines valeurs de ces spécificateurs produisent des *phénocopies* d'autisme. Tout enfant en situation de détresse maximale, quelle qu'en soit l'origine, ressemble partiellement à un autiste. De multiples maladies neurologiques précoces produisent un tableau indistinguable de l'autisme « pur », si l'on admet l'existence de celui-ci.

Nous proposons une autre manière de réduire l'hétérogénéité du spectre (tableau 1). Il y aurait essentiellement deux autismes, chacun défini par une agrégation de valeurs des spécificateurs. Un autisme *prototypique*, correspondant au tableau initial de la description de Kanner, et un autisme *syndromique*, ainsi nommé parce qu'il est associé à d'autres syndromes neurogénétiques connus. Ce dernier serait venu s'agréger à l'autisme prototypique parce que nous sommes incapables de l'en distinguer, mais serait d'une autre nature. Bien qu'il soit possible que certains des mécanismes ici décrits soient communs aux deux autismes, nos populations de recherche, et le présent article concernent uniquement l'autisme prototypique.

La question de l'intelligence autistique

La présence ou non d'une déficience intellectuelle est un des critères permettant d'opposer autisme prototypique, non syndromique et autisme syndromique. Cependant, bien au-delà de la distinction classique entre autisme de haut et bas niveau, nous distinguons vraie et fausse déficience intellectuelle. Dans la première, la diminution des performances liée au handicap intellectuel est distribuée sur l'ensemble des tâches cognitives et des secteurs (moteur, âge développemental, complexité des maximales des performances). Celle-ci est associée à la très grande majorité des syndromes neurodéveloppementaux comportant une anomalie monogénique ou une CNV détectable [2]. Dans le cas de l'autisme prototypique, il faut distinguer l'intelligence proprement dite (capacité d'effectuer des tâches standardisées en condition contrôlée) et l'adaptation (capacité de faire face aux exigences de la vie de tous les jours). Dans une série d'études conduites par I. Soulières et M. Dawson [3-5], avons pu montrer que la mesure de l'intelligence est très dépendante de l'outil utilisé, et indépendante de l'adaptation. Si on utilise le test de Wechsler, ou des tests comme le Mullen ou le WPPSI pour les enfants d'âge préscolaire, une importante proportion d'enfants autistes se retrouvent avec une déficience intellectuelle. Cette proportion diminue notablement si on utilise une mesure de l'intelligence fluide, représentative de celle-ci, les matrices de Raven.

Cette constatation, maintenant largement répliquée, amène à une proposition forte: la déficience intellectuelle ne fait pas partie intégrante de l'autisme prototypique. Sa prévalence dans celui-ci n'est pas différente de celle observée dans la population générale. En revanche, la *fausse* déficience intellectuelle y est fréquente, mais réductible à un « mismatch » entre les possibilités de traitement du cerveau autistique et l'information proposée par le milieu. En d'autres termes, le processeur fonctionne à

Tableau 1. — Autisme prototypique vs Autisme syndromique

	Autisme prototypique	**Autisme syndromique**
Génétique	Rares variabilités du nombre de copies	Variabilités fréquentes du nombre de copies
Morphotype	Macrocéphalie ou typique	Dimorphisme facial, microcéphalie ou typique
Âge de la marche	Non retardé	Fréquemment retardé
Niveau d'homogénéité du phénotype	Forte : se ressemblent entre eux	Faible : différenciés par le syndrome d'accompagnement
Atteinte neurologique	Minimale ; prévalence de l'épilepsie analogue à la population générale	Constante ; épilepsie fréquente
Intérêts	Perceptifs (patterns, lettres, mécanismes)	Répétitifs par appauvrissement
Performance	Au moins une tâche réussie à un niveau ou une vitesse supérieure à toutes les autres	Toutes les tâches sont réussies à un niveau inférieur à l'âge chronologique
Langage	Non verbal avant 4-5 ans, verbal ensuite (sauf 10 %)	Non verbal, ou dysphasique
Intelligence	Intelligence verbale de déficitaire à intacte Intelligence non-verbale intacte	Intelligence verbale et non verbale, le plus souvent déficitaire
Modèles animaux	Inexistants	X fragile, acide valproique, NLG, 16p11, SHANK, amygdalien, etc.

L'autisme prototypique et l'autisme syndromique s'opposent sur de multiples critères, au point que leur réunion sous un terme unique doit être questionnée. Cet ouvrage émet des propositions uniquement pour l'autisme prototypique (adapté de Mottron [32]).

la bonne vitesse, mais il ne peut pas tout traiter. Ce n'est pas encore tout à fait une *autre* intelligence, puisque les tests qui la révèlent sont les mêmes que ceux mesurant l'intelligence fluide chez les non-autistes. Les autistes ne bénéficient dans ces études d'aucun traitement de faveur ou d'abaissement de seuil, il s'agit donc de « vraie » intelligence. Cependant, cette intelligence s'exerce, surtout en début de vie, mieux sur certains matériaux que sur d'autres. On est dans la même situation que lorsqu'on cherche à mesurer l'intelligence dans la déficience sensorielle, comme chez un aveugle. Un organiste aveugle joue une musique aussi difficile qu'un organiste voyant, mais la porte d'entrée pour l'apprendre, que ce soit la partition en braille ou l'apprentissage d'oreille, en est différente.

Le surfonctionnement perceptif

La véritable altérité de l'intelligence autistique se révèle à l'examen des stratégies utilisées dans la réalisation des tâches par lesquelles on mesure l'intelligence, ou qui y participent. L'intelligence neurotypique, malgré les variations individuelles liées au niveau intellectuel de chacun, met en jeu des processus perceptifs, langagiers, mnésiques, émotionnels et motivationnels similaires. Les proportions et les priorités d'intervention de chacun de ces systèmes vont définir un type d'intelligence, ou style cognitif. L'examen technique détaillé de la manière dont les tâches sont réalisées nous indique si deux groupes d'humains, à performances égales, s'y prennent ou non de la même façon — ou à l'envers, si deux groupes d'humains peuvent s'y prendre différemment et arriver cependant à des performances égales. C'est à ce niveau que nous parlons *d'autre intelligence* dans le cas de l'autisme : à niveau de performance identique (et, a fortiori, quand ils sont supérieurs ou inférieurs), les propriétés et les interrelations de ces sous-systèmes de la cognition humaine diffèrent.

Cette constatation s'est d'abord imposée en perception et en mémoire, et dans l'interaction de ces deux systèmes, par une performance supérieure de certains aspects de la perception. Une capacité exceptionnelle chez certains autistes de reproduire avec fidélité les aspects de surface de l'information visuelle (comme dans un dessin en trois dimensions [6, 7]) ou auditive (comme dans la mémorisation d'une séquence d'accord au piano [8]) indiquait une perception véridique, mais aussi, pour un temps, déconnectée du langage et de la signification. Cette sorte de mémoire se retrouve également chez des autistes non savants, dans le phénomène de l'écholalie.

La découverte d'une perception différente et parfois supérieure, il y a bientôt trente ans, a stimulé la publication de plusieurs centaines d'articles, implique les différents niveaux du traitement perceptif et plusieurs modalités perceptives distinctes. Elle a abouti, après bien des déformations et des simplifications, à faire entrer les particularités perceptives dans les critères DSM-5 de l'autisme. Le message n'en est pas encore définitif, mais il comprend quelques faits bien établis. Certaines dimensions perceptives (ou perception de bas niveau), lorsque testées isolément par des méthodes psychophysiques (seuils de discrimination), par leurs corrélats électro-encéphalographiques (latence et amplitude de signal ERP associé à la détection d'une entrée perceptive), sont *mieux perçues* en autisme. C'est le cas de la hauteur sonore [9, 10], de la symétrie d'une figure [11], des fréquences spatiales élevées [12], de certains aspects du mouvement non biologique [13], possiblement de la luminance [14], et bien d'autres. Mais les résultats les plus solides concernent des niveaux plus élevés de perception, la détection d'une configuration (ou pattern) dans diverses conditions d'inclusion de cette figure dans une figure plus grande. Les autistes sont meilleurs que nous pour des taches de recherches visuelles, aussi bien que pour la recomposition ou la reproduction d'une figure complexe à partir d'éléments plus simples présentés séparément, sous forme de cube par exemple [15]. Cette dernière tâche implique de coupler chaque face de cube avec lequel on doit

reconstruire la figure à la partie correspondante de la figure à reproduire. Similairement, les autistes vont pouvoir détecter un changement local dans une séquence auditive [16]. D'autres équipes ont pu démontrer que cette surcapacité était présente très tôt dans l'autisme [17] et prédisait l'apparition des signes autistiques chez les enfants [18].

Après une présentation descriptive des atypies perceptives sous forme de principes disjoints ou *modèle du surfonctionnement perceptif* [19], nous avons proposé une présentation simplifiée des trois aspects irréductibles, mais néanmoins interdépendants, de ce modèle [20]. La *performance*, mais aussi le *rôle* et l'*autonomie* de la perception sont supérieure dans l'autisme. C'est en fait une supériorité intrinsèque de certains modules perceptifs, associés à une plus grande autonomie de la perception vis-à-vis des aspects de haut niveau, qui expliquerait qu'elle joue un plus grand rôle dans l'ensemble de la cognition autistique. Ainsi, la supériorité dans la capacité de reproduire une figure géométrique avec des parties de celle-ci est d'autant plus forte que cette figure présente une importante cohérence perceptive, qui gène les non autistes pour segmenter mentalement la figure à reproduire [15]. Elle est également plus independante des niveau de traitement superieurs, ce qui permet aux autistes de traiter une « figure impossible » sans etre génés par son impossiblité [21]. C'est donc la plus grande capacité à traiter un niveau local sans être gêné par l'interférence du niveau global — donc l'autonomie de la perception qui explique la supériorité des autistes dans cette tâche.

Un débat simplificateur oppose les chercheurs entre la position: « le biais local se fait au détriment de la perception des aspects globaux », et la position que nous favorisons — « les autistes perçoivent normalement les deux niveaux de traitement, mais de façon quasi indépendante ». Les arguments en faveur de la seconde hypothèse l'emportent largement sur les premiers [22]. Il est ainsi apparu que ces performances autistiques supérieures, pour leur majorité, ne découlent pas d'une machinerie perceptive ayant une plus haute définition. Les autistes ne voient pas l'invisible, ils n'ont pas — une erreur scientifique [23], restée fameuse l'a démontré à son corps défendant —, « l'acuité visuelle de l'aigle ». En fait, la supériorité de leur performance perceptive viendrait plutôt de ce que celle-ci est, chez les non-autistes, freinée dans sa performance par son interaction avec d'autres systèmes. Cette conclusion vient de l'étude des performances autistiques dans la détection d'un élément masqué par son inclusion dans un élément plus grand ou plus général. Les autistes seraient en fait meilleurs que les non-autistes en perception parce que les non-autistes... y sont assez mauvais. Chez ces derniers la perception passe le relais à, ou est influencée par d'autres systèmes, qui en diminuent la véridicalité.

L'importance de ce débat tient en partie à ce que les relations entre les aspects locaux et globaux de la perception représentent une sorte de modèle réduit des relations entre la perception et autre chose qu'elle-même (perception et langage, perception et mémoire, perception et attention dirigée, perception et attentes cognitives) — et bien sûr, perception et intelligence. Si la supériorité de la perception n'est que le sous-produit ou la compensation d'un déficit, la supériorité de la perception autistique

n'attente pas à la position culminante de l'homo sapiens neurotypique. L'autisme reste alors une maladie, qui n'a que des désavantages. En somme, si l'homme noir court plus vite, c'est qu'il est moins intelligent. En revanche, si comme nous le montrons les autistes peuvent avoir une perception plus autonome, meilleure et plus précise parce qu'elle peut si besoin se découpler du langage, des attentes, et des différents biais qui déforment les données perceptives chez le non-autiste, le neurotypique va alors devoir partager son trône. Usain Bolt n'existera pas alors aux dépens d'Obama.

Vers une autre intelligence : redistribution fonctionnelle et réallocation corticale

Le rôle plus grand de la perception autistique dans leur intelligence se manifeste d'abord comportementalement, par la présence de l'écholalie dans l'entrée dans le langage autistique. L'essentiel de la compréhension du monde de premières années d'un enfant autiste, initialement non verbal, se fait par la perception visuelle et auditive du monde, incluant celle du langage. Toutefois, ce dernier est initialement traité de manière non langagière, comme un ensemble de configurations dont seules les régularités morphologiques de surface sont reproduites. Cela se traduit par une supériorité fréquente du décodage du code écrit sur la compréhension du langage oral dans les premières années de vie, rattrapée ensuite. La possibilité des enfants autistes de traiter précocement des problèmes de logique non-verbale suggère que ce trainement perceptif est intelligent : il ne se limite pas aux propriétés de surface, et détecte de similarités structurales, des abstractions perceptives.

La démonstration ultime du plus grand rôle de la perception dans l'intelligence vient toutefois de l'imagerie cérébrale. Selon une méta-analyse, le gyrus fusiforme, zone de l'expertise visuelle, va s'activer davantage, ou dans des lieux plus étendus que chez la personne typique, pour toute tâche impliquant une présentation visuelle, que ce soit des lettres, des objets ou même des visages [24]. C'est spécialement le cas pour le raisonnement mathématique, qui va activer des régions typiquement impliquées lors de la perception des visages, dans des conditions dans lesquelles les autistes réussissent à un niveau supérieur à celui de leur compétence intellectuelle mesurée par des outils verbaux [25]. L'activité dans le cortex visuel occipito-temporal typiquement dédié au traitement des visages va jusqu'à prédire l'habileté mathématique dans le groupe autiste seulement. Selon le même principe, lorsque des adultes autistes effectuent (et à un niveau supérieur à un groupe contrôle) des épreuves de logique non verbale, ils activent davantage des aires typiquement utilisées pour reconnaître et manipuler des formes visuelles [26]. L'activité de cette région prédit la réussite aux tâches les plus complexes. Enfin, les capacités de décodage supérieures, donc de pairage entre forme visuelle des lettres et sons, sont associées à une meilleure communication entre les zones temporales et pariétales [27]. Même des taches de détection visuelle très simples couplées à un acte moteur mettent en jeu une plus grande participation des aires visuelles dans le transfert interhémisphérique [28].

Une autre manifestation du rôle différent de la perception dans intelligence est la synesthésie, sorte de météorite mentale dans laquelle les unités de deux modalités sont liées de manière consciente, mais automatique, tel que la présentation d'éléments d'une modalité déclenche la perception d'un élément d'une autre modalité. Cette propriété, qui modifie singulièrement l'intelligence et la créativité des quelques non-autistes qui en sont atteints (comme O. Messiaen), est associée à une connectivité supérieure et atypique entre les aires cérébrales perceptives des modalités concernées. Elle est parente de l'oreille absolue. Les deux phénomènes sont retrouvés avec une prévalence considérablement plus grande chez les autistes. Oreille absolue, synesthésie, et décodage accéléré sans signification reposent tous trois sur le même mécanisme, la mise en correspondance fonctionnelle de deux structures perceptives isomorphes, ou *cartographie véridique* [29].

Retour aux mécanismes : le modèle gâchette-seuil-cible (trigger-threshold-target)

Quel lien peut-il y avoir entre les altérations génétiques multiples rapportées dans l'autisme, les réattributions corticales, et les surfonctionnements perceptifs ? Les altérations génétiques retrouvées dans l'autisme syndromique concernent la plasticité synaptique. L'hypothèse que nous favorisons est que celle-ci, au-delà d'un certain seuil (threshold) de mutation, déclenche (triggers) une réaction plastique analogue à celle observée dans la déficience sensorielle sous le nom de plasticité cross-modale. Dans cette dernière, elle ne concerne que la modalité intacte, mais dans l'autisme, elle ciblerait principalement (target) les deux modalités perceptives visuelles et auditives, rendant ainsi compte de la réattribution corticale en faveur de la perception et du surfonctionnement perceptif en général. Dans les quelques cas, au lieu de la perception, c'est le langage lui-même qui serait ciblé. On serait alors en présence du tableau de syndrome d'Asperger, dans lequel le langage fonctionne de manière précoce et étendue, et qui ne présente pas de surfonctionnement perceptif. Au moins une étude montre en effet que les deux sous-groupes principaux de l'autisme non syndromique, avec retard de langage (ou autisme prototypique) et sans retard de langage (syndrome d'Asperger) s'opposent sur la nature de leur sur extension corticale en présence d'information visuelle ou auditive [30]. Enfin, l'inégalité de la plasticité microstructurale aussi bien que macroscopique entre les sexes pourrait être impliquée dans le sex-ratio en faveur des garçons [31].

CONCLUSION

L'ensemble de ces résultats indiquent que les autistes présentent des modifications de leur attribution fonctionnelle dans les régions corticales impliquées dans l'expertise des formes visuelles. L'expertise visuelle contribue chez eux aux manifestations les plus élevées de l'intelligence, que ce soit le calcul, le raisonnement ou la lecture.

Les zones d'expertises sont étroitement dépendantes de l'exposition à des classes de matériel spécifique, que ces classes sont les éléments composants les intérêts particuliers (comme dans le cas de l'hyperlexie). On peut en conclure que chez une personne autiste, la possibilité d'être exposée à du matériel de ce type représente la porte d'entrée de l'expertise. Les « intérêts particuliers » sont la manifestation comportementale visible de l'acquisition de cette expertise et de sa mise en œuvre. Favoriser cette expertise conduit à des recommandations éducatives aux antipodes de l'intervention comportementale intensive appliquée dans la majorité des pays avancés, mais que le rapport du NICE anglais ne recommande pas. Elle nous conduit plutôt à « nourrir une autre intelligence », soit à mettre à disposition du matériel susceptible d'être traité par l'enfant pendant la période ou il ne parle pas, sans insistance particulière sur l'acquisition d'indice de socialisation [32].

RÉFÉRENCES

[1] Mottron L. L'autisme : une autre intelligence, Diagnostic, cognition et support des personnes autistes sans déficience intellectuelle. P.Mardaga editor, Bruxelles, Belgique 2004. 240 p.

[2] Jacquemont ML, Sanlaville D, Redon R, Raoul O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, et *al.* Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. J Med Genet. 2006;43(11):843-9.

[3] Dawson M, Soulieres I, Gernsbacher MA, Mottron L. The level and nature of autistic intelligence. Psychol Sci. 2007;18(8):657-62.

[4] Barbeau EB, Soulières I, Dawson M, Zeffiro TA, Mottron L. The level and nature of autistic intelligence III: Inspection time. J Abnorm Psychol. 2013;122(1):295-301.

[5] Courchesne V, Meilleur AA, Poulin-Lord MP, Dawson M, Soulières I. Autistic children at risk of being underestimated: school-based pilot study of a strength-informed assessment. Mol Autism. 2015;6:12.

[6] Mottron L, Belleville S. A study of perceptual analysis in a high-level autistic subject with exceptional graphic abilities. Brain Cogn. 1993;23(2):279-309.

[7] Mottron L, Belleville S. Perspective production in a savant autistic draughtsman. Psychol Med. 1995;25(3):639-48.

[8] Mottron L, Peretz I, Belleville S, Rouleau N. Absolute pitch in autism: A case study. Neurocase. 1999;5:485-501.

[9] Bonnel A, Mottron L, Peretz I, Trudel M, Gallun E, Bonnel A-M. Enhanced pitch sensitivity in individuals with autism: A signal detection analysis. Journal of Cogntive Neuroscience. 2003;15(2):226-35.

[10] Bonnel A, McAdams S, Smith B, Berthiaume C, Bertone A, Ciocca V, et *al.* Enhanced pure-tone pitch discrimination among persons with autism but not Asperger syndrome. Neuropsychologia. 2010;48(9):2465-75.

[11] Perreault A, Gurnsey R, Dawson M, Mottron L, Bertone A. Increased sensitivity to mirror symmetry in autism. PLoS One. 2011;6(4):e19519.

[12] Kéïta L, Guy J, Berthiaume C, Mottron L, Bertone A. An early origin for detailed perception in Autism Spectrum Disorder: biased sensitivity for high-spatial frequency information. Sci Rep. 2014;4:5475.

[13] Manning C, Tibber MS, Charman T, Dakin SC, Pellicano E. Enhanced integration of motion information in children with autism. J Neurosci. 2015;35(18):6979-86.

[14] Bertone A, Mottron L, Jelenic P, Faubert J. Enhanced and diminished visuo-spatial information processing in autism depends on stimulus complexity. Brain. 2005;128(Pt 10):2430-41.

[15] Caron MJ, Mottron L, Berthiaume C, Dawson M. Cognitive mechanisms, specificity and neural underpinnings of visuospatial peaks in autism. Brain. 2006;129(Pt 7):1789-802.

[16] Bouvet L, Simard-Meilleur AA, Paignon A, Mottron L, Donnadieu S. Auditory local bias and reduced global interference in autism. Cognition. 2014;131(3):367-72.

[17] Kaldy Z, Kraper C, Carter AS, Blaser E. Toddlers with Autism Spectrum Disorder are more successful at visual search than typically developing toddlers. Dev Sci. 2011;14(5):980-8.

[18] Gliga T, Bedford R, Charman T, Johnson MH, Team B. Enhanced Visual Search in Infancy Predicts Emerging Autism Symptoms. Curr Biol. 2015;25(13):1727-30.

[19] Mottron L, Dawson M, Soulieres I, Hubert B, Burack J. Enhanced perceptual functioning in autism: an update, and eight principles of autistic perception. J Autism Dev Disord. 2006; 36(1):27-43.

[20] Mottron L, Soulières I, Dawson M, al. Perception. In: Volkmar F, editor. Encyclopedia of Autism: Springer ; 2012.

[21] Mottron L, Belleville S, Menard E. Local bias in autistic subjects as evidenced by graphic tasks: perceptual hierarchization or working memory deficit? J Child Psychol Psychiatry. 1999; 40(5):743-55.

[22] Wang L, Mottron L, Peng D, Berthiaume C, Dawson M. Local bias and local-to-global interference without global deficit: a robust finding in autism under various conditions of attention, exposure time, and visual angle. Cogn Neuropsychol. 2007;24(5):550-74.

[23] Ashwin E, Ashwin C, Rhydderch D, Howells J, Baron-Cohen S. Eagle-eyed visual acuity: an experimental investigation of enhanced perception in autism. Biol Psychiatry. 2009;65(1):17-21.

[24] Samson F, Mottron L, Soulieres I, Zeffiro TA. Enhanced visual functioning in autism: An ALE meta-analysis. Hum Brain Mapp. 2011.

[25] Iuculano T, Rosenberg-Lee M, Supekar K, Lynch CJ, Khouzam A, Phillips J, et *al.* Brain Organization Underlying Superior Mathematical Abilities in Children with Autism. Biol Psychiatry. 2013.

[26] Soulieres I, Dawson M, Samson F, Barbeau EB, Sahyoun CP, Strangman GE, et *al.* Enhanced visual processing contributes to matrix reasoning in autism. Hum Brain Mapp. 2009 ; 30(12):4082-107.

[27] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hirosawa T, Munesue T, et *al.* A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. Sci Rep. 2013;3:1139.

[28] Barbeau EB, Lewis JD, Doyon J, Benali H, Zeffiro TA, Mottron L. A greater involvement of posterior brain areas in interhemispheric transfer in autism: fMRI, DWI and behavioral evidences. Neuroimage Clin. 2015;8:267-80.

[29] Mottron L, Bouvet L, Bonnel A, Samson F, Burack JA, Dawson M, et *al.* Veridical mapping in the development of exceptional autistic abilities. Neurosci Biobehav Rev. 2013;37(2):209-28.

[30] Samson F, Zeffiro TA, Doyon J, Benali H, Mottron L. Speech acquisition predicts regions of enhanced cortical response to auditory stimulation in autism spectrum individuals. J Psychiatr Res. 2015;68:285-92.

[31] Mottron L, Duret P, Mueller S, Moore RD, Forgeot d'Arc B, Jacquemont S, et *al.* Sex differences in brain plasticity: a new hypothesis for sex ratio bias in autism. Mol Autism. 2015; 6:33.

[32] Mottron L. Nourrir une autre intelligence : Une refondation de l'intervention précoce en autisme à partir de leurs forces. psychologiques Éditions Mardaga: Bruxelles, Belgique, mai 2016.

DISCUSSION

M. Alain PRIVAT

Les résultats que vous présentez sont-ils compatibles avec une absence de stabilisation sélective des synapses ?

C'est la possibilité la plus fréquemment évoquée, mais elle ne rend pas compte de multiples autres particularités, cellulaires, par exemple dans la structure des mini-colonnes, comme dans le nombre et la taille des noyaux et dans la substance blanche. Si tant est qu'on puisse généraliser à l'autisme non syndromique ce que nous apprennent les modèles animaux issus des autistes syndromiques, ceux-ci (comme dans l'X fragile) suggèrent plutôt une augmentation anormale du nombre de synapses liées à l'exposition à une information donnée, plutôt (ou en addition à) que l'absence de stabilisation sélective.

M. Bernard LECHEVALIER

Les aveugles de naissance ont vraisemblablement une atrophie par non utilisation de leur cortex occipital. Ils compensent leur handicap par sur-stimulation des aires tactiles et auditives, ce qui à ma connaissance n'entraîne pas de syndrome autistique. La différence avec les autistes ne tient-elle pas au fait que chez ceux-ci la sur-stimulation n'est pas « de remplacement » mais si l'on peut dire « primaire » . Qu'en pensez-vous ?

Je suis d'accord avec votre différentiation entre deux types de sursimulation, mais ceci n'exclut pas des parentés phénotypiques. Même si les aveugles ne sont évidemment pas tous autistes, il y a des similitudes troublantes entre les deux groupes (comme la sur-représentation de l'oreille absolue). Or l'oreille absolue, comme la synesthésie d'ailleurs, est associée à une sur connectivité locale que l'on trouve au niveau du groupe dans l'autisme.

M. Jean-François ALLILAIRE

À propos de la notation que « le cerveau de l'autiste n'en fait qu'à sa tête », en particulier en surinvestissement des aires perceptives ou des aires du langages, probablement par hyperactivité neuronale régionale, j'aimerais savoir quels sont les moyens imaginables pour faciliter l'acquisition par ce cerveau de compétences plus relationnelles sans s'opposer frontalement à cette « intelligence artistique » et au contraire la mettre au service d'acquisitions instrumentales plus classiques.

Mon opinion est que l'aspect relationnel se gagne dans l'éducation d'un enfant autiste en lui donnant ou en lui facilitant l'accès à du matériel qu'il traite ou sur-traite. Ceci positionne les parents et éducateurs comme des personnes généralement bienfaisantes pour l'enfant et consolide l'attachement de l'enfant autiste à ses parents, attachement qui est potentiellement mis en péril par l'autisme et l'incompréhension réciproque entre parent et enfant qu'il produit dans les premières années de vie. Les enfants autistes s'intéressent aux gens si les gens se conduisent avec eux d'une manière qui fait sens pour eux. Ils s'y intéressent à leur façon, mais ils s'y intéressent. Quant à l'apprentissage sur commande d'acquisitions instrumentales, ils paraissent l'apprendre de manière très différente des non autistes, par observation, avec peu d'essais et erreurs, ce qui suggère de faire à côté d'eux ce dont on souhaite qu'ils acquièrent la maitrise. C'est la notion de « tutelle latérale » que je tente de développer.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 435-445, séance du 8 mars 2016

COMMUNICATION

Vers un abord neuro-psychologique de l'autisme

Mots-clés : Troubles généralisés du développement de l'enfant. Neuropsychologie. Attention

Towards a neuropsychological approach to autism

Key-words: Child Development Disorders, Pervasive. Neuropsychology. Attention

Jean CAMBIER *

RÉSUMÉ

La neuropsychologie rapporte la vie de l'esprit au fonctionnement du cerveau. L'inventaire de la vie des autistes constate l'échec des comportements adaptés au monde. Une défaillance de la contribution hémisphérique droite qui compromet la vie sociale va de pair avec une vie de l'esprit détachée du réel au profit d'idées reçues inscrites dans la logique qui préside au fonctionnement hémisphérique gauche.

Au sein de chaque hémisphère, les régions homologues du cortex cérébral qui reçoivent et partagent les mêmes informations réagissent au message sur un mode propre à chacune. L'hémisphère gauche s'attache à l'information élémentaire qu'il traite sur un mode séquentiel ; le droit renouvelle à chaque instant une synthèse temporelle et spatiale des apports sensoriels. Attachement à l'objet, attention au monde, cette alternance est la clé de la sagesse.

Le désordre responsable de l'autisme intervient dans la période périnatale. Il compromet la maturation des dispositifs hémisphériques droits en une période où l'attention au monde doit prévaloir sur l'attention à l'objet.

Outre son intérêt dans l'orientation des recherches, l'abord neuropsychologique des troubles envahissants du développement a le mérite de démystifier le drame. Mieux comprendre la nature du désordre, c'est mieux apprendre à le contourner.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Jean Cambier
Article reçu le 29 janvier 2016 et accepté le 7 mars 2016

SUMMARY

Neuropsychology attributes mental activity to brain functioning. An inventory of the every-day life of the autist confirms a breakdown in behaviour adapted to the world around him. Deficiency in the contribution of the right hemisphere, compromizing social life, is accompanied by a mental life that is detached from reality, favorizing preconceived ideas that are inscribed in the logic governing the left hemispheric function.

Inside each hemisphere homologous areas of the cerebral cortex, receiving and sharing the same information, react to messages according to their own mode. The left hemisphere applies itself to elementary information, treated sequentially, while the right hemisphere continuously brings up to date temporal and spatial synthesis coming from the sensorale contribution. Attachment to an object or attentiveness to the world: this alternative mode is the key to understanding. The disorder responsible for autism occurs in the perinatal period. It compromizes the maturation of right hemisphere functions where interaction with the surrounding environment should take precedence over attention to objects. Besides its interest in the orientation of research, the neuropsychological approach of Pervasive Development Disorder has the merit of demystifying the drama associated with autism.

A better understanding of the nature of this disorder would be of great assistance in circumventing it.

INTRODUCTION

Depuis Paul Broca, les neurologues, attachés à la confrontation anatomoclinique, n'ont cessé de tirer parti des expériences de la nature pour rapprocher la vie de l'esprit du fonctionnement du cortex cérébral. Cette démarche définit la neuropsychologie. La sémiologie de l'autisme, apanage des pédiatres et des psychiatres, est rarement traitée sous l'angle de cette discipline. Cette sémiologie manifeste une défaillance de la contribution hémisphérique droite qui va de pair avec une exaltation de la contribution gauche. Il en résulte une rupture de l'alternance, clé de la sagesse. Cette constatation permet de comprendre la dynamique des troubles envahissants du développement et par là de mieux faire face à leurs conséquences.

Inventaire de la sémiologie autistique

Un extraterrestre parmi nous : *« Dans un monde aux contraintes temporo-spatiales trop élevées, il éprouve des difficultés à s'adapter au temps et à l'espace des hommes ».* [1]

Le nourrisson qui ne répond pas aux avances de sa mère, l'enfant qui tarde à marcher ou se refuse à parler, l'écolier écarté des jeux collectifs, l'adolescent qui développe sans limite des intérêts aberrants, l'adulte qui tout en faisant preuve de talents prodigieux reste perdu parmi les siens, ont en commun la même difficulté à vivre dans le monde tel qu'il est et le même attachement obstiné au moment et à l'objet.

« Il m'a fallu attendre 25 ans pour réussir à serrer la main et à regarder quelqu'un en face » [2]

Au cœur de l'autisme, le déficit de l'empathie ne se limite pas au partage des émotions, il va jusqu'à la méconnaissance de la présence physique de l'interlocuteur et contribue à l'isolement social. Il répond à une inactivation du sillon temporal supérieur droit et va de pair avec la non reconnaissance des visages et des voix, autres témoins d'une défaillance hémisphérique droite. En revanche, l'identification des personnes ou des visages à partir d'un repère significatif, ainsi que les attachements sélectifs font appel à un fonctionnement hémisphérique gauche préservé, voire excessif.

« Je parlais à mon corps comme à une personne étrangère » [3]

Dessiner un bonhomme est une acquisition tardive et toujours laborieuse pour l'enfant autiste. Tout autant qu'il ignore la réalité physique de l'autre, l'autiste est incapable d'habiter son propre corps. S'adressant à soi-même comme à une personne étrangère, il enveloppe, enserre ou agresse ce corps pour en éprouver les limites. Sa réaction aux contacts et aux sensations physiques est globale de sorte que ses réactions motrices ou vocales n'orientent pas vers une localisation de la douleur. Un tel déficit de la perception du corps comme un ensemble est l'indice d'une défaillance hémisphérique droite. En revanche, le traitement par morceau des parties du corps renvoie à l'autotopoagnosie et au fonctionnement préservé de l'autre hémisphère.

« Le regard que me renvoyait le miroir était bien en peine de me donner une réponse, lui qui me répétait : c'est qui, moi ? » [4]

Perdu dans son propre corps, incapable de voir en l'autre une image de soi même, l'autiste peine à franchir le test du miroir. Chez certains autistes de haut niveau, une définition « *utilitaire* » de l'autre témoigne d'un accès purement rationnel à une théorie de l'esprit « *désincarnée* » qui relève de ce même hémisphère : ***« Un ami, c'est quelqu'un qui porte ton*** **sac »**. Privé des racines somatiques et affectives de son autonomie personnelle, l'idée qu'il acquière de sa propre identité est le fruit d'un raisonnement au point d'incarner en fonction des circonstances des personnalités en tous points opposées : ***« Je ne m'appellerai plus Donna mais Lee... »***

« J'arrive à voir l'ensemble seulement morceau après morceau. C'est la même chose avec les gens. Je ne vois l'ensemble qu'après coup » [5]

Étranger parmi les siens, l'autiste n'est pas mieux pourvu à l'égard *de l'espace*. Intolérant aux moindres variations de son entourage familier, il manifeste une prédilection pour les lieux clos, voire resserrés. L'orientation, la représentation de l'espace, la mémoire spatiale qui relèvent de l'hémisphère droit sont défaillantes. Réduit à se diriger en mémorisant une série de repères, l'autiste traite l'espace pas à pas. Cette démarche relève de l'hémisphère gauche qui vit l'espace dans le domaine restreint de l'action.

« Si on vous dit que le cours s'arrête à 10h le fait que le prof parle encore à 10h02 crée une angoisse prodigieuse » [6]

Brouillé avec l'espace, l'autiste est mal à l'aise dans *le temps*. Son obsession de l'exactitude chronométrique va de pair avec un attachement obstiné à l'instant et avec une hostilité au changement dont la prise de conscience sous-tend la sensibilité à la durée. La chronométrie qui met en jeu la boucle audi-phonatoire appartient à l'hémisphère gauche, la sensibilité à la durée, cet espace entre nos souvenirs, à l'hémisphère droit.

« Quand il regarde, il parait ne pas entendre, quand il écoute, il parait ne pas voir » [7]

Dans un monde qui ne cesse d'alerter ses sens, l'autiste fixé sur une modalité et accaparé par une information ne supporte pas le dérangement et encore moins la surprise. Cette intolérance au changement est un aspect de la fixation sur l'objet propre à l'hémisphère gauche. Tôt ou tard, le patient découvre les vertus de l'autostimulation. Si le caprice de se confier à la machine à serrer ou de tournoyer sur soi-même est le fruit d'une décision qui relève de l'hémisphère gauche, les stimulations somesthésiques ou vestibulaires qui en résultent, au même titre que la musicothérapie ou l'écoute dichotique adressées à l'oreille gauche sont de nature à réveiller un hémisphère droit défaillant.

« Arrêtez le monde, je veux descendre. » [8]

La fixation obstinée sur l'objet a pour corollaire une malvoyance du mouvement. Le mouvement des êtres vivants, les mouvements de l'environnement, le mouvement non contrôlé des objets ont un effet de surprise. Une malvoyance de la physionomie participe à la méconnaissance des personnes. Elle explique pourquoi le regard de l'autiste se détourne des yeux sans cesse en mouvement pour s'attacher à un point fixe de la personne, le nez ou le menton.

« Quand un autiste entre dans une pièce, la première chose qu'il voit c'est une tache sur la table basse et dix-sept lames de parquet » [9]

La même adhérence à l'information la plus élémentaire rend compte de l'attachement irrésistible au jeu en cours, de la passion pour les puzzles ainsi que de la simultagnosie et de ses équivalents dans les autres domaines sensoriels. Cette résistance au désengagement de l'attention est à retenir à l'actif de l'hémisphère gauche.

« Il y avait un long temps entre le moment où j'avais l'intention d'un geste et celui où je parvenais à le réaliser » [10]

La maladresse de l'autiste avec son propre corps renvoie à la somatognosie, la maladresse dans les interactions sociales à l'absence d'empathie. Ces désordres relèvent de la dysfonction hémisphérique droite. En revanche, les persévérations, les stéréotypies, l'inadaptation des attitudes, relèvent d'une hyperactivité hémisphéri-

que gauche. Il en est de même pour l'adhérence obstinée à l'action en cours, principal obstacle à l'acquisition d'une compétence nouvelle. Enfin, les anomalies de la marche posent la question de l'activation alternée des hémicorps.

« Je comprenais ce qui se disait mais j'étais incapable de répondre » [11]

L'absence des expressions automatiques, bonjour, au revoir, des gestes associés à la communication, de toute intonation de la parole et de mimique expressive, au même titre que le retard puis la réduction de l'expression orale sont expliqués par l'absence d'un interlocuteur. Ils témoignent du déficit hémisphérique droit. En revanche, l'écholalie et les stéréotypies manifestent l'obstination propre au fonctionnement de l'hémisphère gauche. Ces anomalies majeures de la communication ne s'opposent pas à l'acquisition d'un langage intérieur dont la sémantique rigoureuse, le caractère logique, abstrait et impérieusement déductif portent la marque de ce même hémisphère.

Il m'est beaucoup plus facile d'écrire un texte, de le taper à l'ordinateur que de le dire » [12]

Le langage écrit est une façon de s'adresser en silence à soi-même. Une fois surmontée la maladresse, il n'est pas rare que l'autiste exprime sa pensée par écrit avant de le faire par oral. La lecture dont on a constaté souvent qu'elle a précédé l'écriture se caractérise par une boulimie à l'affut des livres, des tableaux ou des chiffres, assortie d'une adhésion absolue au contenu littéral du texte et allant de pair avec une mémoire « photographique » de la page. Il est inutile de rappeler que le langage écrit appartient en propre à l'hémisphère gauche.

« Je n'avais en tête que l'Egypte, son histoire, la liste des pharaons des trente dynasties que je connaissais par cœur » [13]

Nourrie par leurs lectures et par leurs rencontres, affiches, immatriculation des voitures, la capacité d'enregistrement des autistes peut être prodigieuse lorsqu'elle s'applique à des domaines spécifiques tels que des pages de dictionnaire ou des tableaux de chiffres. Elle est capable d'un rappel, à la façon d'un instantané photographique, d'un événement à partir d'un indice. En revanche, la mémoire des visages et des voix, la mémoire des lieux et des trajets, la mémoire de source d'une acquisition sont défaillantes au même titre que la mémoire épisodique au sens proustien du *« vécu à nouveau »*. Une activité sans limite de l'hémisphère gauche qui a enregistré *ne varietur* et scrupuleusement codifié des images s'oppose à la défaillance de l'autre hémisphère qui n'a pas pris en charge l'enregistrement du contexte.

« L'intelligence cristallisée de la médiation verbale » [14]

La propension à mettre en œuvre des règles opératoires facilite pour certains autistes le maniement des algorithmes au point d'en faire de prodigieux calculateurs, il n'en est pas moins vrai que, soumise à la rigoureuse discipline des acquisitions conceptuelles, la pensée des autistes est rigide, monolithique, bloquée sur un thème,

insensible à la moindre argumentation. Face à ces dispositions relevant du fonctionnement hémisphérique gauche, la défaillance de l'autre hémisphère rend le cours des idées indépendant du contexte spatio-temporel et contribue au déroulement chaotique des échanges.

« Ils ne savent pas comment les images défilent vite dans ma tête » [15]

L'autiste de moins de dix ans qui récite sans erreur dix pages du dictionnaire ne les a pas apprises « *par cœur* ». Il lui suffit de lire l'image mentale qu'il en a gardée. Vingt ans et plus après le premier test, un patient de Luria était capable de restituer dans l'ordre un tableau de 50 chiffres. La focalisation obstinée de l'attention fait que l'image est gardée en mémoire comme une entité autonome et c'est à partir de cette figuration des objets et des êtres que des associations nourrissent la pensée en images.

« A, c'est blanc et long ; I est pointu, plus effilé que E » [16]

Les *synesthésies* des autistes ont des caractères spécifiques : la couleur est déterminée par la forme de la première lettre, le mot entier est perçu dans cette couleur, les mots évoqués dans le langage intérieur ont le même effet sous réserve qu'ils aient donné lieu à une expression subvocale. Il en est de même pour la lecture. Ces synesthésies « *Rimbaldiennes* » sont intimement associées au fonctionnement du langage et relèvent d'une activité hémisphérique gauche. L'imagerie l'a confirmé. Elles sont différentes des glissements sémantiques *« Baudelairiens »* fondés sur des parentés sensorielles ou des métaphores. Ces particularités du langage poétique qui relèvent de l'hémisphère droit sont rigoureusement absentes chez les autistes même quand ils répondent aux critères d'un syndrome d'Asperger.

Le moment est venu de rendre hommage aux autistes de haut niveau qui ont mis à profit leur excellente mémoire biographique pour faire connaître le laborieux parcours qui a préludé à leur sortie de l'enfermement. En dépit de leur réussite sociale, les auteurs de ces autobiographies ne cachent pas la distance persistante dans la relation avec l'autre, les difficultés avec l'espace et le temps, la mésentente avec leur propre corps qui ont constitué, au long de leur vie, un permanent handicap.

Réconcilier les hémisphères

Les aphasies de Broca et de Wernicke, l'apraxie de Liepman, l'alexie de Déjerine avaient imposé le concept d'une dominance de l'hémisphère gauche. Babinski avec l'anosognosie et l'asomatognosie, Jean Lhermitte avec la négligence spatiale, attribuèrent une sémiologie spécifique à des lésions de l'autre moitié du cerveau. L'idée d'une spécialisation hémisphérique se substitua à la notion de dominance. L'expérience des callosotomies ouvrit l'étude des disconnections inter et intra hémisphériques. Les stimulations per opératoires confirmèrent les localisations en tant que nœuds stratégiques dans des réseaux synaptiques largement distribués. Au tournant du siècle, le moment était venu de réconcilier les hémisphères.

L'hémisphère droit et le gauche contribuent conjointement aux fonctions supérieures et ils le font chacun à sa manière. Si la connaissance des physionomies et des voix qui

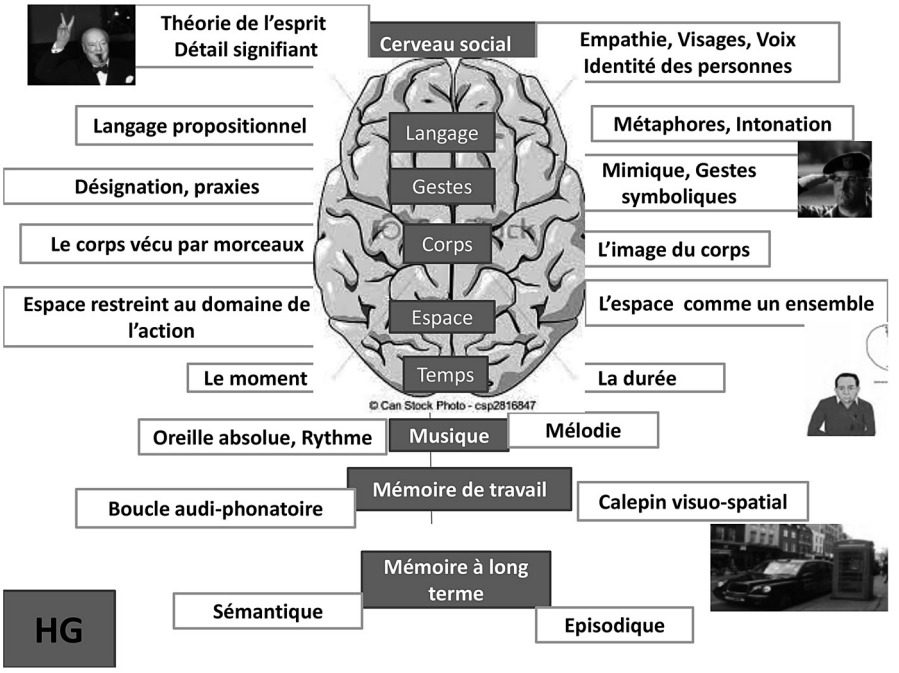


Fig. 1

sous tend l'empathie appartient à l'hémisphère droit, les régions homologues de l'autre identifient une personne à partir d'un détail et mettent le langage à la disposition d'une théorie de l'esprit. Si la suprématie de l'hémisphère gauche en matière de langage n'est pas contestée, les régions droites homologues des aires de Broca et de Wernicke gèrent les expressions automatiques, les intonations et l'usage des métaphores. Il en est de même pour la maîtrise des gestes, la gestion de l'espace et du temps. De façon analogue, la mémoire de travail et la mémoire à long terme développent des aspects antinomiques et néanmoins complémentaires dans chacun des hémisphères.

Les deux hémisphères reçoivent et partagent le même message. Chacun le traite sur un mode qui lui est propre. L'hémisphère gauche, centré sur l'objet, développe une attention focale et procède sur un mode séquentiel, à la façon d'un ordinateur digital. Le droit, ouvert sur le monde, renouvelle sans cesse une synthèse temporelle et spatiale, à la façon d'un Kaléidoscope.

L'hémisphère droit veille au grain, l'hémisphère gauche pique le grain [17]

Si on connait mal la spécialisation des hémisphères chez les reptiles, il est démontré que, chez les oiseaux**,** l'hémisphère droit qui régit les relations d'espèce et les comportements collectifs gouverne le repérage des proies et l'alerte aux prédateurs ;

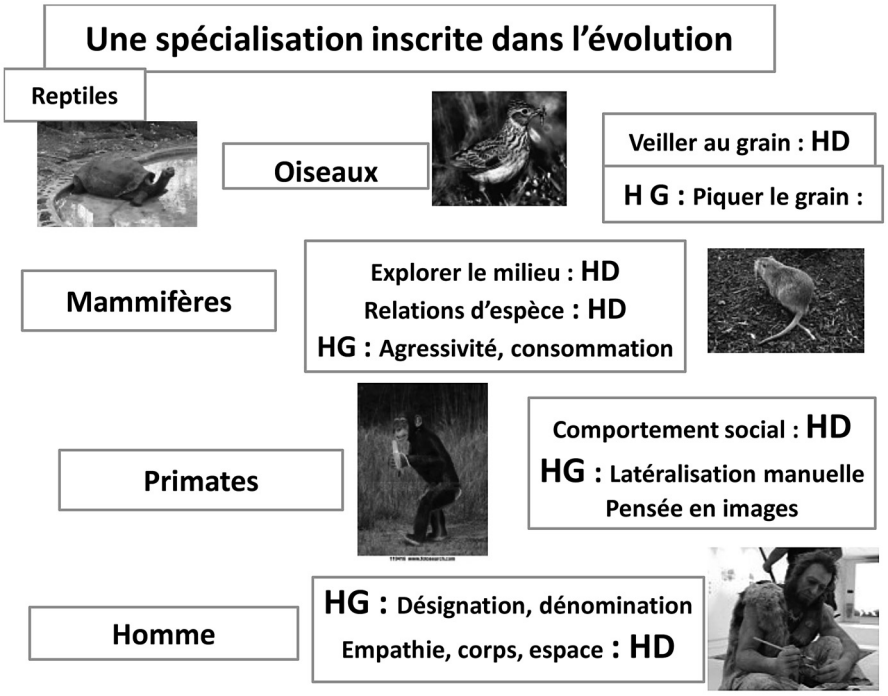


Fig. 2

l'hémisphère gauche gère les comportements individuels, consommation, dominance au sein du groupe. Chez les mammifères, l'hémisphère droit explore le milieu, gère les relations d'espèce ; l'hémisphère gauche contrôle les activités autonomes et l'agressivité. Chez les primates, les activités de groupe et le comportement social relèvent de l'hémisphère droit ; sous contrôle hémisphérique gauche, la latéralisation manuelle, préludant à la désignation, ouvre la voie à l'individualisation de l'objet, à son emploi comme outil et à sa catégorisation dans une pensée en images. Chez l'homme, l'hémisphère gauche, soumet l'ici et le maintenant aux impératifs de la logique et raisonne en fonction du monde tel qu'il devrait être ; l'hémisphère droit vit le corps, l'espace et les êtres à la mesure du temps, réagissant au monde tel qu'il ne cesse de changer. [18]

L'esprit d'analyse, auditivo-verbal, fondé sur la logique et l'exploitation du détail s'oppose à l'esprit de synthèse sensible aux analogies et à la signification des rencontres et des ensembles. L'alternance entre l'attention concentrée et l'attention ouverte est la clé de la sagesse. [19]

Qu'il s'agisse d'empathie, de communication, de contrôle des gestes, de connaissance du corps et de l'espace, de gestion du temps ou de la mémoire, l'hémisphère

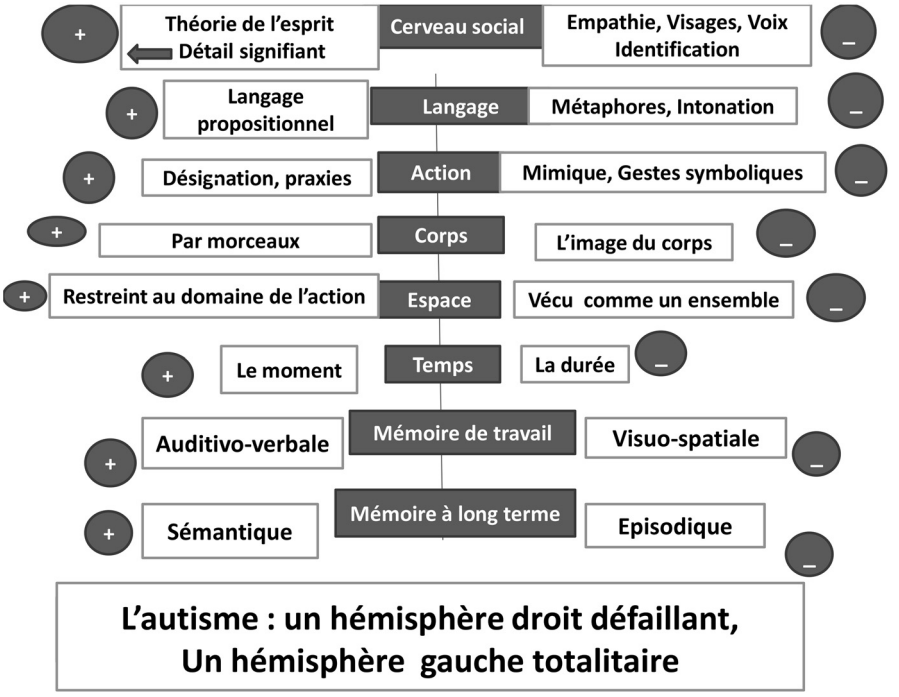


Fig. 3

gauche de l'autiste impose son fonctionnement sur un mode totalitaire. L'alternance n'intervient pas pour tempérer le comportement. L'enfant se trouve enfermé dans un personnage qu'il peine à définir. L'autiste de haut niveau qui a réussi à s'évader connait de fréquents rappels à l'ordre.

Un échec du dialogue

Les fibres de la partie postérieure du corps calleux sont excitatrices, assurant le partage des informations entre les régions homologues des hémisphères, en revanche, la partie antérieure de la commissure inter hémisphérique compte une majorité de fibres exerçant une action inhibitrice par l'intermédiaire d'un interneurone. Ces fibres contribuent au jeu de l'alternance. Leurs altérations participent au développement du trouble autistique mais l'expérience des agénésies du corps calleux et celle des callosotomies ne permettent pas de rapporter ce désordre à une simple pathologie commissurale. Une atrophie du cervelet, est présente dans une famille de souris dont le comportement rappelle l'autisme. De telles constatations sont à considérer avec prudence. Les remaniements mis en évidence par l'imagerie chez les autistes relèvent le plus souvent de la non-activation ou d'une sur- activation des réseaux synaptiques.

L'autisme se construit dans la période périnatale. Durant ses premiers mois, l'enfant vit dans le prolongement de sa mère. Durant cette période où il est totalement dépendant, il importe que la sensibilité au monde précède l'attention à l'objet. On a montré que l'ocytocine et la vasopressine interviennent pour gérer l'activation relative des hémisphères à ce stade [20, 21]. Si l'hémisphère droit, n'est pas prioritairement activé dans la période où il achève ses dispositifs synaptiques, il se trouvera dans une situation d'infériorité sans remède. À l'opposé, l'hémisphère gauche, en permanence sollicité, libéré de l'action modératrice exercée par l'autre hémisphère développera ses structures et imposera sa domination.

Mieux comprendre pour bien traiter

« *Mon père se contentait de s'asseoir en ma présence. Patient, il me laissait le temps de lui montrer ce que je ressentais par le biais des objets, la seule façon qui m'était accessible.* » [22]

L'abord neuropsychologique des troubles envahissants du développement confirme l'unité des désordres qui constituent le spectre autistique et écarte tout déterminisme psychogène. En fournissant une interprétation cohérente du désordre, il encourage une attitude éducative compréhensive fondée sur la tolérance et l'exploitation des ouvertures. Mieux comprendre pour découvrir comment apprivoiser : un peu d'intelligence, de la patience et beaucoup d'amour.

RÉFÉRENCES

[1] Gepner B. Constellation autistique, mouvement, temps et pensée. Devenir. 2006;4(18):333-379.
[2] Schovanec J. Je suis à l'est ! Paris: Plon ; 2012. p. 55.
[3] Williams D. Si on me touche, je n'existe plus. Paris: Robert Laffont ; 1992. p. 19.
[4] Williams D. *Op. cit.,* p. 140.
[5] Williams D. *Op. cit.,* p. 104.
[6] Schovanec J. *Op. cit.,* p. 40.
[7] Grandin T. Ma vie d'autiste. Paris: Odile Jacob ; 2006. p. 17.
[8] Williams D. *Op. cit.,* p. 70.
[9] Grandin T. Dans le cerveau des autistes. Paris: Odile Jacob ; 2013. p. 140.
[10] Williams D. *Op. cit.,* p. 105.
[11] Grandin T. Ma vie d'autiste. Paris: Odile Jacob ; 2006. p. 39.
[12] Schovanec J. *Op. cit.,* p. 22.
[13] Schovanec J. *Op. cit.,* p. 33.
[14] Grandin T. Ma vie d'autiste. Paris: Odile Jacob ; 2006. p. 18.
[15] Horiot H. L'empereur c'est moi. Paris : L'iconoclaste ; 2013. p. 101.
[16] Grandin T. Penser en images. Paris: Odile Jacob ; 1997.

[17] Rogers LJ. The two hemispheres of the avian brain: their differing roles in perceptual processing and the expression of behavior. J Ornithology. 2012;153 (suppl.1):561-74.

[18] Rogers LJ, Andrew RJ. Comparative vertebral lateralization. Cambridge University Press, 2002.

[19] Mac Gilchrist I. The master and his emissary. London: Yale University Press ; 2009.

[20] Aoki Y, Yahata N et *al.* Oxytocin improves behavioral deficits in autism. Brain. 2014;137:3073-86.

[21] Stallen M, de Dreu C et *al.* Oxytocin stimulates In-Group Conformity. Psychological Science. 2012;23(11):288-1292.

[22] Williams D. *Op. cit.,* p. 115.

COMMUNIQUÉ

Préconisations suite à la journée dédiée à l'autisme du mardi 8 mars 2016

La réunion du 8 mars 2016 a été dédiée à : « L'autisme, aux confins de la psychiatrie du développement et de la neurologie : évolution des modèles et des pratiques ».

Au cours de cette réunion qui s'est tenue sur toute une journée, les experts ont fait apparaître la complexité, l'évolution et l'importance sociale de ce thème.

En conclusion, il est apparu que pour mieux faire face à ce « désordre cognitif et social » certaines préconisations devaient être formulées :

1) La précocité du repérage de la constellation sémiologique de l'autisme (capacités de communication sociale, développement cognitif, langagier) et de mise en œuvre d'un parcours thérapeutique adapté conditionne le pronostic du trouble : l'utilisation des outils de dépistage et des critères de diagnostic doit être recommandée avec éventuelle mention des résultats- sur le carnet de santé et une orientation vers une consultation spécialisée.
2) Le Ministère de la Santé et les ARS doivent élaborer une structuration lisible des différents niveaux d'intervention auprès des sujets porteurs d'autisme : repérage et prévention secondaire ou niveau 1 (médecins de soins de première ligne : médecins généralistes, pédiatres, médecins de PMI...) ; centres spécialisés ou niveau 2 (pédopsychiatres et psychiatres, pédiatres...) ; centres hospitalo-universitaires ou niveau 3 pour les situations diagnostiques ou thérapeutiques particulières et les nécessaires missions de recherche.
3) En 2015, le niveau d'excellence de la recherche préclinique visant à une compréhension des anomalies neurodéveloppementales sous tendant ces pathologies a été reconnu par les instances nationales. D'autres aspects de la recherche doivent être soutenus: cohortes, évaluation des stratégies de soins, développement de nouvelles thérapeutiques y compris médicamenteuses. La mise en réseau des services Hospitalo-universitaires spécialisés doit être soutenue.

4) Le partenariat entre familles et professionnels (médecins, ré-éducateurs, infirmiers, etc.) garant du choix optimal des stratégies mises en œuvre pour chaque enfant ou adulte et de la continuité des soins doit être développé sous l'égide des ARS.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 449-451, séance du 29 mars 2016

Séance dédiée :

« L'élimination du paludisme dans le monde est-elle possible ? Médecins et chercheurs dans cette lutte »

INTRODUCTION

Marc GENTILINI *

L'histoire récente du paludisme est marquée par l'apport de pharmaciens et de médecins militaires !

En effet, au cours du XIXe siècle, en 1820, deux pharmaciens français **Pierre-Joseph Pelletier** et **Joseph-Bienaimé Caventou** [1] isolent, pour la première fois, de l'écorce du quinquina rouge, la quinine, alcaloïde qui fut le seul traitement efficace jusqu'à l'arrivée des antipaludiques de synthèse, singulièrement des amino-4-quinoléines en 1940.

Plus tard, deux médecins militaires, l'un français et austère, **Alphonse Laveran [2],** en Algérie, identifie en 1878 l'agent pathogène du paludisme à Bône (Annaba) puis à Constantine en 1880, le *Plasmodium* comme agent causal de l'affection ; l'autre, le britannique **Ronald Ross [3],** de l'armée des Indes, démontre le rôle d'un moustique, l'anophèle femelle, dans la transmission de la maladie qui devient une affection vectorielle, écartant définitivement les « miasmes » et le « mauvais air » (malaria).

La situation dramatique que nous avons longtemps connue, en dépit des tentatives répétées « d'éradication » par l'Organisation Mondiale de la Santé, combinant la distribution à titre préventif d'amino-4-quinoléines, aux campagnes de pulvérisations d'insecticides (DDT), était grevée d'une mortalité estimée à 1 million de décès annuels.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

[1] Chacun connait la stèle (régulièrement taguée) en haut du boulevard Saint-Michel à Paris qui leur rend hommage et la pharmacie Pelletier, toujours active, au 48 de la rue Jacob (Paris).

[2] Premier prix Nobel français de médecine en 1907. Sa découverte est publiée dans le Bulletin de l'Académie de Médecine en novembre 1880.

[3] Prix Nobel de médecine en 1902.

De nos jours, l'amélioration est incontestable : on compterait moins de 500 000 morts par an, essentiellement en Afrique sub-saharienne et relevant de l'espèce tueuse qu'est *Plasmodium falciparum*.

L'introduction de moustiquaires imprégnées d'insecticide et une distribution large, contrôlée et renouvelée de celles-ci, est, en grande partie, à l'origine de la réduction de la mortalité, en zone rurale surtout, mais aussi en ville où la malaria s'urbanise avec la population sans pour autant déserter les campagnes.

L'accessibilité aux moustiquaires des populations conquises à cette protection marque un progrès incontestable dans la lutte contre la transmission et les vols répétés de cet outil de protection, au grand dam des bailleurs de fonds internationaux, est au demeurant un bon indicateur de leur efficacité.

L'accessibilité aux antipaludiques, curatifs ou préventifs, est en revanche troublée par le trafic mortifère des *faux médicaments*, en pleine croissance et rentabilité pour les trafiquants ne redoutant aucune des mesures de rétorsion qui restent non dissuasives. Les *marchés africains*, la *rue* et jusqu'à certaines officines débordent d'antipaludiques inefficaces par leur sous-dosage, dangereux par leur surdosage, par une date de péremption largement dépassée ou une exposition solaire prolongée les rendant impropres à toute consommation. À cela s'ajoute l'introduction dans le circuit thérapeutique de produits issus de la *Médecine traditionnelle*, aggravant la létalité.

La mortalité due au recours à ces médicaments falsifiés s'additionne à celle due à l'agent pathogène lui-même et à une prescription insuffisante ou tardive.

*
* *

Le paludisme est une *maladie à trois temps* :

— un temps anophélien,
— un temps sanguin,
— un temps viscéral (hépatique et splénique)

Ce rythme à trois temps complique la thérapeutique et la prévention et toutes tentatives de vaccination. Cependant, là encore, des progrès ont été réalisés et les essais sur le terrain se multiplient, avec des résultats porteurs d'espoir mais difficiles à évaluer pour l'instant. Une vaccination : pour qui, par quoi, pour combien de temps et à quel coût ? Questions sans réponse précise, en dépit d'annonces itératives et prématurément triomphalistes.

*
* *

L'élimination du paludisme dans le monde est-elle possible ? C'est la question posée au décours de ce débat mobilisant des paludologues travaillant en Afrique, en Asie et en Europe.

Le premier intervenant prévu**, Ogobara Doumbo**, qui, de l'université de Bamako, a acquis une audience internationale par ses travaux sur le paludisme saisonnier, intermittent, aurait dû nous faire partager ses résultats chez les enfants de moins de cinq ans, tranche d'âge la plus vulnérable au paludisme, lourdement mortel dans le Sahel. Malheureusement, un accident de la voie publique sur une des routes du Mali a décimé une de ses jeunes équipes travaillant sur le terrain, quelques heures avant son envol vers nous, entraînant morts et blessés et nous privant de la présence de son chef retenu auprès des familles endeuillées. Nous lui présentons les condoléances de l'Académie et l'assurons de notre sollicitude et de notre solidarité.

Martin Danis exposera les conclusions de notre confrère, membre correspondant étranger de notre Compagnie.

Nous entendrons ensuite François **Nosten** qui, après sa formation de 3ème cycle à la faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, est parti exercer ses compétences acquises depuis de longues années, en Asie (en Thaïlande et à la frontière Birmane), nous entretenir de l'élimination de la maladie dans le sud-est de ce continent et de la stratégie médicamenteuse à adopter. Il évaluera les résultats de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine dont l'origine, on le sait, est cette armoise chinoise, mise en évidence par Madame **Youyou TU** qui vient de recevoir le prix Nobel de médecine 2015.

Françoise Benoît-Vical exposera les craintes que font peser sur la maîtrise du paludisme les chimiorésistances de *P. falciparum* y compris aux artémisinines qui avaient pris le relais de la chloroquine, de la méfloquine, de la quinine, et qui déjà apparaît.

Nous savons le coût élevé, dans la lutte contre le paludisme, qui longtemps n'a pas bénéficié des moyens accordés, non sans combat, à d'autres infections. **Sophie Allauzen** fera part de l'implication de la fondation **Bill et Melinda Gates** dans l'élimination du paludisme.

Il reviendra enfin, à **Pierre Buffet** et à **Martin Danis**, organisateur de cette séance dédiée, de répondre à la question : l'élimination du paludisme est-elle un objectif envisageable ? Comment coordonner les actions et anticiper les obstacles ?

*
* *

Au total, on peut espérer que le paludisme, affection vectorielle, maladie parasitaire mortelle, dont 90 % des décès sont africains, bénéficiera dans les décennies à venir, des apports d'une lutte accrue contre le moustique-vecteur, de l'émergence indispensable de nouveaux antipaludiques et d'une vaccination bien tolérée, peu onéreuse et conférant une immunité durable, au moins pour les enfants et les adultes *neufs*. « Promesse de l'aube ? ».

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 453-466, séance du 29 mars 2016

COMMUNICATION

Paludisme : espoir d'un contrôle efficace en Afrique, vers l'élimination du paludisme

Mots-clés : Paludisme. Paludisme à *Plasmodium falciparum*. Paludisme à *Plasmodium vivax*. Vaccins contre le paludisme

Key-words: Malaria. Malaria, Falciparum. Malaria, Vivax. Malaria Vaccines

Ogobara DOUMBO *, Dr Ibrahima Socé FALL **, Doumbo S. NIARÉ *

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.
Dr I.S. Fall est membre du personnel de l'OMS. Les opinions exprimées dans cet article ne sont pas des positions engageant l'OMS.

RÉSUMÉ

Le paludisme à Plasmodium falciparum *reste encore en 2015 l'une des causes majeures de fièvre et de mortalité dans la population des enfants et des femmes enceintes en Afrique. Le taux de prévalence et la morbidité de* P. vivax, P. ovale *(*curisi *et* wallikeri*) et* P. malariae*, y restent sous-évalués.*

Il faut noter cependant que d'importants progrès ont été enregistrés en Afrique au Sud du Sahara ces dernières années. En effet, selon le rapport mondial de l'OMS sur le paludisme, entre 2000 et 2015 l'incidence du paludisme dans la région Africaine de l'OMS a baissé de 42 % et pendant la même période l'incidence des décès pour paludisme a baissé de 66 %. Cet impact est le résultat des progrès significatifs réalisés dans la mise à échelle des stratégies et interventions de lutte à savoir les tests de diagnostic rapide/combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (TDR/CTA), les moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MIILDAs), les aspersions intra-domiciliaires d'insecticides rémanents (AID), le traitement intermittent préventif des femmes enceintes (IPTp-SP), la chimio-prévention saisonnière par un antipaludique combiné (SMC/AQ-SP). Dans les pays

* Département d'épidémiologie des affections parasitaires, Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme (Malaria Research and Training Center), Faculté de Médecine et d'Odontologie, Université des Sciences, Techniques et Technologies, BP 1805, Bamako, Mali.
* Organisation Mondiale de la Santé, BP 99, Bamako Mali

Tirés à part : Professeur Ogobara Doumbo
Article reçu le 6 août 2016

sahéliens avec une transmission saisonnière marquée, une réduction de la morbidité palustre de 80 % et des décès de 58 % en une saison de transmission a été obtenue avec l'intégration de la SMC. Des espoirs d'élimination du paludisme sont nés au Swaziland, en Afrique du Sud, en Namibie, à Zanzibar (République Unie de Tanzanie), dans l'île de Bioko (Guinée Équatoriale), Sao Tome et Principe, au Cap Vert, et peut être au Sénégal. Cependant seuls les pays du Maghreb sont en phase d'élimination du paludisme autochtone. Malgré ces progrès il reste encore environ 500 000 décès par an dus au paludisme et 10-15 % de séquelles invalidantes et de retard de scolarisation en Afrique. La mise à échelle des stratégies thérapeutiques et antivectorielles avec une couverture d'au moins 80 % restent un des défis majeurs dans les pays africains. Sur 12 millions d'enfants de moins de 5 ans, qui auraient pu bénéficier du SMC/AQ-SP en 2014, seuls 35 % ont été couverts et ce malgré la disponibilité financière des partenaires. Cette situation de pénurie mondiale en intrants (CTAs, AQ-SP) est à craindre en 2015. Les objectifs d'Abuja et du Millénaire pour le Développement (OMD) ne sont pas atteints dans la majorité des pays africains. La situation est donc grave et inquiétante pour les prochaines années. Le développement de vaccins antipaludiques reste un espoir déçu. Le RTS, S, a donné des résultats modestes. La mise en évidence des foyers de résistance aux dérivés de l'artémisinine en Asie du sud-est et sa possible diffusion en Afrique est une épée de Damoclès sur les populations africaines. Le développement de la résistance des anophèles du complexe Anopheles gambiae *aux pyréthrinoides vient compliquer la situation.*

Une approche innovante et un engagement fort et continu des partenaires et des gouvernements africains doivent être le fer de lance de ce combat. Car la situation du paludisme pourrait s'aggraver avec le changement climatique et les troubles socio-politiques. Une lueur d'espoir est en train de naitre avec le développement de candidats vaccins à sporozoïtes entiers, des phases Ib en Afrique de candidats vaccins bloquant la transmission et la nouvelle stratégie SMC-Plus (AQ-SP+azithromycine).

Conclusion : Des leçons de l'échec de la campagne d'éradication mondiale du paludisme des années 1950 devraient être tirées pour repenser la stratégie d'élimination du paludisme en Afrique d'ici 2030.

SUMMARY

Malaria is still a leading cause of fever and death among children and pregnant women in Africa in 2015.

The prevalence and morbidity of P. vivax, P. ovale (curisi *et* wallikeri) *and* P. malariae *remain underestimated. However important progress has been made. According to the WHO World Malaria report between 2000 and 2015 the malaria incidence has decreased by 42 % while the incidence of malaria deaths has decreased by 66 %. This is the result of the important progress made in scaling up the main interventions such the rapid diagnosis test, Artemisinin-based combination therapies, long lasting insecticide treated nets, indoor residual house spraying, intermittent preventive treatment during pregnancy (IPTp-SP), Seasonal Malaria Chemoprophylaxis with combined antimalarial (SMC/AQ-SP). In the Sahel region with a highly seasonal transmission, the use of SMC resulted in a reduction of malaria morbidity for 80 % and a reduce mortality for 58 %. Malaria elimination efforts are going on in many countries in Swaziland, South Africa, Namibia, Zanzibar (United Republic of Tanzania), Bioko Island (Equatorial Guinea), Sao Tome and Principe, Cape Verde, and maybe Senegal. For the time being only countries in Northern Africa and few in East Africa (Mauritius) have reached the elimination of local transmission. Despite the*

progress made near 500,000 malaria deaths occur annually in the African Region with 10-15 % leading to disabling sequels and low school performance in children. Reaching the target of 80 % for preventive and treatment interventions remain a challenge in many countries in Africa. It's important to keep in mind that the Abuja targets and MGDs were not reached by most African countries. In addition, among 12 million children eligible for SMC only 35 % were covered despite the availability of resources in 2014. A huge global stock out of ACT, AQ-SP is possible. The development of an effective vaccine has been disappointing with a limited effectiveness of the RTS,S. The emerging resistance to Artemisinin derivate in South-East Asia and its possible expansion to Africa is of big concern. Anopheles gambiae *resistance to pyrethroid make to situation even more complex. The situation can worsen because of factor such as climate change and socio-political crisis.*

Therefore the malaria situation in Africa is still of big concern despite the progress highlighted. Innovative a robust approach is needed with strong government commitment and partners support to lead battle. A new hope is emerging with the development of candidate vaccine from whole sporozoïte, the other candidates vaccines blocking the transmission in phase Ib and the new SMC Plus strategy (AQ-SP+Azithromycine)

Conclusion: lessons learnt from the malaria eradication era in the 50s must be factored in while developing the malaria elimination strategy for Africa by 2030

CONTEXTE ET PROBLÉMATIQUE

Le contrôle du paludisme est une philosophie de lutte qui a pour objectif de réduire la morbidité et la mortalité du paludisme afin qu'il ne soit plus un problème majeur de santé publique alors que l'élimination vise l'arrêt de toute transmission locale de la maladie par un vecteur dans un pays donné. Il est important en parlant de contrôle et d'élimination du paludisme en Afrique de se référer à l'histoire de la lutte contre le paludisme, aux progrès récents accomplis, aux défis inhérents mais aussi en tenant compte des leçons apprises pour l'élimination et l'éradication des maladies transmissibles [1].

La lutte contre le paludisme et sa possible éradication ont été des priorités de la communauté internationale dans les années 50 et 60 [2, 3]. Si cette initiative a été un succès dans certains contextes épidémiologiques spécifiques, l'Afrique subsaharienne n'en a pas été le grand bénéficiaire. La fin de l'initiative d'éradication du paludisme a été catastrophique pour l'Afrique qui était et reste encore l'épicentre de cette endémie. En effet avec la raréfaction des ressources consécutive à l'arrêt du plan mondial d'éradication du paludisme (beaucoup de donateurs ayant retiré leur contribution financière), la maladie a été complétement négligée durant des décennies avec comme conséquences la résurgence du paludisme dans les zones où elle avait été réduite, avec des poussées épidémiques entrainant une mortalité élevée [4-5], l'apparition de la résistance aux médicaments classiques sans action de contrôle, l'absence de développement de nouveaux moyens techniques et de médicaments, l'absence d'engagement politique et de coordination au niveau national, régional et mondial. En conséquence le fardeau du paludisme atteint son paroxysme à la fin des années 90. En effet il est estimé que l'Afrique comptait alors plus de 175 millions

de cas de paludisme par an avec environ 1 million de décès [6] représentant 80 % des cas et 90 % des décès dus au paludisme dans le monde.

Devant cette situation alarmante, une conférence ministérielle sur le paludisme pour l'Afrique fut organisée à Brazzaville en 1991 [7] suivie la même année par la conférence de Brasilia pour l'Amérique du Sud. La conférence de Brazzaville a abouti à la reformulation et à l'adoption de la stratégie de lutte contre le paludisme en Afrique. Elle fut aussi une étape importante pour un regain d'intérêt dans la lutte contre le paludisme en Afrique et dans le monde après cette période de léthargie qui a suivi l'échec de la campagne d'éradication. Ainsi l'année suivante, l'OMS organisa à Amsterdam une conférence mondiale des ministres de la santé sur le paludisme pour développer et adopter la stratégie mondiale de lutte contre le paludisme [8, 9]. Avec ce regain d'intérêt renouvelé dans la lutte contre le paludisme, différentes initiatives furent lancées dans les années 90 aboutissant à la l'Initiative Africaine sur le Paludisme (IAP) pour le XXIe siècle [10] et la déclaration d'Harare sur la prévention et le contrôle du paludisme dans le contexte du développement économique (OUA, 1997) [11]. Cette initiative élaborée par un comité *ad hoc* incluant les représentants de la Banque Mondiale, de l'OMS, de l'UNICEF, des pays sélectionnés et d'autres parties intéressées comme USAID et DFID, a apporté un appui technique et financier à 21 pays de la Région africaine pour l'accélération de la lutte contre le paludisme en 1997 et 1998, mais dans un nombre limité de districts compte tenu de l'enveloppe financière limitée octroyée à l'OMS.

Les résultats enregistrés par l'initiative Africaine sur le paludisme pour le XXIe siècle ont inspiré la directrice générale de l'OMS de l'époque, le Dr Gro Harlem Brundtland qui trouva qu'une initiative mondiale pour revitaliser la lutte contre le paludisme aurait beaucoup plus d'envergure et d'impact. C'est dans ce contexte que le partenariat « Faire Reculer le Paludisme » (Roll Back Malaria, RBM) fut lancée en 1998 par l'OMS, l'UNICEF, le PNUD et la Banque Mondiale avec pour but de réduire le fardeau du paludisme de 50 % avant la fin de l'année 2010 [12]. La décennie 2000-2010 fut déclarée par le Secrétaire Général des Nations Unies, Kofi Annan, la décennie pour faire reculer le paludisme en Afrique [13].

Vers la fin de la décennie 2000-2010, beaucoup d'évènements et engagements à un haut niveau ont relancé l'agenda de l'élimination du paludisme en Afrique. En octobre 2007, le forum sur le leadership abrité par Bill et Melinda Gates à Seattle et la réunion a contribué à lancer un vaste mouvement pour atteindre les 80 % de couverture des interventions en 2010 et d'évoluer vers l'élimination du paludisme [14]. Dans la même lancée en 2008, la nomination d'un envoyé spécial pour le Paludisme par le Secrétaire général des Nations Unies et l'appel pour atteindre 100 % de couverture des personnes à risque sont venus renforcer l'engagement international. Suite, à l'appel du Secrétaire général des Nations Unies, le plan mondial de lutte contre le paludisme fut élaboré pour aller jusqu'à l'horizon 2015 qui est la date butoir pour les OMD [15]. En 2009, les Ministres de la santé de la Région Africaine de l'OMS ont adopté la résolution et le document technique portant sur « l'accélération de la lutte contre le paludisme en vue de son

élimination » lors de la 59e session du comité régional tenue à Kigali au Rwanda [16, 17].

Ces événements témoignent de l'intense et dynamique engagement politique durant cette période. Du côté technique le travail des experts a permis de développer de nouveaux outils et de permettre à l'OMS de régulièrement mettre à jour les interventions et stratégies de lutte contre le paludisme.

Aujourd'hui il est plus qu'important de faire le point sur l'état de la lutte contre le paludisme en se posant un certain nombre de questions :

Quels sont les progrès réalisés dans la lutte contre le paludisme en Afrique Subsaharienne dans la mise en œuvre des interventions disponibles ? À quels défis les pays et leurs partenaires doivent faire face ? Quelles sont les perspectives pour accélérer le contrôle du paludisme et envisager son élimination en Afrique.

APPROCHES ET INTERVENTIONS DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME EN AFRIQUE

La mobilisation mondiale a permis l'accélération de la recherche et de la recommandation de nouveau outils et interventions de lutte contre le paludisme. Parmi ces nouveaux outils figurent : les tests de diagnostic rapide (TDR) systématiquement associés aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA), les moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILDA), le traitement préventif intermittent chez la femme enceinte (TPIp), le traitement préventif intermittent (TPIi) chez les enfants de moins d'un an (en zone de transmission longue) et la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les enfants de moins de 5 ans en zone du sahel. Ainsi les programmes nationaux de lutte contre le paludisme ont été encadrés par l'OMS pour le choix et l'introduction de ces nouvelles interventions en tenant compte de leurs contextes épidémiologiques et opérationnels. Les partenaires des programmes nationaux de lutte contre le paludisme accompagnent les pays africains pour l'accès universel et la mise à échelle de ces stratégies. Une intégration de ces différentes stratégies avec une couverture de plus de 80 % sont nécessaires pour impacter significativement sur le poids du paludisme en Afrique.

Le choix des priorités du plan stratégique national de lutte contre le paludisme doit être fondé sur l'analyse de la situation et la revue des performances du programme.

La figure 1 montre les étapes proposées par l'OMS pour passer du contrôle du paludisme à la pré-élimination et à l'élimination. Le tableau I propose une synthèse des interventions de lutte contre le paludisme en fonction du niveau de transmission.

Un consensus général se dégage sur les principales interventions de la lutte contre le paludisme, mais il faut tenir compte de l'analyse de la situation épidémiologique du paludisme et de sa stratification dans le choix des interventions et dans les stratégies de mise en œuvre, sur la base des critères suivants : l'efficacité technique, la faisabilité, l'acceptabilité et l'impact potentiel. Le tableau I présente un résumé des

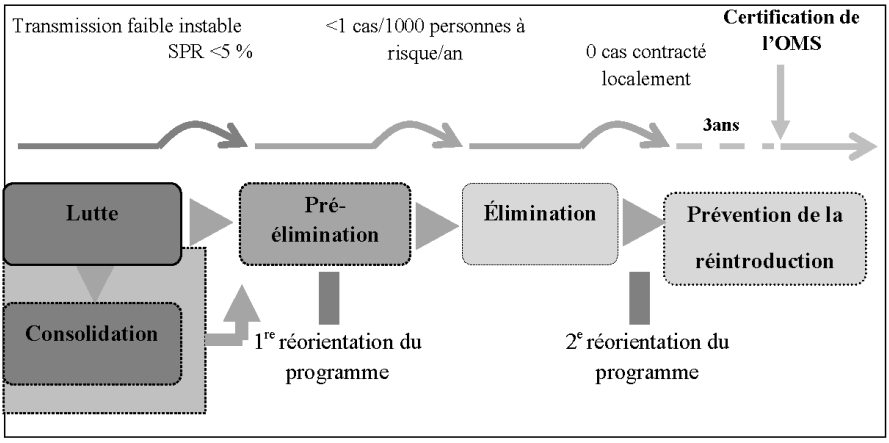


FIG. 1. — De la lutte contre le paludisme à son élimination [16, 17]

priorités des programmes sur la base du niveau de transmission du paludisme [16]. Comme l'ont recommandé les réunions d'experts de l'OMS [17], et le Comité régional de l'OMS pour l'Afrique, les pays africains doivent davantage intensifier les principales interventions en faveur de toutes les populations à risque de paludisme, afin d'assurer l'impact de ces actions et de consolider les acquis, avant de passer à la pré-élimination puis à l'élimination (figure 1). Le renforcement du système santé reste un pilier important de la lutte contre le paludisme. En effet il permet d'assurer des résultats et un impact durable.

QUELQUES PROGRÈS RÉCENTS DANS LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE

Selon le rapport mondial de l'OMS sur le paludisme, entre 2000 et 2015 l'incidence du paludisme dans la région Africaine de l'OMS a baissé de 42 % passant de 427 cas à 246 pour 1 000 personnes à risque. Pendant la même période l'incidence des décès pour paludisme a baissé de 66 % passant de 153 à 52 décès pour 100 000 personnes à risque [18].

Entre 2000 et 2015 les décès liés au paludisme dans la région africaine de l'OMS ont baissé de 694 000 [563 000-948 000] à 292 000 [212 000-384 000]. Ceci représente une baisse relative de 42 %.

L'analyse des niveaux de prévalence a permis prouver une réduction importante de la transmission [19] du paludisme dans les pays endémiques d'Afrique entre 2000 et 2015. En effet la prévalence selon le rapport mondial de l'OMS, l'infection palustre chez les enfants âgés de 2-10 ans a baissé de 50 % passant de 33 % à 16 % [18].

Une autre étude avait montré déjà qu'au total 40 pays en Afrique Subsaharienne ont connu une baisse de la moyenne de la prévalence parasitaire et en 2010 quelques 217,6 millions de personnes (26,7 % de la population) dans les pays endémiques en Afrique vivent dans une zone avec un niveau d'endémicité réduit d'au moins une classe comparée à 2000 [19]. Dans plusieurs zones géographiques qui étaient à un niveau de transmission faible à modérée, une réduction drastique de l'intensité de la transmission a été confirmée. Ainsi, plusieurs pays ont atteint un niveau de transmission si faible qu'ils ont besoin de redéfinir leurs stratégies de lutte contre le paludisme afin de viser la pré-élimination.

Cet impact a été possible grâce à l'accroissement des financements. En effet le financement de la lutte contre le paludisme a drastiquement accru, passant de moins de 100 millions de dollars en 2000 à 1,8 milliards de dollars en fin 2010 et 1,94 milliards en 2012. La part de financement accordée à la région Africaine est passée de 36 % en 2005 à 62 % en 2012 [20]

La proportion d'enfant de moins de 5 ans dormant sous moustiquaire imprégnée est passée de 2 % à 68 % entre 2000 et 2013 [21].

Déjà entre 2005 et 2010 la distribution des CTA était passée de 10 millions à 114 millions de doses de traitement en Afrique [22]. Le nombre de personnes à risque protégées par les Aspersions Intra-domiciliaires d'insecticides rémanents (AID) est passé de 9 millions en 2000 à 78 millions en 2010.

LES DÉFIS

L'équation du financement de la lutte contre le paludisme

Malgré l'accroissement du financement mondial de la lutte contre le paludisme, il existe une discordance entre le poids de la maladie en Afrique et la distribution des ressources. Cette discordance apparaît encore plus importante lorsque les ressources sont réparties par personne à risque de paludisme. Ainsi, en 2009, le financement moyen par personne à risque était de 2,4 dollars US en Afrique contre 35 dollars en Europe [23]. En Afrique également, il a été noté une forte disparité dans l'allocation des ressources par personne à risque. À titre d'exemple Sao Tomé — et — Principe a reçu 51 dollars US par personne à risque alors la Côte d'Ivoire n'avait reçu que 0,55 dollars.

La contribution des états africains au financement des programmes nationaux reste encore faible et se situe à 12,5 % [18]. Cette situation pose le problème de la pérennité de la lutte contre le paludisme. En effet l'histoire a montré que le retrait d'un partenaire majeur a toujours abouti à une perte importante des acquis [3]. Les données disponibles analysées montrent que l'accroissement du financement international est en train de ralentir, passant d'une augmentation de 43 % entre 2003 et 2009 à 4 % entre 2009 et 2012 pour légèrement baisser en 2013 [18]. Cela pourrait

traduire une certaine fatigue des donateurs où en tout cas l'atteinte des limites du financement international. Il est alors urgent que les gouvernements africains prennent une part plus importante dans le financement de la lutte contre le paludisme pour réduire cette dépendance accrue aux financements extérieurs. Ceci est très important pour les pays qui visent à éliminer le paludisme. En effet, l'élimination du paludisme coûte beaucoup plus chère que son contrôle, comme le montre l'étude de cas sur Zanzibar [24] et aucun pays du monde n'a encore éliminé le paludisme sans une contribution nationale majeure.

Il faut aussi noter que malgré les ressources mobilisées, des manques importants subsistent dans le financement de la lutte contre le paludisme pour assurer la couverture universelle des populations à risque. En effet le plan mondial développé en 2008 avait estimé qu'il fallait 5,1 milliards de dollars par an [25] alors que l'ensemble des ressources mobilisées représentait moins de 50 %, à savoir 2,5 milliards de dollars en 2012 [20].

L'impact sera-t-il durable ?

Malgré l'impact important de la lutte contre le paludisme en terme d'intensité de la transmission, 57 % de la population en Afrique Subsaharienne vit encore dans des zones où le niveau de transmission se situe entre mésoendémique et holoendémique [19]. La croissance démographique élevée en Afrique qui a entrainé une augmentation de la population vivant en zone endémique d'environ 200 millions de personnes entre 2000 et 2010 est responsable d'une perte de gain proportionnelle en termes de réduction de la transmission.

L'histoire de la lutte contre le paludisme nous a appris qu'il était difficile de maintenir un impact durable en Afrique Subsaharienne. En effet il suffit d'une baisse des financements ou d'un petit relâchement des mesures de lutte pour voir une résurgence du paludisme avec des effets rebonds spectaculaire responsables d'épidémies graves comme ça a été le cas à Madagascar en 1988. Plus récemment depuis 2012-2013 beaucoup de pays d'Afrique de l'Est ont connu une augmentation des cas de paludisme. Les phénomènes de réchauffement climatique et autres phénomène tels qu'El Nino peuvent freiner l'impact obtenu dans les pays exposés. Les pays d'Afrique Subsaharienne restent encore vulnérables par rapport au paludisme. La figure 2 illustre les fluctuations de l'incidence du paludisme au Swaziland dans le temps et illustre parfaitement la difficulté de maintenir les acquis.

Les troubles socio-politiques, les guerres, les mouvements de population, épidémies FVH en Afrique.

La menace terroriste dans le sahel, au Nigeria, les troubles socio-politiques dans les pays des grands lacs, en RDC, les épidémies de fièvres virales, hémorragiques ou non (Ebola, Zika, Lassa, vallée du rift, fièvre jaune...) constituent de véritables goulots d'étranglement pour la mise à échelle des stratégies de lutte contre le paludisme en

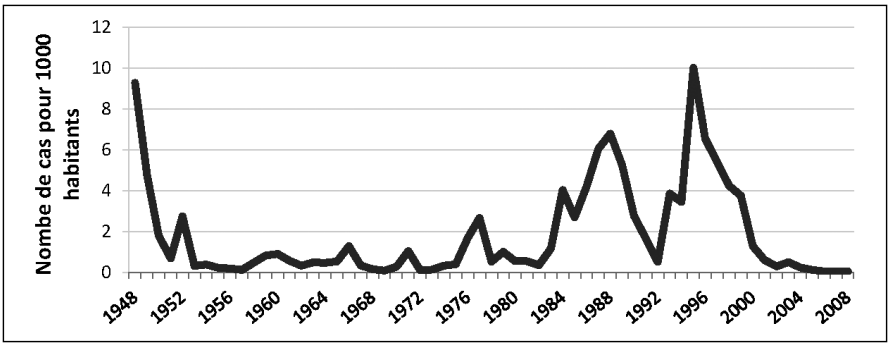


Fig. 2. — Fluctuation de l'incidence du paludisme au Swaziland en fonction des financements et efforts de lutte (Source Programme national)

Afrique. La coïnfection VIH-SIDA et paludisme pourrait aussi constituer un facteur d'amplification parasitaire.

L'épée de Damoclès que constitue la résistance aux médicaments et insecticides.

Pour le moment les CTAs restent encore efficaces en Afrique. Mais la diffusion des souches de *P. falciparum* porteuses de la mutation K13 responsable pour les artémisinines du phénotype de clairance parasitaire prolongée en Asie du Sud-est, reste une grande menace en Afrique (comme ce fut le cas pour la chloroquino-résistance).

La sulfadoxine-pyriméthamine (SP) utilisée largement pour les stratégies telles que TPIp, TPIi, CPS, n'est efficace qu'en Afrique de l'ouest et du centre. Il est donc urgent de tester d'autres médicaments pour ces stratégies. Les résistances des anophèles aux pyréthrinoïdes utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires sont de plus en plus décrites en Afrique. Ce pourrait hypothéquer l'efficacité des MILDA largement utilisées en Afrique. Cela doit susciter de la part des gouvernements africains et de la communauté internationale, plus de solidarité et plus d'investissements dans la recherche de nouveau médicaments et insecticides.

Les défis de *Plasmodium vivax, Plasmodium* ovale et de *Plasmodium malariæ*.

L'avènement de la biologie moléculaire sur le terrain permet de mieux évaluer la circulation de ces plasmodies en Afrique.

P. vivax est endémique en Afrique (et même dans des populations Duffy négatif). Son impact en santé publique reste sous-estimé en zone de sahel. Son élimination, en santé publique, nécessitera l'utilisation prudente de la primaquine (déficit en G6PD) ou d'un nouveau hypnocytocide pour éliminer les parasites intra hépatiques latents.

P. ovale circule en Afrique sous deux formes phylogéniques : *P. o. wallikeri et P. o. curtisi*. Leurs importances respectives en santé publique restent à être élucidées. Car,

elles produisent toutes des hypnozoïtes comme *P. vivax* et pose la même problématique de l'utilisation de la primaquine.

Quant à *P. malariæ* qui a une biologie particulière : il persiste dans l'organisme humain pendant plus de 30 ans et nous ne connaissons pas encore sa niche de survie. Il sera difficile à éliminer avec les stratégies actuelles.

Systèmes de santé

Le système de santé reste encore désorganisé dans la plupart des pays endémiques par des épidémies meurtrières (Ebola), des guerres et migrations internes / externes.

Les phénomènes météorologiques et le changement climatique sont des facteurs externes qui impactent négativement sur la lutte antipaludique en Afrique et l'équilibre macroéconomique.

Il faut noter qu'il existe toujours des manques importants e de ressources pour assurer une couverture universelle des interventions prioritaires. Une disparité importante existe entre les pays en termes de financement par personne à risque. À cela s'ajoute la faible contribution des états africains au financement de la lutte contre le paludisme qui entraine une forte dépendance aux financements extérieurs. Ces difficultés de financement ont des conséquences sur les progrès des programmes nationaux et rendent difficile le maintien et le renforcement des acquis dans certains pays.

PERSPECTIVES ET OPPORTUNITÉS DE LA LUTTE ANTIPALUDIQUE VERS L'ÉLIMINATION EN AFRIQUE.

Les nouvelles initiatives internationales : Objectifs de Développement Durable (ODD), Conférence des Nations unis sur les Changements Climatiques (COP21) pour accompagner le maintien des progrès significatifs réalisés dans la lutte contre le paludisme en Afrique Subsaharienne pendant la décennie RBM. Ces initiatives pourraient aider à mobiliser les pays endémiques, la communauté internationale à adresser des défis importants. Pour consolider et étendre les acquis, nous avons identifié des actions importantes à mener qui incluent :

— ***La redéfinition du profil épidémiologique du paludisme et la stratification à l'intérieur de chaque pays à risque*** en tenant compte des nouvelles technologies de cartographie [26]. Chaque pays endémique doit être soutenu dans ce travail d'analyse temporo-spatial, de stratification et de cartographie qui tiendra compte des données de prévalence historiques du paludisme dans le pays et pas seulement de l'incidence actuelle.

— ***La nécessité de développer des politiques, stratégies, programmes et structures adaptées à la situation actuelle du paludisme dans un contexte de renforcement du système de santé et de politique de développement*** : cela inclut des actions décentralisées au niveau le plus périphérique également. Ces actions concernent

aussi bien les pays qui n'ont pas pu réaliser des progrès importants que ceux ayant pu réduire le niveau de transmission du paludisme. La revue régulière des performances des programmes nationaux sera essentielle pour adapter les stratégies et actions prioritaires.

— ***Le renforcement de la mobilisation des ressources financières*** : un plaidoyer fort au niveau mondial et dans les pays doit être mené pour que les gaps actuels et à venir qui ont été bien documentés soient comblés. Un échec à ce niveau serait lourd de conséquence parce que les acquis de la décennie RBM pourraient être perdus. Les gouvernements africains doivent également assurer une part plus importante au financement de la lutte contre le paludisme et autres problèmes de santé pour réduire la dépendance vis à vis des donateurs.

— ***L'accélération de la mise en œuvre des interventions pour la couverture universelle*** : les pays doivent assurer le choix de paquets d'interventions adaptés à chaque strate définie et accélérer la mise œuvre. Ces services doivent être disponibles pour toutes les communautés et personnes à risque et gratuitement pour les personnes aux revenus faibles. Les implications sont importantes pour les politiques de financement de la santé dans les pays africains, il ne s'agira plus de juste déclarer la gratuité sans identifier des stratégies et sources de financement. L'implication effective des communautés dans le design et la mise en œuvre des interventions sera cruciale pour accélérer la lutte et assurer une certaine pérennité.

— ***La consolidation des acquis dans les pays à forte transmission*** : il est important pour les zones qui étaient traditionnellement à forte prévalence et ayant enregistré une baisse importante du niveau de transmission d'observer une période de consolidation avant de se projeter vers les stratégies de pré-élimination du paludisme. Cela permettra d'assurer la mise en place de prérequis essentiels à tout programme d'élimination et éviter un échec qui sera fatal à la lutte. Ces pays éviteront aussi avec cette approche de se baser uniquement sur des données ponctuelles d'incidence qui ne permettent pas de se projeter dans le futur avec une bonne connaissance du problème.

— ***Le passage à la pré-élimination et à l'élimination du paludisme quand les conditions le permettent*** : dans certains pays, les conditions climatiques et les efforts entrepris ont permis de confiner le paludisme à des zones limitées et le risque de transmission est à un très bas niveau. Ces pays sont encouragés à réorienter leur lutte vers la pré-élimination et l'élimination du paludisme après une revue complète de leur programme. Dans la phase de pré-élimination, le système de surveillance devra être réadapté pour être en mesure d'éteindre tout foyer de transmission par une détection active des cas, un diagnostic parasitologique systématique, un traitement adapté y compris contre les gamétocytes, une lutte antivectorielle adaptée comprenant l'élimination des gîtes larvaires. Une bonne stratification peut permettre d'introduire une stratégie d'élimination du paludisme en plusieurs phases en commençant par les zones de faible transmission dans certains pays (zone du sahel [26]).

— ***Le renforcement de la surveillance et du suivi et évaluation*** : il existe un besoin important de renforcement de la surveillance du paludisme dans le cadre du système national d'information sanitaire et la surveillance intégrée des maladies. Au stade actuel de la lutte le rapportage doit de plus en plus se baser sur les cas confirmés de paludisme. Les études d'efficacité thérapeutique ou de suivi de la résistance aux médicaments doivent être conduites annuellement sur des sites représentatifs. De la même façon le suivi de la résistance aux vecteurs devra être assuré par les programmes. Les systèmes de suivi et évaluation doivent assurer un monitorage continu des performances et un rapportage régulier sur les effets et impact de la lutte. Les informations de routine devront alors être complétées par des enquêtes représentatives au niveau de la population.

— ***Le renforcement de la recherche*** : les pays qui sont encore en phase de contrôle, la recherche opérationnelle devra donner la priorité aux meilleures approches et outils pour accélérer la mise en œuvre et consolider les acquis aussi bien au niveau communautaire que dans les formations sanitaires. Pour les pays ayant enregistré un impact soutenu, la recherche opérationnelle doit cibler la faisabilité technique et financière du passage à la pré-élimination et à l'élimination du paludisme. De façon générale la recherche devra s'orienter vers la génération de nouvelles connaissances et le développement de nouveaux outils pour la lutte contre le paludisme et pour son élimination. Un plaidoyer important doit être menés par tous les partenaires pour que la recherche soit une priorité bien financée.

— ***Le développement de nouvelles stratégies et de vaccins antipaludiques***

Les stratégies de MDA, MSAT et de SMC+AZT constituent des espoirs, car elles pourraient accélérer la transition des pays africains vers la phase d'élimination d'ici 2020.

Pour la première fois en santé humaine, un vaccin contre un eucaryote vient de passer en 2015 le système de règlementation européen (EMA) pour une utilisation en zone d'endémie palustre : le RTS, S de GSK avec une efficacité moyenne de 50 %. Si les études complémentaires demandées sont concluantes, ce vaccin pourrait être intégré dans l'arsenal des stratégies. Le candidat vaccin à sporozoïte entier génétiquement atténué (PfSPZ) a donné une efficacité de 90-100 % aux USA et en Europe [27]. Si les essais en cours en Afrique donne les mêmes niveaux d'efficacité, il est loisible de prédire qu'il pourra accélérer l'élimination du paludisme en Afrique. De nouvelles générations de candidats vaccins ciblant la phase érythrocytaire sont en cours de développement (MSP3, AMA1, GLURP, RH5....). Les candidats vaccins bloquants la transmission (Pfs25, Pfs230...) et le vaccin contenant le sporozoïte entier atténué (PfSPZ) sont en phases d'essai clinique sur le terrain en Afrique. L'approche « prime-boost » dans le développement de nouvelles générations de vaccins développé par les chercheurs britanniques donne aussi de nouveaux espoirs.

L'engagement politique et le partenariat au niveau continental et mondial ont atteint un niveau jamais égalé dans le passé, et surtout avec une priorité donnée

au continent africain. La mobilisation des ressources a été une réussite exceptionnelle durant la période 2000-2015 grâce au Fonds Mondial et autres partenaires tels que la « President's Malaria Initiative » (PMI, USA) et le « Department for International Development » (DFID, UK).

CONCLUSION

Les vingt dernières années ont été riches en développement et leçons qui devraient ouvrir des perspectives nouvelles pour la lutte contre le paludisme et son élimination là où c'est possible.

Cette décennie a été déterminante pour la recherche et le développement de nouveaux outils et stratégies de lutte contre le paludisme. Ainsi, le travail de la communauté des chercheurs facilité par l'OMS a permis de mettre au point les TDRs et les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA), les moustiquaires imprégnées à longue durée d'action (MILDA), le traitement préventif intermittent chez la femme enceinte (TPI), le TPIi et le SMC.

La lutte contre le paludisme a connu un impact important mais encore fragile qui demande à être renforcé par des interventions basées sur les réalités épidémiologiques et des investissements bien choisis. Certains pays doivent pouvoir considérer une élimination en phase en commençant par les zones où la prévalence est faible. Cependant l'élimination du paludisme à l'échelle d'un pays va demander beaucoup plus d'effort et des outils et interventions combinées. Un vaccin en plus des outils existant serait bienvenu.

RÉFÉRENCES

[1] Anderson DA. Eradication: lessons learnt from the past. Bull World Health Org. 1998; 76:17-21.

[2] WHO. Eighth World Health Assembly (Mexico, D.F., 10-27 May 1955). Official record of the World Health Organization, Nº 63. Geneva: World Health Organization. 1955;236-40.

[3] WHO. Expert Committee on malaria, sixth report, WHO technical report series, number 123. Geneva: World Health Organization. 1957;4 p.

[4] Najera JA, Gonzalez-Silva M, Alonso PL. Some lessons for the future from the Global Malaria Eradication Programme (1955-1969). Plos One. 2011;8(1):e1000412.

[5] WHO. Expert Committee on malaria, sixth report, WHO technical report series, number 123. Geneva: World Health Organization. 1969;4 p.

[6] Morris SS, Black Tomaskovic L. Predicting the distribution of under-five deaths by causes in countries without vital registration systems. Int J Epidemiol. 2003;32:1041-51.

[7] WHO AFRO. Strategy for malaria control in the African region, Brazzaville. 1992;36 p.

[8] Kidson C. Global malaria challenge: the Amsterdam summit. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1992;23:635-640.

[9] WHO. A global Strategy for malaria control, Geneva, WHO, 1993;40p.

[10] WHO. Project for accelerated Implementation of malaria control in Africa (1997-1998): WHO/CDS/RBM/2000.27.

[11] OUA, Conférence des Chefs d'États de l'OUA, trente-troisième session ordinaire, 2-4 Juin 1977, Harare Zimbabwe. [En ligne] Disponible sur : www.africa-union.org/official_documents/Heads %20ofState %20Summit/hog /7HGAssembly1997.pdf

[12] Nabarro D, Tayler EM. The Roll Back Malaria campaign. Science. 1998;280:2067-68.

[13] United Nation General Assembly, 2001-2010: decade to roll back malaria in developing world, particularly in Africa. Resolution A/RES/54/284, 2001.

[14] Grabowski M. The billion-dollar malaria moment. Nature. 2008;451:1051-2.

[15] Roll back Malaria. Global Malaria Action Plan for a malaria-free world. Geneva, 2008.

[16] Fall IS. Manual for developing national malaria strategic plan, September 2011. WHO AFRO, Brazzaville, 2011.

[17] WHO AFRO-Resolution AFR/RC59 /R3 Accelerated malaria control: towards elimination in the African Region *In*: Fifty-ninth session of the WHO Regional Committee for Africa, Kigali Rwanda 31 August-4 September 2009, Final Report Brazzaville. World Health Organization, Regional Office for Africa, 2009 (AFR/RC59/19) pp 9-11.

[18] WHO, Trends in infection prevalence, trends and deaths, In: World Malaria report 2015. World Health Organization Geneva, 2015. [En ligne] Disponible sur : http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/en/

[19] Noor AM, Kinyoki DK, Mundia CW, Kabaria CW, Mutua JW, Alegana VA, et *al.* The changing risk of *Plasmodium falciparum* malaria infection in Africa: 2000-10: a spatial and temporal analysis of transmission intensity. Lancet. 2014.17;383(9930):1739-47.

[20] WHO, Financing for malaria programmes, In: World Malaria report 2013. World Health Organization. Geneva, 2013. [En ligne] Disponible sur : http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/en/

[21] WHO, Vector control for malaria, In: World Malaria report 2014. World Health Organization. Geneva, 2014. [En ligne] Disponible sur : http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/

[22] Roll Back Malaria-A decade of partnership and result- progress and impact series, Geneva September 2011.

[23] WHO, Financing for malaria programmes, In: World Malaria report 2010. World Health Organization. Geneva, 2010. [En ligne] Disponible sur : http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/

[24] Moonen B, Cohen JM, Talem AJ, Cohen J, Hay SI, Sabot O, Smith DL. A framework for assessing the feasibility of malaria elimination. Malar J. 2010;11:9:322.

[25] The Roll Back Malaria Partnership. The Global Malaria Action Plan. [En ligne] Disponible sur : http://www.rollbackmalaria.org/gmap/

[26] Noor AM, Kibuchi E, Mitto B, Coulibaly D, Doumbo OK, Snow RW. Sub-National Targeting of Seasonal Malaria Chemoprevention in the Sahelian Countries of the Nouakchott Initiative. PLoS One. 2015;10(8):e0136919.

[27] Richie TL, Billingsley PF, Sim BK, James ER, Chakravarty S, Epstein JE *et al.* Progress with *Plasmodium falciparum* sporozoite (PfSPZ)-based malaria vaccines. Vaccine. 2015 ; 33(52):7452-61

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les Professeurs Marc Gentilini et Martin Danis, à l'initiative de cet article et pour leurs contributions à sa relecture.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 467-476, séance du 29 mars 2016

COMMUNICATION

Élimination du paludisme en Asie du Sud-Est ? Moyens médicamenteux.

Mots-clés : Paludisme. Paludisme à Plasmodium falciparum. Antipaludiques

Elimination in South-East Asia ? The role of antimalarial drugs.

Key-words: Malaria. Malaria, Falciparum. Antimalarials

François NOSTEN *

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

RÉSUMÉ

La résistance de Plasmodium falciparum *aux dérivés de l'artémisinine qui gagne le Sud-Est Asiatique menace les progrès récents observés dans la lutte contre le paludisme. Une véritable course contre la montre est engagée pour éliminer* P.falciparum *dans cette région avant qu'il ne devienne résistant à tous les traitements disponibles. Les antipaludiques occupent une place centrale dans le projet d'élimination en cours dans l'Est de la Birmanie le long de la frontière thaïlandaise. La combinaison d'artéméther et de luméfantrine est utilisée dans le traitement précoce des cas cliniques en association avec la primaquine. La dihydro-artémisinine en association avec la pipéraquine, d'élimination lente, est le médicament de choix pour les traitements de masse, dans les foyers de forte prévalence d'infections sous-microscopiques asymptomatiques. Les premiers résultats enregistrés après 18 mois d'activités sont très encourageants : l'acceptabilité par la population a été excellente et une forte diminution de l'incidence de* P.falciparum*, sans aggravation de la résistance, a été observée.*

* Shoklo Malaria Research Unit, Mahidol-Oxford University Research Unit. POBOX 46 Mae Sot 63110 Thailand. francois@tropmedres.ac

Tirés à part : Professeur François Noste, même adresse
Article reçu le 18 février 2016, accepté le 21 mars 2016

SUMMARY

Artemisinin resistance in P. falciparum *is spreading in South East Asia and threatens the recent progresses made in the fight against malaria. A race against time has started to eliminate* P.falciparum *in this region before it becomes resistant to all available treatments. Antimalarials have a central role in the current elimination programme in eastern Burma on the border with Thailand. The combination of artemether and lumefantrine is used in association with primaquine for the early treatment of clinical cases. The slowly eliminated dihydro-artemisinin and piperaquine is the drug of choice in mass drug administration in the foci of high prevalence of sub-microscopic and asymptomatic infections. Initial results after 18 months of activities are promising: the participation of the population was excellent and there was a sharp reduction of* P.falciparum *incidence without evidence of worsening* resistance.

INTRODUCTION

La résistance de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine menace les progrès récents dans la lutte contre le paludisme à l'échelle mondiale. Cette résistance médicamenteuse a émergée au Cambodge vers 2007 et se manifeste d'abord par une clairance parasitaire prolongée chez les malades [1]. Puis dans un deuxième temps elle entraine une chute de l'efficacité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) [2, 3]. Le mécanisme de cette résistance reste en grande partie inconnu mais les travaux sur le transcriptome parasitaire suggèrent des modifications du métabolisme des formes en anneau, dans les six premières heures du cycle endo-érythrocytaire [4].

La découverte par les chercheurs de l'Institut Pasteur d'un marqueur génétique de cette résistance, des mutations du gène K13 sur le chromosome 13 [5], a permis de montrer l'étendue du phénomène du Vietnam jusqu'à la frontière occidentale de la Birmanie, aux portes de l'Inde et du Bangladesh [6].

Dans les CTA, la diminution de l'efficacité de l'artémisinine compromet celle du traitement et augmente la probabilité de résistance à la molécule partenaire (le plus souvent la méfloquine, la luméfantrine ou la pipéraquine). Des études récentes ont confirmé l'augmentation des échecs thérapeutiques des associations DHA-pipéraquine au Cambodge [2] et artésunate-méfloquine à la frontière Thaïlande-Birmanie (Figure 1). Il est donc urgent d'éliminer le *P.falciparum* avant que les résistances aux CTA ne deviennent trop importantes et provoquent une résurgence de la maladie.

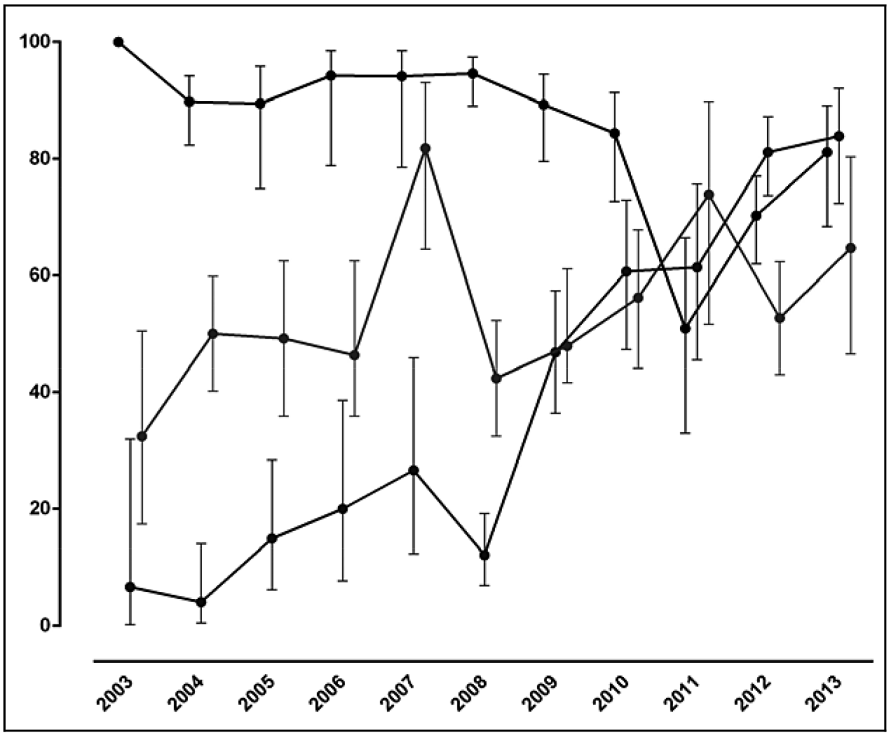


Fig. 1. — Efficacité de la combinaison de méfloquine-artésunate dans le traitement des infections à *P. falciparum* sur la frontière Thaïlande-Birmanie.
L'axe vertical indique le pourcentage des patients traités chez lesquels une guérison parasitologique a été obtenue dans les 63 jours du suivi (ligne haute). La ligne intermédiaire indique la proportion des isolats présentant une amplification du gène PfMDR1 associée à la résistance à la méfloquine et la ligne basse indique la proportion des isolats présentant une mutation du gène K13 associée à la résistance aux dérivés de l'artémisinine. L'axe horizontal indique les années de recrutement des patients participant à cette étude clinique sur l'efficacité de la méfloquine-artésunate (Shoklo Malaria Research Unit, données personnelles).

L'élimination et le contrôle du paludisme utilisent des approches différentes et complémentaires. Le contrôle se concentre sur l'hôte : prévention par la lutte anti-vectorielle et traitement des cas cliniques pour diminuer la morbidité et la mortalité. Dans l'élimination la cible est le parasite : destruction des formes sexuées et asexuées pour empêcher la transmission. Mais la découverte récente de foyers sous-microscopiques d'infections asymptomatiques dans cette région, complique sérieusement la tâche. Par ailleurs les vecteurs responsables de la transmission locale sont principalement exophiliques et exophagiques ce qui réduit l'efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticides, le moyen le plus souvent utilisé pour la lutte anti-vectorielle, très efficace en Afrique subsaharienne.

Une stratégie d'élimination de *P. falciparum*, basée sur la détection et le traitement précoces des cas cliniques, la détection des foyers sous-microscopiques et leur élimination par des traitements de masse (TdM) a été déployée dans une zone de l'état Karen dans l'Est de la Birmanie le long de la frontière avec la Thaïlande.

LE CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

L'Asie du Sud-Est se caractérise par une transmission hétérogène et généralement basse de *P. falciparum*. L'incidence des cas cliniques a considérablement diminué depuis le milieu des années 1990 sans doute à cause du développement économique, de la déforestation et de l'utilisation systématique des CTA. En conséquence, les infections à *P. vivax* fréquentes en Asie sont maintenant dominantes et représentent 60 à 70 % des cas de paludisme. Mais ce qui caractérise avant tout l'infection à *P. falciparum* dans cette région est la forte chimiorésistance. Ce parasite a développé des résistances ou des diminutions de sensibilité à tous les antipaludiques connus, y compris les molécules naturelles comme la quinine et l'artémisinine. La résistance à la méfloquine est particulièrement forte sur la frontière Thaïlande-Birmanie et celle à la pipéraquine (ces deux médicaments de synthèse sont utilisés dans les CTA) est établie au Cambodge voisin [2].

La forte diminution de la transmission de *P. falciparum* permet d'envisager son élimination rapide de la sous-région. Mais la présence de foyers de parasitémies sous-microscopiques chez des sujets asymptomatiques est un obstacle de taille. En effet les enquêtes ont montré des prévalences plasmodiales pouvant atteindre 60 à 70 % de la population de certains villages, avec une distribution par espèce plasmodiale (*P. falciparum et P. vivax*) [7], et une proportion de souches mutantes pour le gène K13 semblables à celles retrouvées chez les malades. Comme pour les cas cliniques, des porteurs asymptomatiques se retrouvent dans tous les groupes d'âge et les deux sexes mais avec une prédominance chez les hommes jeunes. Compte tenu de ces données épidémiologiques et en absence d'alternatives thérapeutiques aux CTA, une stratégie d'élimination reposant sur sept piliers principaux a été élaborée (Tableau). Les médicaments antipaludiques occupent une place centrale dans cette approche d'élimination.

LES MOYENS MÉDICAMENTEUX

Le traitement précoce des cas cliniques

Les cas cliniques de *P. falciparum* représentent une source importante de gamétocytes transmis aux anophèles femelles dans les zones de faible endémie palustre. Il est donc essentiel d'éliminer les gamétocytes avant l'émergence de formes matures dans le sang périphérique. Dans ces zones hypo-endémiques les sujets infectés deviennent

Tableau. — Les piliers de la stratégie d'élimination

Pilier	Description et objectifs	Moyens techniques
Cartographie	Géolocalisation précise et régulièrement mise à jour de tous les villages, avec détails sur leur taille, sur l'accès aux diagnostics et aux CTA ainsi que sur les moyens de communication.	Appareils GPS de localisation et logiciels informatiques de cartographie.
Engagement communautaire	Informer la population, comprendre sa situation économique et politique, expliquer les buts de l'intervention, permettre l'appropriation du programme par les communautés.	Réunions de villages, affiches, messages radio et enquêtes.
Le « poste palu »	Dans chaque village un agent de santé choisi par la communauté est en mesure d'utiliser des TDR et des CTA dans les 24/48 h de fièvre.	Agent de santé rémunéré, TDR, CTA, primaquine, moyens de communication.
Détection des réservoirs sous-microscopiques	Détection par méthode moléculaire ultra-sensible des foyers ou la prévalence de parasitémie sous microscopique est élevée.	Prélèvements sanguins, Tests validés de détection (qPCR).
Traitement de masse	Élimination des foyers sous microscopiques par TdM utilisant la DHA-P+primaquine.	Équipes spécialisées
Recueil des données en temps réel	Collecte et analyse des données hebdomadaires de chaque « poste palu » afin de vérifier leur bon fonctionnement et éviter les ruptures de stock et de mesurer leur impact.	Téléphones portables, applications de saisie des données, accès au réseau de téléphonie mobile et/ou à internet.
Entomologie	Connaître les populations vectorielles et leur comportement et étudier les taux d'infection, adapter les mesures de lutte et vérifier l'élimination.	Captures, identification, détection des moustiques infectés.

Les sept piliers de la stratégie d'élimination de *P.falciparum* sont indiqués dans la colonne de gauche, les objectifs à atteindre et une description brève des activités (colonne du milieu) et les moyens techniques mis en œuvre (colonne de droite). TDR : test de diagnostic rapide d'antigènes de plasmodium. CTA : combinaison thérapeutique à base d'artémisinine. qPCR : test quantitatif d'amplification génique des plasmodium.

symptomatiques lorsque la parasitémie atteint un seuil relativement faible (environ 1500 parasites par microlitre) comparé aux densités pyrogéniques observées dans les zones hyper-endémiques d'Afrique sub-saharienne. Les symptômes apparaissent donc le plus souvent avant l'émergence de gamétocytes infectieux. Le traitement précoce par CTA auquel est ajoutée une dose unique de primaquine, active sur les gamétocytes, permet de réduire considérablement le potentiel de transmission de ces patients. Dans le programme d'élimination en cours, les agents de santé des « postes palu » sont formés à l'utilisation de la combinaison artéméther-luméfantrine à la dose standard administrée à raison de deux prises par jour pendant trois jours. Au premier jour de traitement une dose unique de 0.25 mg/kg de primaquine est ajoutée

|à la CTA. Les femmes enceintes ne reçoivent pas de primaquine et celles qui sont dans le premier trimestre de grossesse sont traitées par la quinine associée à la clindamycine. Les cas d'infection sévère sont évacués vers une structure de santé où ils reçoivent un traitement par l'artésunate par voie parentérale. L'efficacité de la CTA utilisée doit être supérieure à 90 % car les échecs parasitologiques sont une autre source importante de portage de gamétocytes. L'artéméther-luméfantrine reste efficace dans cette région malgré la présence de souches tolérantes aux artémisinines, mais une surveillance étroite s'impose du fait de la présence de résistances croisées entre la luméfantrine et la méfloquine. La faible dose de primaquine est généralement bien tolérée et ne nécessite pas de dépistage du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, fréquent dans cette partie du monde.

Traitements de masse

Les antipaludiques utilisés pour le traitement de masse (TdM) des populations dans lesquelles un réservoir parasitaire sous-microscopique important a été identifié, sont différents de ceux utilisés dans les « postes palu » pour traiter les malades. L'objectif du TdM étant l'élimination du réservoir et la protection contre une réinfection, une CTA associant l'artémisinine à une molécule d'élimination lente, est préférable. La dihydro-artémisinine-pipéraquine (DHA-P) correspond à ce profile. La dose totale administrée est de 7 mg/kg de DHA et 55 mg/kg de pipéraquine à raison d'une prise par jour pendant trois jours, associée à une dose unique de primaquine (0.25 mg/kg). Ce traitement est répété une fois par mois pendant trois mois consécutifs. La longue demi-vie d'élimination de la DHA entraine un effet prophylactique après chaque traitement d'environ un mois. L'objectif des campagnes de TdM est de donner ce traitement à 80 % ou plus de la population du village, en excluant les femmes enceintes et les nourrissons.

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

À ce jour plus de 700 « postes palu » ont été établis dans une partie reculée de l'état Karen située le long de la frontière avec la Thaïlande et sous le contrôle de groupes armés encore récemment en rébellion contre le pouvoir central birman. Dans cette zone d'environ 17 000 km^2 on estime la population à 300 000 pour un total de 1200 villages. Entre avril 2014 et novembre 2015 ces postes ont détectés 15 000 cas de paludisme dont un tiers du à *P.falciparum* dont l'incidence a fortement diminuée contrairement à celle de *P.vivax*. Cet effet différentiel caractérise l'impact du traitement précoce et confirme les observations antérieures faites du coté thaïlandais de la frontière [8]. Au cours de la même période, 190 enquêtes ont permis de détecter 30 villages où la prévalence du plasmodium sous-microscopique était supérieure à 40 % dont 20 % était du *P.falciparum*, les rendant éligibles pour une campagne de TdM. La participation de la population a été très satisfaisante puisque la grande majorité (90 %) a reçu au moins une fois le traitement de 3 jours (suffisant pour

éliminer le réservoir) et plus de 60 % ont reçu les trois doses mensuelles. Les causes principales de non-participation ont été le refus et la mobilité de la population composée essentiellement de cultivateurs travaillant parfois loin de leurs habitations. Les traitements ont été très bien tolérés et aucun effet indésirable grave n'a été enregistré. Le détail de ces résultats est disponible dans un rapport intermédiaire récemment disponible [9].

LES RISQUES

Les deux risques principaux d'un tel programme d'élimination de *P. falciparum* sont d'une part un rebond ultérieur de la transmission associée à la réintroduction du parasite dans une population dont la prémunition a baissée, et d'autre part l'aggravation des résistances.

Un rebond significatif est peu probable pour autant que le système de détection mis en place est maintenu. Cette affirmation repose sur l'expérience accumulée dans les camps de réfugiés Karen situés en Thaïlande sur cette frontière depuis plus de 30 ans. Malgré la présence de vecteurs et une majorité des réfugiés n'ayant jamais été exposée au paludisme, la transmission dans les camps a été complètement interrompue. Les rares cas importés sont détectés et traités rapidement, avant que la transmission aux vecteurs n'ait lieu. Dans une certaine mesure la plus grande susceptibilité de la population peut être considérée comme un avantage car elle signifie que les personnes infectées, malades, sont rapidement détectées. Il faut cependant insister ici, sur l'importance de maintenir le dispositif de détection précoce, poursuivre l'information donnée à la population (consulter rapidement en cas de fièvre) et ce sans doute pendant des années. Le programme d'élimination de *P. vivax* qui devrait suivre celui de *P. falciparum* servira aussi à maintenir le système en place.

La crainte d'une aggravation de la résistance du fait de l'utilisation massive d'antipaludiques est souvent citée comme argument contre les TdM. De façon plus précise, le risque est que les concentrations sanguines sub-thérapeutiques dans le mois qui suit le traitement favorisent la sélection et donc la propagation de souches résistantes de *P. falciparum*. Pour cette raison il est essentiel de surveiller la susceptibilité du parasite aux antipaludiques par tous les moyens disponibles : marqueurs moléculaires, tests in-vitro et in-vivo. Il faut néanmoins considérer les points suivants :

Dans ce programme d'élimination les personnes infectées recevant la DHA-P ont des densités parasitaires extrêmement basses et une certaine prémunition (ils sont asymptomatiques). Il est donc très improbable que certains de ces parasites puissent survivre aux fortes concentrations médicamenteuses auxquelles ils sont exposés. De fait parmi les centaines d'individus qui ont étés suivis et testés par une méthode de détection moléculaire ultra-sensible, aucun n'a présenté de persistance parasitaire dans les mois suivants, en dépit d'une forte proportion de souches « résistantes » à l'artémisinine, mais encore sensibles à la pipéraquine.

La réduction de la transmission se traduit par une diminution des cas cliniques chez lesquels le nombre de parasites circulants est considérablement plus élevé que chez les porteurs asymptomatiques et qui par conséquent sont les principales sources de parasites « de-novo » résistants. Leur nombre diminuant, le risque de sélection de ces parasites mutants diminue aussi.

Cependant cette approche médicamenteuse de l'élimination repose sur l'utilisation de combinaisons qui restent très efficaces (>90 %). Mais la résistance à la pipéraquine est déjà présente au Cambodge, et la fenêtre d'opportunité pour éliminer *P. falciparum* avec la DHA-P pourrait se refermer bientôt. Il s'agit donc bien ici d'une course contre la résistance. L'échec de l'élimination est possible mais si ces efforts permettent de gagner les quelques années qui nous séparent encore des antipaludiques de nouvelle génération, ou d'un vaccin efficace, et la santé des populations s'en trouvera grandement améliorée. Par ailleurs si l'approche adoptée ici se révèle efficace, elle pourra être reprise et adaptée par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme d'Asie du Sud Est avec le support d'organismes de financement tels que le Fond Mondial.

CONCLUSION

Il est urgent d'éliminer *P. falciparum* résistant aux dérivés de l'artémisinine dans les zones endémiques d'Asie du Sud-Est avant que le parasite ne devienne résistant aux CTA disponibles. La propagation de souches multi-résistantes à l'Afrique remettrait en question les acquis récents dans la lutte contre le paludisme, et ferait planer la menace d'un retour à la situation catastrophique des années 80-90 causée par la résistance à la chloroquine. Le projet en cours dans l'Est de la Birmanie et qui associe le traitement précoce des cas cliniques et d'élimination des foyers de parasitémie sous microscopique, semble porter ses fruits et l'incidence des infections à *P. falciparum* a fortement diminuée. Mais la course de vitesse contre la résistance n'est pas encore gagnée et le chemin à parcourir reste long et difficile. La participation des populations et le soutien des organisations locales et des instances nationales et internationales sont indispensables pour espérer une élimination durable.

RÉFÉRENCES

[1] Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, *et al*. Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria. N Engl J Med. 2009;361(5):455-67.

[2] Amaratunga C, Lim P, Suon S, Sreng S, Mao S, Sopha C, *et al*. Dihydroartemisinin-piperaquine resistance in Plasmodium falciparum malaria in Cambodia: a multisite prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2016.

[3] Carrara VI, Zwang J, Ashley EA, Price RN, Stepniewska K, Barends M, *et al*. Changes in the treatment responses to artesunate-mefloquine on the northwestern border of Thailand during 13 years of continuous deployment. PLoS ONE. 2009; 4(2):e4551.

[4] Mok S, Imwong M, Mackinnon M, Sim J, Ramaodoss R, Yi P, *et al*. Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum is associated with an altered temporal pattern of transcription. BMC Genomics. 2011;12(1):391.

[5] Ariey F, Witkowski B, Amaratunga C, Beghain J, Langlois AC, Khim N, *et al*. A molecular marker of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum malaria. Nature. 2014;505(7481):50-5.

[6] Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, *et al*. Spread of artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. N Engl J Med. 2014;371(5):411-23.

[7] Imwong M, Nguyen TN, Tripura R, Peto TJ, Lee SJ, Lwin KM, *et al*. The epidemiology of subclinical malaria infections in South-East Asia: findings from cross-sectional surveys in Thailand-Myanmar border areas, Cambodia, and Vietnam. Malaria journal. 2015;14:381.

[8] Carrara VI, Sirilak S, Thonglairuam J, Rojanawatsirivet C, Proux S, Gilbos V, *et al*. Deployment of early diagnosis and mefloquine-artesunate treatment of falciparum malaria in Thailand: the Tak Malaria Initiative. PLoS Med. 2006;3(6):e183.

[9] Malaria Elimination Task Force Interim Report, 2016. [En ligne]. Disponible sur : http://shoklo-unit.com/index.php/smru/malaria-elimination-program (Consulté le 13 février 2016).

DISCUSSION

M. François BRICAIRE

Compte tenu des divers éléments exposés sur les réservoirs, le risque de résistance, etc., a-t-on déjà des critères pour dire que le paludisme est éliminé d'une zone géographique ?

La question des critères d'élimination est tout à fait pertinente. Il n'existe pas de critères satisfaisants à notre avis. En effet l'absence de cas cliniques pendant une certaine période (3 ans selon l'OMS) ne tient pas compte de l'existence de portage asymptomatique sous-microscopique dans la population. Des critères sérologiques ont été proposés mais ils sont difficiles à utiliser à cause de la très grande variabilité des taux des anticorps et de leur demi-vie dans la circulation sanguine. La question de savoir si le paludisme a été éliminé d'une zone géographique ne pourra donc trouver une réponse que dans la durée.

M. Yves BUISSON

Comment évolue la prévalence de Plasmodium Knowlesi en Asie du Sud-est ? A-t-elle tendance à se stabiliser ou à progresser ?

La prévalence de Plasmodium Knowlesi semble être en augmentation dans certains foyers, en particulier en Malaisie et en Indonésie. Mais malheureusement les cas ne sont pas systématiquement enregistres par les programmes nationaux, l'OMS considérant qu'il s'agit d'une zoonose. Des cas ont été rapportés dans d'autres pays mais le diagnostic est difficile et les sondes moléculaires utilisées ne sont pas toujours adaptées, avec pour conséquence de nombreux faux positifs.

M. Dominique RICHARD-LENOBLE

Si dans certaines zones africaines on peut noter une baisse de la mortalité, il faut sans doute prendre en compte les mouvements de population passant du milieu rural au milieu urbain. Que pensez-vous de la dynamique apparition de souches résistances dans ce schéma général de lutte contre le paludisme ?

L'urbanisation en Afrique peut en effet être un facteur expliquant la baisse de la mortalité liée au paludisme à cause d'une transmission moins importante et d'un meilleur accès aux soins mais je n'ai pas connaissance d'études permettant de l'affirmer. Nous allons peut-être assister à une augmentation du paludisme urbain dans les années à venir. Concernant la dynamique d'apparition de la résistance il est à craindre que la plus grande utilisation de médicaments antipaludiques de mauvaise qualité ou contrefaits dans les villes, aggrave la sélection de souches résistantes.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 477-490, séance du 29 mars 2016

COMMUNICATION

Résistance de l'agent du paludisme, *Plasmodium falciparum* aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACTs) : Craintes d'une chimiorésistance généralisée

MOTS-CLÉS : PALUDISME. ARTÉMISININE. RÉSISTANCE. PARASITE. *Plasmodium falciparum*

Plasmodium falciparum resistance to artemisinin-based combination therapies (ACTs): Fears of widespread drug resistance

KEY-WORDS: MALARIA. ARTEMISININ. DRUG RESISTANCE. PARASITE. *Plasmodium falciparum*

Françoise BENOIT-VICAL , Lucie PALOQUE, Jean-Michel AUGEREAU

Françoise BENOIT-VICAL déclare être co-auteur des brevets # US61/904651 et # US62/062439 déposés par l'Institut Pasteur.

RÉSUMÉ

L'utilisation, depuis plus de 15 ans, dans le traitement du paludisme de combinaisons thérapeutiques associant un dérivé de l'artémisinine avec une molécule partenaire (dénommées ACTs pour Artemisinin-based Combination Therapies), a permis une diminution notable de la mortalité dans les régions tropicales et subtropicales. Cependant ces progrès sont gravement menacés par la diminution de l'efficacité clinique des artémisinines caractérisée par une clairance parasitaire retardée et un taux de recrudescence élevé, et rapportée dès 2008 dans l'Ouest du Cambodge. Cette résistance de Plasmodium *aux artémisinines s'est déjà étendue à plusieurs pays du Sud-est Asiatique. Cependant les ACTs restent efficaces tant que la molécule partenaire garde son activité, mais de plus en plus d'échecs*

* Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS ; Équipe *« Nouvelles molécules antipaludiques et approches pharmacologiques » ;* UPR8241 *;* 205 route de Narbonne ; BP 44099 ; 31077 Toulouse cedex. Francoise.Vical@inserm.fr

Tirés à part : Professeur Françoise BENOIT-VICAL, même adresse
Article reçu le 18 février 2016, accepté le 21 mars 2016

cliniques sont aujourd'hui corrélés à la résistance du parasite à la fois à l'artémisinine et à la molécule associée. Une des craintes majeures est la diffusion de ces parasites aux multiples résistances en Afrique subsaharienne, continent le plus touché par le paludisme, comme cela fut le cas par le passé avec d'autres traitements antipaludiques.

Il est donc indispensable de mieux comprendre, d'un point de vue phénotypique et génotypique, la résistance du parasite Plasmodium falciparum *à l'artémisinine et à ses dérivés afin de proposer de nouveaux outils thérapeutiques.*

SUMMARY

Malaria treatment with ACTs (Artemisinin-based Combination Therapies), combining a chemical derivative of artemisinin, and a partner drug has, for more than 15 years, produced a notable decrease in the mortality in tropical and subtropical areas. However, since 2008, a serious threat has emerged in western Cambodia, where the clinical efficacy of artemisinins has significantly declined, with a delayed parasite clearance rate and high recrudescence rates in the following weeks. Resistance of Plasmodium *to artemisinins is now reported in several countries in South-East Asia. ACTs remain effective as long as the partner drug retains its activity but more and more clinical failures related to parasite resistance to both artemisinin and the partner molecule are reported. A major concern is the diffusion of these resistant parasites in sub-Saharan Africa, the continent most affected by malaria, as was the case in the past with other antimalarial treatments.*

It is therefore essential to better understand, from phenotypic and genotypic points of view, the mechanisms of resistance developed by the parasite Plasmodium falciparum *face artemisinin and its derivatives in order to offer new therapeutic tools.*

INTRODUCTION

Le paludisme causé par des parasites du genre *Plasmodium* est transmis par les moustiques femelles infectés du genre *Anopheles*. Le paludisme, géo-localisé aux zones tropicales et subtropicales, est un problème de santé majeur pour plus de 3,2 milliards de personnes mais il représente également un risque important pour des millions de voyageurs. Au cours des 15 dernières années, des progrès considérables ont été accomplis dans la lutte contre le paludisme menant à une réduction de 60 % du nombre des décès au niveau mondial [1]. Cette diminution notable est due, particulièrement en Afrique sub-saharienne, à la distribution massive de moustiquaires imprégnées d'insecticide, aux stratégies de lutte anti-vectorielle, à l'utilisation des tests de diagnostic rapide et aux traitements curatifs par des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dont l'abréviation ACTs correspond au terme anglais Artemisinin-based Combination Therapies [1]. Cependant, le fardeau que représente cette maladie parasitaire reste très élevé avec environ 214 millions de nouveaux cas en 2015 et un tribut inacceptable de plus de 438 000 morts en 2014 dont plus de 300 000 sont des enfants de moins de 5 ans [1]. Par ailleurs, ces avancées considérables risquent d'être annihilées par l'émergence et la diffusion de parasites

résistants aux ACTs. De plus, cette résistance basée sur un mécanisme de quiescence ne peut être détectée par les tests *in vitro* habituellement utilisés pour surveiller la sensibilité du parasite *Plasmodium* aux médicaments utilisés sur le terrain.

LES MOLÉCULES DE LA FAMILLE DES ARTÉMISININES

L'artémisinine (ART) est une molécule isolée d'une armoise commune *Artemisia annua*, utilisée traditionnellement dans le traitement des fièvres, notamment palustres, en Chine depuis plus de 2000 ans. L'identification de cette substance active a été récompensée en 2015 par l'attribution du Prix Nobel de Médecine au Pr Y. Tu [2].

Les molécules de la famille des artémisinines (ARTs) sont une composante clé des récents succès dans la lutte contre le paludisme. Les ARTs permettent une diminution plus rapide de la parasitémie et de la fièvre que les médicaments antipaludiques conventionnels [3]. Au cours des deux dernières décennies, les combinaisons à base d'artémisinine (ACTs) ont remplacé les quinoléines et les antifolates comme médicaments de première intention dans le traitement du paludisme simple dans la plupart des pays d'endémie. L'usage des ACTs est massif avec 337 millions de doses de traitements utilisés en 2014 [1].

Les ARTs agissant sur les parasites au stade le plus jeune, dit « anneau », ces derniers sont rapidement éliminés des globules rouges et de la circulation sanguine [4] ce qui empêche donc leur maturation et leur séquestration. Ces propriétés confèrent aux ARTs une efficacité supérieure à la quinine dans le traitement du paludisme grave et compliqué au point d'être devenus le traitement de première ligne pour les patients qui en sont atteints [5]. Le traitement précoce avec des ARTs est également associé à une diminution du nombre de gamétocytes et donc à une diminution de la transmission [3].

Pour réduire le risque de chimiorésistance, la recommandation est d'utiliser les ARTs en combinaison avec d'autres agents antipaludiques. Cependant en décembre 2014, huit pays, principalement en Afrique (Angola, Cap-Vert, Colombie, Guinée équatoriale, Gambie, Sao Tomé-et-Principe, Somalie, Swaziland) proposaient toujours dans leur politique de santé des ARTs en monothérapies en dépit de leur interdiction préconisée par l'OMS, augmentant ainsi le risque de sélection de résistance à cette classe de molécules [6].

LA RÉSISTANCE AUX ACTs SUR LE TERRAIN

La définition

D'après la définition de l'OMS, la résistance à l'artémisinine (artémisinine se réfère ici à l'artémisinine et à ses dérivés) correspond à une clairance parasitaire retardée après un traitement par artésunate en monothérapie, ou après un traitement avec

une thérapie combinée à base d'artémisinine (ACT) [7]. Le délai de clairance parasitaire ne conduit pas nécessairement à l'échec thérapeutique mais la résistance à l'artémisinine pourrait faciliter la sélection de la résistance au médicament partenaire. Par ailleurs, dans certaines zones de la région du Grand Mékong, la résistance concomittante à l'artémisinine et au médicament partenaire (méfloquine, pipéraquine) entraine de réels échecs thérapeutiques aux traitements par ACT [7].

L'épicentre

La région située le long de la frontière thaïlando-cambodgienne, et plus particulièrement la province de Pailin, a toujours été l'épicentre des résistances développées par *P. falciparum* suivie d'une propagation vers les autres continents d'endémie palustre [8], comme ce fut le cas, dès 1957, avec la résistance à la chloroquine.

Cette spécificité régionale peut s'expliquer par: i) le faible accès aux médicaments qui génère un trafic de médicaments contrefaits, de mauvaise qualité, et contenant des doses sub-thérapeutiques, ii) l'utilisation de monothérapies, iii) une forte population de migrants qui ont peu ou pas accès au système de santé [9, 10]. D'un point de vue moléculaire, aucune corrélation entre la chimiorésistance et un taux de mutations accru du génome parasitaire n'a été trouvée dans ces régions, invalidant l'hypothèse d'un parasite « hypermutant » [11]. La résistance aux ARTs est héréditaire et repose donc sur une base génétique [12, 13] qui semble avoir été sélectionnée parmi une population de parasites prédisposés présentant un polymorphisme des gènes *fd* (ferrodoxin), *arps10* (apicoplast ribosomal protein S10), *mdr2* (multidrug resistance protein 2) et *crt* (chloroquine resistance transporter). Ces travaux indiquent que le risque d'émergence de nouvelles mutations causant la résistance aux ARTs est favorisé par des facteurs génétiques spécifiques au sein d'une population parasitaire [14].

L'émergence et la diffusion (Figure 1)

Des signes alarmants de résistance aux ARTs ont émergé en 2006, le long de la frontière thaïlando-cambodgienne, le Cambodge étant le premier pays à avoir adopté les ACTs comme traitement de première ligne dans leur politique nationale (artésunate / méfloquine et dihydroartémisinine / pipéraquine).

Des analyses rétrospectives indiquent que la résistance aux ARTs a probablement émergé en 2001 [7].

En 2008, Noedl, et *al.* a rapporté une résistance à l'artésunate corrélée à une clairance parasitaire retardée en Thaïlande et au Cambodge [15]. Dondorp, et *al.* [16] a confirmé cette réduction de l'efficacité de l'artésunate en monothérapie à Pailin (ouest du Cambodge) caractérisée par un temps de clairance parasitaire lent (72-84 h *versus* 48-54 h) et des taux plus élevés d'échecs cliniques dus à une recrudescence parasitaire comparativement à Wang Pha (nord-ouest de la Thaïlande).

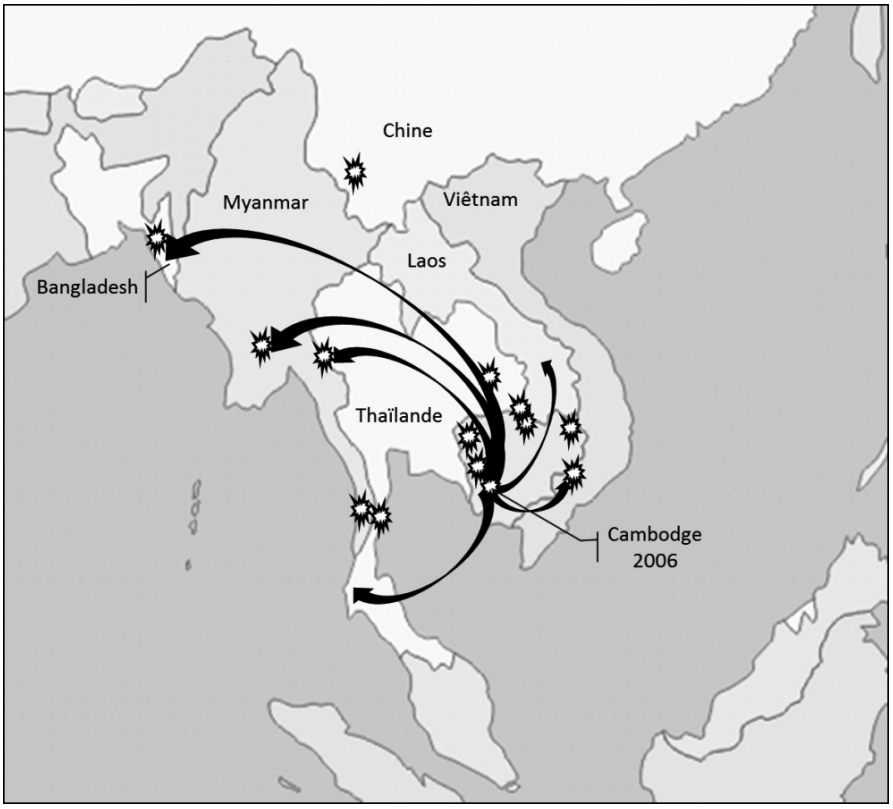


Fig. 1. — Émergence et diffusion de la résistance de *P. falciparum* aux artémisinines. *Adapté d'après [14, 45, 46]*

La résistance à l'artésunate en monothérapie est maintenant installée non seulement en Thaïlande et au Cambodge mais aussi au Myanmar, au Viêtnam et au Laos [7].

A ce jour, aucune résistance aux ACTs n'est rapportée en Afrique mais la menace est aggravée par la démonstration récente que les parasites résistants aux artémisinines et originaires d'Asie semblent capables d'infecter et d'être transmis par un large panel d'espèces d'anophèles, dont la principale espèce africaine *Anopheles gambiae* [17]. Quand on sait que 80 % des morts dus au paludisme sont concentrés dans 15 pays, essentiellement en Afrique [1], la détection précoce de la résistance aux ACTs sur ce continent devient une priorité majeure. Dans les zones où la transmission est élevée, comme en Afrique, les niveaux accrus d'immunité face au parasite *Plasmodium* des populations contribuent à une clairance parasitaire rapide. Ainsi une étude récente préconise l'utilisation, en Afrique, d'un seuil d'alerte de 5 % de cas présentant une parasitémie détectable au 3e jour après traitement par ACTs, au lieu des 10 % utilisés par l'OMS en Asie [18].

L'impasse thérapeutique

Année après année, le nombre de morts et de cas de paludisme sévère diminuent mais ces avancées sont fragiles [19] et l'OMS ne peut que constater l'augmentation significative des cas de résistance [7].

Dans les ACTs, le choix de la molécule partenaire des ARTs est basé sur l'absence de résistance des parasites, mais aussi sur les propriétés pharmacocinétiques de cette molécule qui possède une demi-vie de plusieurs jours à plusieurs semaines alors que celle des ARTs est limitée à quelques heures. De ce fait, les parasites restants, à la suite de l'action de l'ART, se retrouvent rapidement face à la seule molécule partenaire augmentant ainsi le risque de générer une nouvelle résistance. La résistance des parasites aux ARTs amplifie ce phénomène qui se traduit déjà sur le terrain par des échecs de traitement aux ACTs. Ces derniers ont seulement été observés pour l'instant en Asie du sud-est où, en plus de la résistance aux ARTs, les parasites peuvent être aussi résistants à la molécule partenaire (comme la méfloquine [20] ou la pipéraquine [21, 22]). Dans de tels cas, le traitement par l'ACT déficient est remplacé par un autre dont l'efficacité thérapeutique est évaluée tous les deux ans afin d'adapter le traitement au plus vite [1].

Ces résistances mettent en péril les progrès accomplis pour contrôler et éliminer le paludisme et sont donc une préoccupation majeure de santé publique. Cette situation est d'autant plus critique qu'il n'existe actuellement aucun médicament susceptible de remplacer les ACTs [7]. Parmi les candidats-médicaments en cours d'étude, nombreux sont des peroxydes au mécanisme d'action proche des ARTs faisant craindre des résistances croisées. D'autres composés chimiquement différents sont en phase II d'étude clinique (ferroquine, spiroindolones, imidazolopiperazines, etc.) [23] et leur utilisation est prévue, pour la plupart, en association avec un dérivé de l'ART [24].

LA QUIESCENCE : Un nouveau mécanisme de résistance développé par *P. falciparum*

Première mise en évidence

La demi-vie de clairance parasitaire chez un patient est définie comme le temps nécessaire pour que la parasitémie soit réduite de moitié consécutivement à un traitement antiparasitaire. Son allongement est associé à un risque accru de recrudescence parasitaire et fait donc l'objet de suivis épidémiologiques. Ce sont ces retards de clairances parasitaires après traitement qui ont permis la mise en évidence de la résistance clinique aux ARTs.

Étonnamment, il n'est pas possible de corréler cette résistance clinique aux ARTs et aux ACTs avec une perte de la chimiosensibilité des parasites à ces molécules, déterminée *in vitro* avec le test standard de l'OMS [16] et basé sur la mesure du taux de multiplication des plasmodies soumises à des concentrations croissantes de ces

composés. Si ce test permet de révéler facilement la résistance aux antipaludiques conventionnels comme les quinoléines et antifolates, il ne parvient pas pour autant à mettre en évidence une sensibilité réduite aux ARTs, ce qui conduit à envisager un mécanisme de résistance fondamentalement différent. Les retards de clairance et les taux de recrudescence *in vivo* ont suggéré que certains parasites peuvent survivre au traitement et sont ensuite capables de reprendre leur cycle de maturation cellulaire, une fois l'artémisinine éliminée. Ces parasites étaient suspectés présenter un métabolisme réduit telles des « belles au bois dormant » [4] sur lesquelles le traitement n'avait plus d'effet.

La résistance aux ARTs apparait donc liée à un nouveau mécanisme cellulaire tout à fait distinct de ceux décrits pour les autres antipaludiques et qui impliquent des mutations soit de transporteurs soit de la cible.

Quiescence / dormance

Il a été démontré grâce aux études menées sur la lignée F32-ART (une lignée parasitaire établie *in vitro* et hautement résistante à l'ART, capable de survivre à des doses élevées d'ART correspondant à 7000 fois la valeur de la CI_{50} observée avec la lignée parentale F32-Tanzania) puis confirmé sur des isolats du Cambodge, que la résistance de *P. falciparum* aux ARTs est médiée par un mécanisme de type quiescence/dormance, c'est-à-dire un arrêt du cycle cellulaire, expliquant ainsi que les parasites apparaissent toujours sensibles dans les tests standards de chimiosensibilité *in vitro* [25-28].

Ces parasites quiescents sont à l'origine des clairances retardées ainsi que des recrudescences parasitaires observées une fois que les concentrations plasmatiques en antipaludiques chez le patient sont descendues en dessous de leur seuil d'efficacité. Les études cinétiques de prolifération des parasites *in vitro* ont par la suite montré que seul un faible nombre de parasites survivent au traitement complet et sont ensuite capables de se développer à nouveau une fois le médicament éliminé.

Cette capacité à entrer en quiescence n'est pas une exclusivité des parasites résistants aux ARTs. Elle se retrouve également chez plusieurs souches de parasites de laboratoire sensibles après une exposition aux dérivés de l'ART [29, 30] et se traduit par des cinétiques de prolifération parasitaire et des taux de recrudescence variables. Cela suggère que la capacité de quiescence induite par les ARTs est une propriété intrinsèque de *P. falciparum* [29, 31]. Cependant la capacité de quiescence et de recrudescence des parasites résistants aux ARTs après exposition à la DHA (dihydroartémisinine) est 10 à 1000 fois plus élevée que celle des souches sensibles [25-27].

Par ailleurs, des phases de repos/quiescence sont également connues chez d'autres espèces de *Plasmodium*, tels les hypnozoïtes hépatiques de *P. vivax* et de *P. ovale,* responsables de rechutes plusieurs semaines ou mois après la guérison du patient, mais ces formes spécifiques sont absentes chez *P. falciparum*.

Les stades concernés

La quiescence se met en place, en présence d'ARTs, au tout premier stade du cycle érythrocytaire du parasite, appelé « anneau » en raison de sa forme caractéristique. Cependant ce phénomène ne concerne qu'une infime partie des parasites au stade « anneau », ce qui lui confère un caractère très particulier comparativement aux autres mécanismes de résistance connus qui affectent généralement tous les individus d'une population clonale [26, 29]. Par ailleurs, les parasites résistants aux ARTs ont un développement ralenti au stade anneau [32], ce qui pourrait favoriser leur mise en quiescence lors d'un traitement par ARTs. Au sein même de cette population de parasites au stade anneau, il a été démontré que l'âge des parasites après invasion du globule rouge est un facteur important dans leur capacité à résister. Ainsi, après un traitement de 6 heures en présence de 700 nM de DHA, les parasites au stade anneau, âgés de 0 à 3 heures post-invasion (test $RSA^{0\text{-}3h}$; Ring-stage Survival Assay), ont une capacité de quiescence plus de cinq fois supérieure à celle des stades âgés de 9 à 12 heures [33]. Cette capacité d'entrer en quiescence a été également rapportée au stade suivant (trophozoïte ; 13-16 heures post-invasion) pour les parasites hautement résistants aux ARTs de la lignée F32-ART5 [27].

Quiescence et chimiorésistance

Le phénomène de quiescence en relation avec un traitement médicamenteux est bien connu en bactériologie et en oncologie. Les cellules cancéreuses humaines, par exemple, peuvent survivre à une chimiothérapie en arrêtant leur cycle cellulaire en phase G1 [34]. Par ailleurs, des dérivés synthétiques de l'ART induisent un arrêt du cycle cellulaire en G0 / G1 dans les lignées cellulaires cancéreuses et diminuent le nombre de cellules entrant en phase S [35]. Chez *Plasmodium,* le stade anneau impliqué dans la quiescence, correspondrait à la phase G1 du cycle cellulaire [36]. Des parallèles peuvent être ainsi établis entre les parasites résistants aux ARTs comme ceux de la lignée F32-ART et les cellules souches cancéreuses : i) arrêt de leur cycle cellulaire en phase G1 ; ii) capacité à résister à la chimiothérapie ; iii) faible proportion de la population cellulaire capable d'échapper au traitement en entrant en quiescence ; iv) implication de protéines CDK (cycline-dependent kinases) [26, 37].

LE GÈNE *Pfk13*, MARQUEUR MOLÉCULAIRE LIÉ A LA RÉSISTANCE À L'ARTÉMISININE

Sans marqueur moléculaire, il était impossible de déterminer si de nouveaux foyers émergents de résistance aux ARTs étaient le résultat de la propagation de parasites résistants ou si la résistance apparaissait *de novo*. De plus, la diffusion de la résistance aux ARTs était difficile à appréhender. En effet, les modèles de résistance existants, établis sur la résistance aux antifolates, aux 4-amino-quinoléines et aux

aryl-amino-alcools, étaient inadaptés à ce nouveau mécanisme développé par le parasite face aux ARTs. Seule une approche originale associant la biologie, la génomique, la clinique et l'épidémiologie a permis l'identification d'un marqueur moléculaire associé à la résistance aux ARTs. La comparaison du génome complet séquencé de la souche de laboratoire résistante F32-ART à celui de sa souche jumelle restée sensible a conduit à l'identification chez F32-ART d'une mutation ponctuelle dans la région en hélice de la protéine Kelch dont le gène est porté par le chromosome 13 [25]. L'étude du polymorphisme du gène *Pfk13* dans des isolats résistants du Cambodge a démontré l'étroite corrélation entre la présence de ce gène muté et la résistance des parasites chez les patients. Le rôle central du locus k13 dans la résistance de *P. falciparum* aux ARTs a été confirmé par des modifications du génome d'isolats cliniques cambodgiens et de diverses souches de laboratoire soit en introduisant la mutation dans des parasites sensibles, soit en restaurant le caractère sauvage dans des parasites résistants [38].

L'analyse spatio-temporelle de nombreuses souches recueillies au Cambodge au cours de la dernière décennie a montré une augmentation progressive de la fréquence des parasites mutants K13 dans les provinces affectées par la résistance [25]. Cette résistance associée à la mutation du gène *Pfk13* est maintenant étendue à la région du Grand Mékong [7].

Jusqu'à présent, et malgré la présence de souches de parasites présentant également des mutations du gène *Pfk13* en Afrique, aucune corrélation n'a pu être établie avec une perte de sensibilité du parasite sur ce continent [39, 40]. Cela pourrait refléter l'importance des fonds génétiques des parasites dans lesquels les mutations émergent. Des études de modifications du génome ont en effet montré que l'impact des diverses mutations de *Pfk13* sur la clairance parasitaire et sur le taux de survie des parasites au stade anneau était dépendant du fond génétique des parasites [25, 38].

LA MULTI-RÉSISTANCE PEUT ETRE INDUITE APRÈS UNE SIMPLE PRESSION MÉDICAMENTEUSE PAR L'ARTÉMISININE

Dans un contexte de pression prolongée exercée par les ARTs sur le terrain, seules ou en combinaison, une étude a été conduite *in vitro* afin d'en évaluer l'impact sur les parasites. La souche F32-ART5, lignée clonale sélectionnée après 5 ans de pressions séquentielles à doses croissantes d'ART, est apparue sensible à tous les antipaludiques y compris les ARTs dans le test standard de chimiosensibilité basé sur la prolifération cellulaire. Cependant, ces parasites ont montré *in vitro* des taux de recrudescence élevés par rapport à la souche sensible après un traitement de 48 heures non seulement aux différents dérivés de l'ART mais également à d'autres antipaludiques telles que les quinoléines (amodiaquine, méfloquine, chloroquine, quinine) ou la pyriméthamine [27]. Une résistance généralisée à la plupart des autres médicaments antipaludiques a donc été acquise après une simple pression au long

cours d'ART. Ce nouveau profil de résistance est cependant différent des multi-résistances classiques puisque les parasites ne se multiplient pas en présence du médicament et qu'ils ne portent pas les stigmates génotypiques classiquement associés à la résistance à la pyriméthamine ou aux quinoléines. Parmi les mutations identifiées dans le génome des parasites F32-ART5 multi-tolérants [27], apparaît la mutation non-sens de PF3D7_1115700 codant pour la falcipaïne 2a, une cystéine protéase impliquée dans l'hydrolyse de l'hémoglobine [41]. L'absence de cette enzyme fonctionnelle pourrait expliquer la diminution de l'efficacité des quinoléines et des endopéroxydes basée sur l'interaction de ces molécules avec les produits issus de la digestion de l'hémoglobine par le parasite [42] ainsi que la baisse de sensibilité des stades trophozoïtes aux ARTs [43] mais elle n'explique pas la diminution de l'efficacité de la pyriméthamine dont l'activité n'est pas liée au métabolisme de l'hémoglobine.

Ce modèle *in vitro* a donc révélé que *P. falciparum* peut acquérir la capacité de survivre à divers antipaludiques après une pression médicamenteuse prolongée avec la seule ART. Ainsi *P. falciparum* est capable d'entrer en quiescence non seulement en présence d'ART [26, 28] mais aussi d'autres antipaludiques [27], puis de reprendre son cycle cellulaire après élimination de ces molécules. Seule l'atovaquone échappe à cette multi-tolérance en restant efficace sur la lignée F32-ART5 [27]. Cela s'explique par son mode d'action basé sur l'inhibition du transfert d'électrons de la chaîne respiratoire au niveau mitochondrial maintenue active chez les parasites quiescents [44].

Malheureusement, la résistance à l'atovaquone est facilement et rapidement sélectionnée sur le terrain, et ce de manière indépendante de l'ART. Néanmoins, ces données indiquent que le mode d'action des molécules à intégrer dans de nouvelles combinaisons thérapeutiques devra être pris en considération afin de cibler les parasites quiescents et ainsi lutter efficacement contre la résistance aux ACT en zones d'endémie palustre. Enfin, il faut intégrer que les tests standards de chimiosensibilité *in vitro* peuvent prédire une bonne sensibilité des parasites et donc une efficacité du traitement, alors que les parasites sont en fait résistants parce qu'ils sont quiescents. Il est donc indispensable de rechercher avec des tests pertinents si le phénomène de multi-résistance identifié *in vitro* est également présent sur le terrain afin de pouvoir adapter les politiques thérapeutiques en conséquence.

CONCLUSION

La résistance de *Plasmodium* aux ARTs est corrélée au nombre accru de formes intra-érythrocytaires jeunes (stade anneau) entrant en quiescence lors d'une exposition aux ARTs. Ce mode de survie leur permet ainsi de reprendre rapidement leur croissance une fois le traitement éliminé. Cette capacité de résistance aux ARTs est conférée par des mutations du gène *Pfk13*. Le polymorphisme du gène *Pfk13* est actuellement considéré comme la signature moléculaire fiable de la résistance aux

dérivés de l'ART et est utilisé selon les recommandations de l'OMS pour le suivi épidémiologique de cette résistance. L'émergence de parasites résistants à la fois aux ARTs et aux molécules partenaires ainsi que l'absence d'antipaludiques de remplacement disponibles à court terme sont des éléments particulièrement inquiétants dans la lutte contre le paludisme. Par ailleurs, la possibilité que sur le terrain, le parasite puisse devenir multi-tolérant, comme cela a été montré *in vitro* après une pression médicamenteuse de plusieurs années avec de l'ART uniquement, devrait être une préoccupation majeure des instances gouvernementales et internationales qui basent leurs politiques thérapeutiques sur l'utilisation massive des ACTs. La compréhension fine des voies biochimiques impliquées dans ce mécanisme original de résistance pourra conduire à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques permettant soit de découvrir de nouveaux antipaludiques, soit à travers le contrôle de la quiescence de sauvegarder l'efficacité des ACTs actuellement utilisés.

RÉFÉRENCES

[1] WHO. World Malaria Report 2015. World Health Organization ; 2015.

[2] Nobel Committee. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/. 2015.

[3] Adjuik M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, et *al.* Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. Lancet. 2004;363:9-17.

[4] White N. The parasite clearance curve. Malar J. 2011;10:278.

[5] Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, *et al.* Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. Lancet. 2010; 376:1647-57.

[6] WHO. World Malaria Report 2014. World Health Organization ; 2014.

[7] WHO. Status Report on Artemisinin and ACT resistance. World Health Organization ; 2015.

[8] Mita T, Tanabe K, Kita K. Spread and evolution of *Plasmodium falciparum* drug resistance. Parasitol Int. 2009;58:201-9.

[9] Packard RM. The origins of antimalarial-drug resistance. N Engl J Med. 2014; 371:397-9.

[10] Samarasekera U. Countries race to contain resistance to key antimalarial. Lancet. 2009;374:277-80.

[11] Brown TS, Jacob CG, Silva JC, Takala-Harrison S, Djimde A, Dondorp AM*, et al.* Plasmodium falciparum field isolates from areas of repeated emergence of drug resistant malaria show no evidence of hypermutator phenotype. Infect Genet Evol. 2015;30:318-322.

[12] Phyo AP, Nkhoma S, Stepniewska K, Ashley EA, Nair S, McGready R*, et al.* Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. Lancet. 2012;379:1960-6.

[13] Anderson TJ, Nair S, Nkhoma S, Williams JT, Imwong M, Yi P*, et al*. High heritability of malaria parasite clearance rate indicates a genetic basis for artemisinin resistance in western Cambodia. J Infect Dis. 2010;201:1326-1330.

[14] Miotto O, Amato R, Ashley EA, MacInnis B, Almagro-Garcia J, Amaratunga C*, et al.* Genetic architecture of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum. Nat Genet. 2015;47:226-234.

[15] Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D, Fukuda MM. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. N Engl J Med. 2008;359:2619-20.

[16] Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J*, et al.* Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. N Engl J Med. 2009;361:455-67.

[17] St Laurent B, Miller B, Burton TA, Amaratunga C, Men S, Sovannaroth S*, et al.* Artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* clinical isolates can infect diverse mosquito vectors of Southeast Asia and Africa. Nat Commun. 2015;6:8614.

[18] WWARN, Artemisinin based Combination Therapy Africa Baseline Study Group. Clinical determinants of early parasitological response to ACTs in African patients with uncomplicated falciparum malaria: a literature review and meta-analysis of individual patient data. BMC Med. 2015;13:212.

[19] Newman RD. Relegating malaria resurgences to history. Malar J. 2012;11:1-2.

[20] Na-Bangchang K, Muhamad P, Ruaengweerayut R, Chaijaroenkul W, Karbwang J. Identification of resistance of *Plasmodium falciparum* to artesunate-mefloquine combination in an area along the Thai-Myanmar border: integration of clinico-parasitological response, systemic drug exposure, and *in vitro* parasite sensitivity. Malar J. 2013;12:263.

[21] Leang R, Taylor WR, Bouth DM, Song L, Tarning J, Char MC*, et al.* Evidence of falciparum malaria multidrug resistance to artemisinin and piperaquine in western Cambodia: dihydroartemisinin-piperaquine open-label multicenter clinical assessment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(8):4719-26.

[22] Duru V, Khim N, Leang R, Kim S, Domergue A, Klœung N*, et al.* Plasmodium falciparum dihydroartemisinin-piperaquine failures in Cambodia are associated with mutant K13 parasites presenting high survival rates in novel piperaquine *in vitro* assays: retrospective and prospective investigations. BMC Med. 2015;13:305.

[23] Held J, Jeyaraj S, Kreidenweiss A. Antimalarial compounds in Phase II clinical development. Expert Opin Investig Drugs. 2015;24:363-382.

[24] Medicines for Malaria Venture M. Interactive R&D portfolio. http://www.mmv.org/research-development/interactive-rd-portfolio: MMV ; 2016.

[25] Ariey F, Witkowski B, Amaratunga C, Beghain J, Langlois AC, Khim N*, et al.* A molecular marker of artemisinin resistant *Plasmodium falciparum* malaria. Nature. 2014;505:50-5.

[26] Witkowski B, Lelievre J, Barragan MJ, Laurent V, Su XZ, Berry A*, et al.* Increased tolerance to artemisinin in *Plasmodium falciparum* is mediated by a quiescence mechanism. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:1872-7.

[27] Ménard S, Ben Haddou T, Ramadani AP, Ariey F, Iriart X, Beghain J*, et al.* Induction of Multidrug Tolerance in *Plasmodium falciparum* by Extended Artemisinin Pressure. Emerg Infect Dis J. 2015;21:1733-41.

[28] Witkowski B, Khim N, Chim P, Kim S, Ke S, Klœung N*, et al.* Reduced artemisinin susceptibility of *Plasmodium falciparum* ring stages in western Cambodia. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:914-23.

[29] Teuscher F, Gatton ML, Chen N, Peters J, Kyle DE, Cheng Q. Artemisinin-induced dormancy in *Plasmodium falciparum*: duration, recovery rates, and implications in treatment failure. J Infect Dis. 2010;202:1362-8.

[30] Codd A, Teuscher F, Kyle DE, Cheng Q, Gatton ML. Artemisinin-induced parasite dormancy: a plausible mechanism for treatment failure. Malar J. 2011;10:56.

[31] Hoshen MB, Na-Bangchang K, Stein WD, Ginsburg H. Mathematical modelling of the chemotherapy of *Plasmodium falciparum* malaria with artesunate: postulation of 'dormancy', a

partial cytostatic effect of the drug, and its implication for treatment regimens. Parasitology. 2000;121:237-246.

[32] Mok S, Ashley EA, Ferreira PE, Zhu L, Lin Z, Yeo T*, et al.* Drug resistance. Population transcriptomics of human malaria parasites reveals the mechanism of artemisinin resistance. Science. 2015;347:431-435.

[33] Witkowski B, Amaratunga C, Khim N, Sreng S, Chim P, Kim S*, et al.* Novel phenotypic assays for the detection of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: in-vitro and ex-vivo drug-response studies. Lancet Infect Dis. 2013;13:1043-9.

[34] Phadke MS, Krynetskaia NF, Mishra AK, Krynetskiy E: Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase depletion induces cell cycle arrest and resistance to antimetabolites in human carcinoma cell lines. J Pharmacol Exp Ther. 2009;331:77-86.

[35] Alagbala AA, McRiner AJ, Borstnik K, Labonte T, Chang W, D'Angelo JG*, et al.* Biological mechanisms of action of novel C-10 non-acetal trioxane dimers in prostate cancer cell lines. J Med Chem. 2006;49:7836-42.

[36] Doerig C, Chakrabarti D, Kappes B, Matthews K. The cell cycle in protozoan parasites. *P*rog Cell Cycle Res. 2000;4:163-83.

[37] Natalang O, Bischoff E, Deplaine G, Proux C, Dillies MA, Sismeiro O*, et al.* Dynamic RNA profiling in *Plasmodium falciparum* synchronized blood stages exposed to lethal doses of artesunate. BMC Genomics. 2008;9:388.

[38] Straimer J, Gnadig NF, Witkowski B, Amaratunga C, Duru V, Ramadani AP*, et al.* Drug resistance. K13-propeller mutations confer artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* clinical isolates. Science. 2015;347:428-31.

[39] Kamau E, Campino S, Amenga-Etego L, Drury E, Ishengoma D, Johnson K*, et al.* K13-Propeller Polymorphisms in *Plasmodium falciparum* Parasites From Sub-Saharan Africa. J Infect Dis. 2015;211:1352-5.

[40] Taylor SM, Parobek CM, DeConti DK, Kayentao K, Coulibaly SO, Greenwood BM*, et al.* Absence of putative *Plasmodium falciparum* artemisinin resistance mutations in sub-Saharan Africa: A molecular epidemiologic study. J Infect Dis. 2015;211:680-8.

[41] Sijwali PS, Rosenthal PJ. Gene disruption confirms a critical role for the cysteine protease falcipain-2 in hemoglobin hydrolysis by *Plasmodium falciparum.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:4384-9.

[42] Foley M, Tilley L. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance and prospects for new agents. Pharmacol Ther. 1998;79:55-87.

[43] Klonis N, Crespo-Ortiz MP, Bottova I, Abu-Bakar N, Kenny S, Rosenthal PJ*, et al.* Artemisinin activity against *Plasmodium falciparum* requires hemoglobin uptake and digestion. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108:11405-10.

[44] Peatey CL, Chavchich M, Chen N, Gresty KJ, Gray KA, Gatton ML*, et al.* A small subset of artemisinin induced dormant *P. falciparum* parasites maintain mitochondrial membrane potential and resume growth *in vitro*. J Infect Dis. 2015;212(3):426-34.

[45] Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S*, et al.* Spread of Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria. N Engl J Med. 2014;371:411-23.

[46] Huang F, Takala-Harrison S, Jacob CG, Liu H, Sun X, Yang H*, et al.* A single mutation in K13 predominates in southern china and is associated with delayed clearance of *Plasmodium falciparum* following artemisinin treatment. J Infect Dis. 2015;212:1629-35.

DISCUSSION

M. Yves BUISSON

Est-ce que la mutation du gène K13 responsable de la résistance à l'artémisinine est stable ?

Que se passe-t-il si on cultive la souche résistante sans pression de sélection ? Observe-ton une réversion de la mutation de résistance ?

La souche F32-ART a été sélectionnée durant 5 ans par pressions médicamenteuses avec des doses croissantes et séquentielles d'artémisinine mais la mutation K13 a été acquise moins de 1 an après le début des pressions médicamenteuses. Cette mutation est stable puisque nous avons démontré que la souche F32-ART peut être maintenue en culture sans pression médicamenteuse pendant plusieurs mois sans qu'une diminution de la chimio-résistance, ni une réversion de la mutation K13 ne soient observées.

M. Jean-Yves LEGALL

Quelle est la nature du gène K13 ? Pour quelle protéine code-t-il et cette protéine appartient à quel métabolisme ?

Le gène *pfk13* code pour une protéine en hélices impliquée dans des interactions protéine-protéine. La fonction exacte de la protéine PfK13 n'est pas encore connue. Sur la base des homologies de PfK13 avec la protéine humaine Keap1, ce gène pourrait être impliqué dans la réponse cellulaire au stress oxydant.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 491-492, séance du 29 mars 2016

CONCLUSIONS

« Un monde sans paludisme » : aperçu du programme stratégique de la fondation Bill et Melinda Gates

Sophie ALLAUZEN *

Par le biais d'une série de nouvelles stratégies et le développement d'outils innovants, la fondation Bill & Melinda Gates s'est lancée dans un programme important dédié à l'éradication du paludisme dans les vingt prochaines années, objectif extrêmement ambitieux mais considéré possible avec un engagement international suffisant. Ce programme se focalise autour de trois axes stratégiques majeurs : « *Eliminate, Prevent* et *Mobilize* ».

L'objectif de l'axe « *Eliminate* » est de démontrer qu'une accélération sur la voie de l'élimination est possible en ajoutant de nouvelles stratégies aux interventions existantes et/ou en utilisant les outils actuels de façon différente, combinés avec une concentration des ressources sur les approches considérées les plus efficaces. Ces efforts se focalisent sur l'identification et le traitement de touts les sujets infectés en utilisant la surveillance comme rôle central, en collaborant au niveau régional tout en s'adaptant aux échecs émergents et en intégrant le programme d'élimination dans les systèmes de santé avec un fort engagement des pouvoir publics. Les régions majeures ciblées aujourd'hui et en priorité sont l'Asie du sud-est, l'Hispaniola et l'Afrique sub-saharienne.

L'axe « *Prevent* » s'efforce de déployer rapidement de nouveaux outils en facilitant leur autorisation réglementaire, essayant d'éliminer les obstacles de mise sur le marché et en investissant dans la Recherche & Développement (R&D). Ses efforts soutiennent les innovations à court terme telle que la recherche de vaccins plus efficaces, l'analyse du potentiel des médicaments actuels à obtenir une guérison totale au niveau individuel et au niveau des populations et sur le développement de méthodes de contrôle des vecteurs par transformations génétiques. Au niveau diagnostique, un effort important est déployé afin de développer des tests plus sensibles permettant la détection d'individus asymptomatiques potentiellement responsables de transmission.

* Senior Program Officer Integrated Development, Global Health, Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, USA

Enfin, l'axe « *Mobilize* » se focalise sur l'aspect financier et l'installation de nouvelles méthodes de financement. Son objectif principal est d'obtenir un doublement les fonds mondiaux dans les huit prochaines années de façon à assurer que le paludisme occupe une place de choix à l'ordre du jour mondial et rassemble le soutien et les ressources politiques nécessaires pour une éradication future. Le travail dans ce domaine est dédié au déploiement de méthodes de communication efficaces visant non seulement à maintenir le support des donateurs actuels mais à plaider en faveur d'une augmentation des investissements des pays affectés.

La fondation Gates investit en moyenne $200 millions par an dans le programme du paludisme, soit au total dans les 10 dernières années, $1,12 milliard, dont 50 % dédié à la R&D seulement pour le développement de nouveaux outils. Le nombre total de subventions à projets est aujourd'hui de 150.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 493-495, séance du 29 mars 2016

Élimination du paludisme, un objectif envisageable ? Coordonner les actions

Pierre BUFFET * et Martin DANIS **

Plusieurs résultats de la lutte antipaludique au cours des quinze dernières années incitent à un certain optimisme :

La lutte antivectorielle grâce aux moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILDA, 189 millions distribués en 2014 en Afrique) a fortement contribué à la diminution de la transmission du paludisme. Cependant la résistance des anophèles aux pyréthrinoïdes, l'insecticide le plus utilisé, s'étend. En Afrique, des populations d'anophèles semblent changer de comportement, piquant l'homme le jour et à l'extérieur des maisons, diminuant l'impact des MILDA. Le lâchage en zone d'endémie de populations d'anophèles génétiquement modifiés, soit rendues incapables de transmettre le *Plasmodium*, soit entrainant la disparition des moustiques vecteurs sauvages, est une idée théoriquement séduisante, mais dont la faisabilité en conditions réelles et l'impact sur l'équilibre des écosystèmes sont inconnus.

La vaccination antipalustre pourrait constituer une arme d'appoint dans ce combat. Malheureusement le vaccin dont le développement est le plus avancé, le RTS, S (antigène de surface du sporozoïte) ne protège selon les informations les plus récentes que 18,3 % à 36,3 % des enfants selon l'âge et l'administration ou non d'un rappel. D'autres candidats vaccins semblent intéressants : antigène de surface de mérozoïte (MSP3), sporozoïte entier (PfSPZ), mais sont encore en cours d'évaluation.

Les stratégies de traitements les plus efficaces pour aboutir à l'élimination dépendent du niveau d'endémicité : en zones de transmission importante et pérenne, la priorité est au traitement rapide des cas cliniques et à la chimioprévention par traitement intermittent systématique de populations cibles ; dans les zones où la transmission est devenue faible, le traitement de masse de toute la population ou de sous-populations identifiées comme à risque élevé de portage, par une combinaison thérapeutique bien tolérée comportant éventuellement une molécule gamétocytocide est proposé. Parmi les quelques nouveaux antipaludiques en cours de dévelop-

* Centre National de Référence paludisme, Université Paris Descartes et Institut National de la Transfusion Sanguine.
** Membre de l'Académie nationale de médecine.

pement, certains semblent prometteurs : nouveau mode d'action, actif sur tous les stades, administrable en prise unique per os, peu onéreux. Dans tous les cas la surveillance de l'émergence des chimiorésistances par des marqueurs moléculaires (artémisinine) et l'évaluation de l'efficience et de la sécurité des traitements, souvent négligées, s'imposent.

L'élimination du paludisme n'est plus une utopie, pour peu que les armes de la lutte soient utilisées simultanément sur tous les stades du cycle de vie du parasite. Une meilleure coordination des actions et des recommandations claires d'autorités internationales sont nécessaires. La pérennité et l'efficacité d'engagements des organisations non gouvernementales et des autorités sanitaires internationales et nationales seront un élément déterminant de l'évolution de l'endémie. Nous espérons que les experts qui vous ont exposé leurs espoirs en Afrique de l'ouest, ou leurs succès en Asie du sud-est, les craintes de chimiorésistances, les stratégies de parades aux obstacles, vous ont convaincu des bénéfices potentiels d'une détermination agissante. Le combat sera long et la vigilance devra se prolonger des années, au vu des réémergences observées dans le monde, entre autres en Grèce en 2010-12. La surveillance des paludismes d'importation et des anophèles vecteurs s'imposent. L'élimination du paludisme sera acquise dans 20 ans dit la fondation Gates, l'éradication peut être dans 30 ans. Le bilan 2015 confirme un début prometteur, continuons le combat !

RÉFÉRENCES

[1] Weetman D, Donnelly MJ. Evolution of insecticide resistance diagnostics in malaria vectors. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2015;109(5):291-3.

[2] Russell TL, Govella NJ, Azizi S *et al*. Increased proportions of outdoor feeding among residual malaria vector populations following increased use of insecticide-treated nets in rural Tanzania. Malar J. 2011;10:80.

[3] Riehle MM, Guelbeogo WM, Gneme A *et al.* A cryptic subgroup of *Anopheles gambiae* is highly susceptible to human malaria parasites. Science. 2011;331(6017):596-8.

[4] Hammond A, Galizi R, Kyrou K *et al.* A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae.* Nat Biothecnol. 2016;34(1): 78-83.

[5] Gantz VM, Jasinskiene N, Tatarenkova O *et al.* Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. Proc Natl Acad Sci USA. 2015;112(49):E6736-43.

[6] Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E *et al.* The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. Nature. 2015;526(7572):207-11.

[7] Vaccines: a step change in malaria prevention? Editorial. Lancet 2015.25;385:1591.

[8] Baragaña B, Hallyburton I, Lee MC *et al.* A novel multiple-stage antimalarial agent that inhibits protein synthesis. Nature. 2015;522(7556):315-20.

[9] von Seidlein L, Dondorp A. Fighting fire with fire: mass antimalarial drug administrations in an era of antimalarial resistance. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;1:1-16.

[10] Cibulskis R Rietveld A. Elimination Field Manual Update, presented on 11 September 2014. Global Malaria Programme. WHO. [En ligne] Disponible sur : http://www.who.int/entity/malaria/mpac/mpac-sep2014-elimination-manual-presentation.pdf

[11] Danis K, Lenglet A, Tseroni M, Baka A, Tsiodras S, Bonovas S. Malaria in Greece: historical and current reflections on a re-emerging vector borne disease. Travel Med Infect Dis. 2013 ; 11(1):8-14.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 497-513, séance du 1er mars 2016

COMMUNICATION

Angioplastie coronaire, coronarographie et pontage aorto-coronarien en France : une approche géographique

MOTS-CLÉS : ORGANISATIONS ET ÉCONOMIE DES SOINS DE SANTÉ. DISPARITÉS D'ACCÈS AUX SOINS. PREMIERS SECOURS. VAISSEAUX CORONAIRES. ENDOPROTHÈSES

Angioplasty, coronarography and coronary artery bypass in France : a geographical approach

KEY-WORDS: HEALTH CARE ECONOMICS AND ORGANIZATIONS. HEALTHCARE DISPARITIES. FIRST AID. CORONARY VESSELS. STENTS

Emmanuel VIGNERON *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article. Il précise toutefois que cette étude a été soutenue par la Fédération Hospitalière de France.

L'auteur remercie Madame Sandrine Haas pour sa collaboration ainsi que les Docteurs Sylvie Fontanel et Michel Hansen (Alsace) pour leur apport.

RÉSUMÉ

La pratique de l'angioplastie coronaire et de la coronarographie connaît en France des disparités territoriales importantes. Leur analyse établit un lien avec l'offre libérale de cardiologie et la présence des cliniques privées à but lucratif, ce qui n'est pas le cas des variations du taux de recours au pontage aorto-coronarien.

Cette relation est attribuable à un effet d'induction de l'offre sur la demande. Mais le sens à donner à cette relation ne permet pas de parler de pertinence des actes car aussi bien cet effet d'offre peut être pertinent pour les patients. Cette étude permet cependant d'éclairer le travail des autorités de régulation comme les Agences Régionales de Santé (ARS) et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) qui ont à piloter la performance de l'offre

* Université de Montpellier — voie romaine, 30120 Bréau et Salagosse

Tirés à part : Pr Emmanuel VIGNERON, même adresse.
Article reçu le 4 mai 2015, accepté le 26 octobre 2015

de soins pour assurer, conformément aux principes énoncés et sur la base des recommandations internationales, un égal accès à des soins de qualité.

SUMMARY

There are major geographic disparities in the practice of coronary angioplasty and coronarography in France. Their study shows that the frequency of these procedures is linked to the density of private medical practice (cardiologist's offices or clinics). This is not observed as far as coronary artery bypass surgery is concerned.

This indicates an induction effect from supply on demand. However, this cannot give indication on the pertinence of those acts since this induction effect may as well be beneficial to patients. Nevertheless, this study gives an insight to the regulatory authorities (Regional Health Agencies and the National « Direction Générale de l'Offre de Soins ») which have to manage health care system performance on the basis of the principles set out and international guidelines, so as to provide equal access for all to a quality healthcare system.

INTRODUCTION

Les séjours d'angioplastie avec pose d'endoprothèses coronaires sont essentiellement compris dans les racines des Groupes Homogènes de Malade (GHM) du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) 05K05 « Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde » et 05K06 « Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde ». Le deuxième de ces GHM est assez hétérogène : l'acte principal réalisé est la pose d'endoprothèse coronaire dans environ 3/4 des cas, le reste correspondant à la pose d'endoprothèse au niveau du membre inférieur. Le total des deux GHM est passé, en France, de 36 695 en l'an 2000 à 168 276 en 2012 (et 184 015 en 2014) soit une multiplication par 5 en 15 ans. En regard et dans le même temps, le nombre total de séjours hospitaliers n'a augmenté que d'un peu plus de 30 %. Parmi les 184 015 séjours de ces deux GHM en 2014, 39 161 sont liés à un infarctus du myocarde tandis que 144 854 sont liés majoritairement à une maladie coronaire chronique (70 %), une athérosclérose (13 %) ou à une thrombose ou embolie (10 %). Conformément au modèle de diffusion le plus couramment suivi par les innovations et qui suit une courbe logistique, la croissance annuelle du nombre d'angioplasties marque désormais un ralentissement, ce qui marque en théorie soit un achèvement prochain de la diffusion de l'innovation soit l'existence de limites à son extension. Dans le premier cas, les indications ne seraient plus susceptibles d'être étendues à un plus grand nombre de patients, dans le second cas, ces limites peuvent être liées à des défauts d'équipement ou d'organisation de l'offre et méritent donc d'être dépassées.

Si au plan causal, il est difficile de mesurer la part exacte de l'angioplastie dans la baisse de la mortalité cardiovasculaire [1-4] au regard de celles de la pharmacologie

et de la prévention des facteurs de risque, la littérature affirme toutefois un rôle majeur de l'angioplastie dans la diminution de plus de moitié de la mortalité cardiovasculaire en France depuis 1980. Elle rapporte également des arguments en faveur de l'intérêt médico-économique et du bénéfice-risque pour le patient par rapport au pontage aorto-coronarien [5, 6]. Dans ces conditions d'intérêt médical et économique, il est utile, pour l'organisation des soins, d'observer la répartition géographique du recours à l'angioplastie coronaire en France et de mesurer dans le même temps celle des actes de pontage et de coronarographie diagnostique d'autant que l'on constate de très importantes variations géographiques des taux de recours à ces différents actes.

OBJECTIFS ET LIMITES DE L'ÉTUDE

Les variations très importantes des taux de recours expliquent, sans doute davantage encore que la croissance spectaculaire du volume de l'activité, l'inscription de l'angioplastie sur la liste des pathologies suivies dans le cadre des études diligentées par les services du ministère de la Santé sur la pertinence des actes [7-11]. Nous nous bornerons ici à mesurer des inégalités de taux de recours entre territoires par rapport à une moyenne nationale, ajustés sur l'âge et le sexe des populations, et à mettre en relation ces inégalités avec le statut des établissements auxquels les patients ont eu recours et avec la densité de cardiologues libéraux. Il s'agit, d'une part, d'éclairer l'action publique nationale sur les déterminants des variations constatées de taux de recours et, d'autre part, de distinguer pour les Agences Régionales de Santé (ARS) les situations locales pouvant poser question, ce qui peut alors justifier un retour aux dossiers individuels par les praticiens.

S'il existe de nombreuses études empiriques sur ce qui relève du thème de l'induction de l'offre sur la demande [7], y compris dans le domaine de la cardiologie interventionnelle ces études portent en général sur l'incidence du volume total d'offre, indépendamment de son statut [7]. Ceci s'explique aisément par les différences de composition de l'offre entre pays et les particularités de la situation française à cet égard. Une seule étude, parmi celles dont nous pouvons avoir connaissance, se rapproche de notre sujet. Cette étude porte sur l'incidence des cliniques spécialisées, notamment en cardiologie, appartenant à leurs propres chirurgiens qui se sont beaucoup développées aux États-Unis dans les années 90 [14]. L'étude suggère que la présence de telles cliniques où les chirurgiens sont directement intéressés à l'activité entraîne une augmentation modérée mais significative de la chirurgie de pontage mais pas de l'angioplastie. Ceci peut être mis en relation avec une autre étude, conduite par des juristes, sur les effets de la réforme de la responsabilité délictuelle aux États-Unis au cours de la même période qui pousse les chirurgiens à privilégier le pontage en raison des moindres risques de poursuite, « ayant tout mis en œuvre » [15]. Les résultats de l'étude américaine précitée méritent cependant d'être comparés à la situation française où les risques de poursuites sont moins élevés.

L'objet et l'originalité de cette étude sont donc :

— d'analyser la répartition géographique des recours à l'angioplastie coronaire à laquelle il convient d'ajouter celle de deux activités liées, la coronarographie diagnostique et le pontage aorto-coronarien ;

— de préciser les relations entre la fréquence de ces divers recours et les modalités d'exercice (public, privé).

MATÉRIEL ET MÉTHODE D'UNE APPROCHE GÉOGRAPHIQUE

La source principale d'information est constituée des bases PMSI publiques et privées de l'année 2012. Dans la mesure où il s'agit de mesurer des niveaux de recours de la population à une activité donnée dans une perspective de santé publique, on s'intéresse ici au lieu de résidence du patient et secondairement seulement au lieu de réalisation de l'acte, lequel peut être réalisé dans un établissement du même territoire ou non. L'échelle géographique d'observation retenue ici est celle des zones d'emplois. Crées en 1982 et révisées dans leurs contours en 2010-2011 par l'INSEE, les zones d'emploi donnent une très bonne image des territoires vécus par la population car, comme on sait, leur détermination repose sur l'appréciation des déplacements domicile-travail. Une zone d'emploi est l'espace vécu à l'intérieur duquel la plupart des actifs d'un même territoire résident et travaillent. Au nombre de 322, dont 18 dans les Départements d'Outre-Mer (DOM), elles représentent un bon compromis entre le degré de finesse souhaité pour ne pas mêler « tout et son contraire » (en statistique on dirait faire des « mélanges de population ») et l'exigence de disposer de dénominateurs solides. Dans les trois plus grandes villes du pays, très peuplées, Paris, Lyon et Marseille, on a retenu les arrondissements municipaux de résidence des patients ce qui se justifie par leurs différences de composition socio-économique qui est liée au choix d'une hospitalisation publique ou privée. Tous ces contours présentent par ailleurs, au prix de quelques redressements très mineurs, une bonne cohérence avec les contours des secteurs postaux du PMSI. Au total, l'étude porte sur 382 unités spatiales.

À côté de l'angioplastie coronaire, la chirurgie de pontage demeure un traitement important de la cardiopathie ischémique et doit donc être ici prise en compte. Elle n'a que peu diminué en valeur absolue passant de 19 776 séjours pour pontages en l'an 2000 à 15 478 séjours en 2014. Ces effectifs regroupent les deux racines de GHM 05C04 « Pontages aortocoronariens avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie » (3 913 séjours) et 05C05 « Pontages aorto-coronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie » (11 565 séjours). Ceci ne signifie pas que les pontages aient été réalisés sans cathétérisme cardiaque ou coronarographie mais seulement que ces derniers ont été disjoints lors du codage dans l'établissement pour des raisons organisationnelles ou de séquençage, la coronarographie intervenant préalablement. L'importance de la coronarographie diagnostique dans les deux cas du pontage et de l'angioplastie conduit aussi à étudier ici ses variations géographiques.

L'étude se fonde sur les actes codés dans le PMSI au sens de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) et non sur les Groupes Homogènes de Malades (GHM). En effet, les GHM d'endoprothèses vasculaires avec ou sans infarctus du myocarde comme du reste les GHM de pontage ou de coronarographie diagnostique recouvrent d'une part pour certains d'entre eux d'autres actes que coronariens et, d'autre part, ne saisissent pas tous les actes correspondants qui peuvent se retrouver dans d'autres GHM pour des raisons d'affectation lors du groupage des séjours. Ainsi, les deux GHM 05K05 Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde et GHM 05K06 Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde contenant au moins un acte d'angioplastie, avec respectivement 36 471 et 89 913 séjours ne représentent que 91 % des séjours dans lesquels on retrouve un acte d'angioplastie, le reste se retrouvant pour l'essentiel dans la racine de GHM 05K13 « Actes thérapeutiques par voie vasculaire sauf endoprothèses ». De même, les deux racines de GHM libellées « Pontages aortocoronariens » (05C04 et 05C05) regroupent 79 % des actes de pontages tandis que 21 % d'entre eux se retrouvent dans les deux racines de GHM intitulées « Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle » (05C02 et 05C03), le reste, moins de 1 %, se trouvant dispersé parmi 35 racines de GHM.

De même, la distinction entre syndromes coronariens aigus et insuffisance chronique est mieux appréciée à partir du diagnostic principal du séjour. On retrouve parmi les 138 137 séjours comportant au moins un acte d'angioplastie, 54 % de séjours liés à un syndrome coronarien aigu (74 968) et 46 % de séjours hors SCA (63 169). Cependant, d'un point de vue géographique, on note peu de variations significatives de ce rapport sinon à la Guadeloupe et dans les arrondissements septentrionaux de Marseille et au nord de cette même ville où la proportion de SCA est plus élevée et à l'inverse significativement plus faible en Guyane. Dans le reste du territoire, la carte présente les caractéristiques « en habit d'arlequin » d'une répartition géographique aléatoire de valeurs suivant une loi de distribution normale sans indice d'autocorrélation spatiale significatif.

Au total, la présente étude sur les variations géographiques des taux de recours à l'angioplastie coronaire ainsi qu'à la coronarographie diagnostique porte sur 363 373 séjours parmi lesquels on retrouve :

— 138 137 séjours comportant au moins un acte d'angioplastie ;
— 19 525 séjours comportant au moins un acte de pontage aorto-coronarien ;
— 243 051 séjours comportant au moins un acte de coronarographie diagnostique.

Le total de ces trois nombres, (400 713) est supérieur à 363 373. Ceci s'explique par le fait que certains séjours comportent à la fois au moins un acte de l'une des activités observées et au moins un acte d'une autre ou des deux autres de ces activités.

Les taux de recours hospitaliers aux différentes séries d'actes sont exprimés ici sous forme d'indices comparatifs d'hospitalisation ajustés sur l'âge et le sexe de la population des zones d'emploi. Ces indices sont calculés globalement et pour chacun des trois secteurs d'activité hospitalière existant en France : le secteur public,

le secteur privé non lucratif et le secteur privé lucratif. Cependant, les établissements du secteur privé non lucratif pratiquant ces activités étant concentrés dans quelques grandes villes du pays seulement et absents de la plupart des zones d'emploi, on n'a pas cherché leurs relations avec le niveau de pratique de ces activités. L'indice comparatif d'hospitalisation est une application de la méthode dite des taux types en démographie. Elle consiste à appliquer à chacun des groupes d'âge, ici quinquennaux, et sexe des territoires de résidence des patients la série des taux de recours par âge et sexe observés dans une population de référence, ici la France entière, puis à calculer le rapport entre le recours observé et le recours qualifié d'attendu, qui serait celui que l'on observerait si la population de chaque territoire, à âge et sexe égal, avait le même recours aux soins considérés que la population de référence. Par rapport à ce recours de référence, le recours observé s'interprète ainsi en termes de sur ou sous-consommation de soins ainsi et, par analogie avec l'habituel Indice Comparatif de Mortalité ou ICM ou Ratio Standardisé de Mortalité ou SMR ou Standardized Mortality Ratio, SMR, il peut être noté ICH, RSH ou SHR.

Le risque relatif (RR) lié au statut des établissements où sont réalisés les actes pour la population d'une zone d'emploi est présenté selon que sa part est localement supérieure ou inférieure à la moyenne française de chaque secteur pour chaque activité. Ce risque a été calculé pour des valeurs d'indices de recours supérieures d'au moins 5 % au risque moyen en présence d'un indicateur d'exposition supérieur à la moyenne nationale. Les risques alpha=0,05 et béta = 20 % ont classiquement été retenus. Les intervalles de confiance des RR ont été calculés selon la méthode approchée de Miettinen. Dans tous les cas, le nombre d'observations est supérieur au nombre d'observations nécessaires à une enquête de cohorte pour le niveau de risque minimum que l'on se fixe arbitrairement pour un RR utile à l'action publique, supérieur à 1,1 ou inférieur à 0,9.

RÉSULTATS

Par secteur d'activité, les actes considérés sont inégalement répartis. Le secteur privé lucratif figure pour plus du tiers du total et est notamment important en coronarographie diagnostique, le secteur public est davantage présent dans les pontages aorto-coronariens tandis que le secteur privé non lucratif réalise moins de 10 % de chaque activité. On remarquera surtout que les coefficients de variation (CV= écart-type/moyenne) de ces « parts de marché » par zone d'emploi sont très élevés pour le secteur privé non lucratif qui est très concentré dans quelques grandes villes du pays et qui en conséquence ne reçoit de patients que d'un nombre limité de zones d'emploi avec de fortes variations selon l'éloignement de ces grandes villes. On remarquera aussi que les coefficients de variation du secteur privé commercial sont beaucoup plus élevés que ceux du secteur public ce qui n'est pas lié à leur inégale répartition géographique mais bien aux différences de niveau d'activité pour un même effectif de population entre les différents établissements privés lucratifs.

Tableau I. — Répartition des séjours par statut juridique de l'établissement d'accueil

	Nombre de séjours annuels et % par secteur							Coefficient de variation dans les zones d'emploi		
	Privé Lucratif		Privé non Lucratif		Public		Ensemble	Privé Lucratif	Privé non Lucratif	Public
Activité	nb	%	nb	%	nb	%	nb			
Pontages aorto-coronariens	6 535	***33***	1 289	***7***	11 701	***60***	19 525	85 %	188 %	50 %
Coronarographie diagnostique	94 311	***40***	19 555	***8***	120 185	***51***	234 051	62 %	168 %	41 %
Angioplasties coronaires	50 302	***36***	10 398	***8***	77 437	***56***	138 137	71 %	179 %	40 %
							Séjours de cardiologie (CMD 05)	46 %	129 %	23 %
							Tous séjours	36 %	122 %	21 %

Calculs et mise en forme : NFT 2015 Source : PMSI 2012

D'étonnantes disparités géographiques

Les angioplasties coronaires

La carte du recours à l'angioplastie coronaire par zone d'emploi de résidence des patients témoigne d'importantes variations. Le taux de recours peut être jusqu'à neuf fois inférieur à la moyenne nationale ici quand il est 1,85 fois plus élevé dans tel autre territoire. En moyenne, les observations varient de 30 % autour de la moyenne nationale.

On remarque notamment de forts niveaux de consommation dans les zones d'emploi des Bouches-du-Rhône, du Vaucluse et du Var ainsi qu'en Corse avec des niveaux plus élevés encore dans les quartiers nord de Marseille, sur les rives de l'Etang de Berre et aux extrémités nord et sud de la Corse, ou encore en Alsace et notamment dans le Haut-Rhin. Des zones de forte consommation apparaissent aussi en Midi-Pyrénées et en Aquitaine, en Basse-Normandie, à la jonction de l'Auvergne et de la région Bourgogne ainsi qu'en Lorraine et dans les zones d'emploi de la grande périphérie de l'Ile-de-France. Au total, il n'est pas de région, à l'exclusion de la Champagne Ardennes qui ne présente pas dans telle ou telle zone d'emploi de niveau de recours significativement plus élevé que la moyenne. On remarquera également que les arrondissements du Nord-Est parisien présentent des taux plus élevés que ceux des arrondissements du sud et de l'ouest. Les contrastes sont souvent forts comme dans la zone d'emploi de Lorient et le reste de la Bretagne ou en Franche-Comté entre la zone d'emploi de Belfort-Montbéliard et le reste de la région ou encore en Limousin où le niveau de consommation de la zone d'emploi de

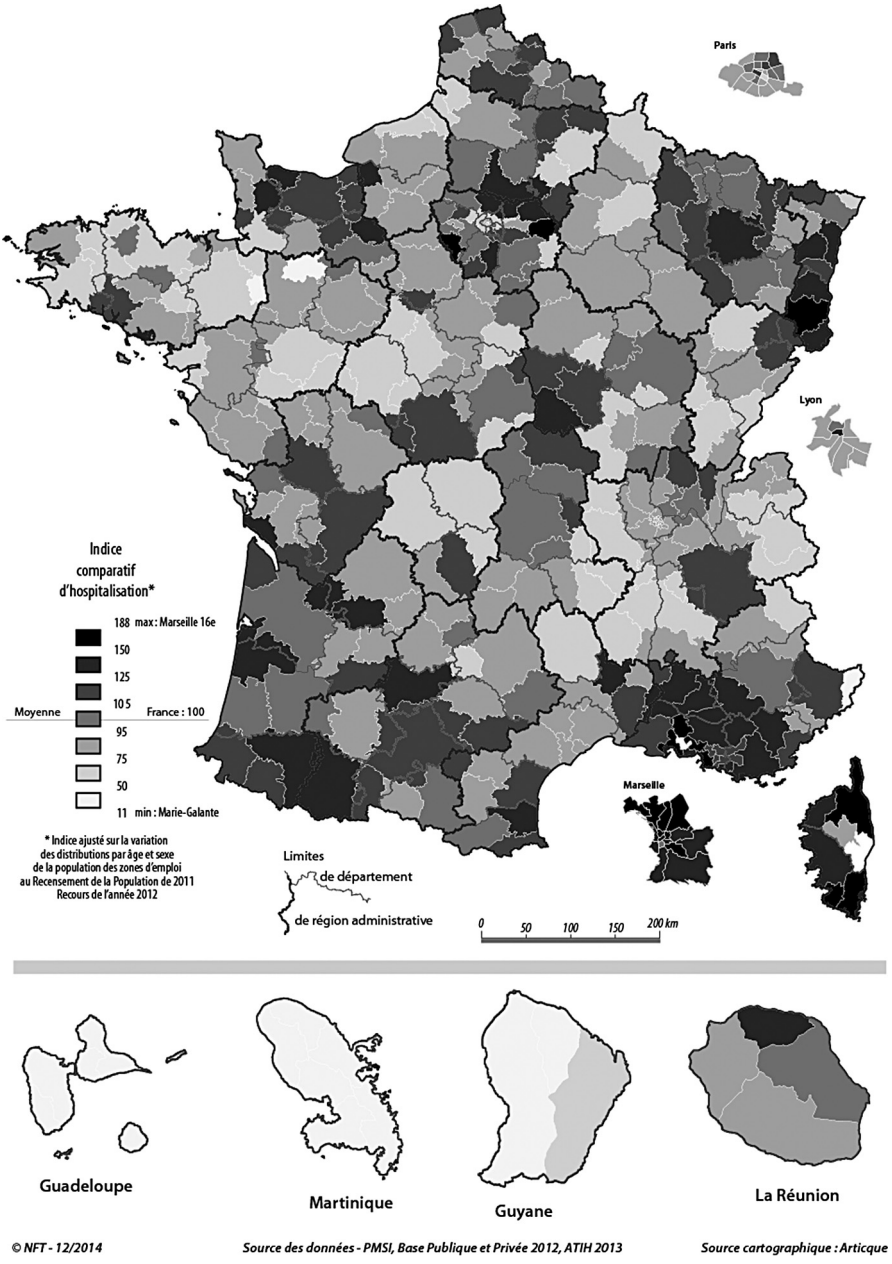


Fig. 1. — Recours à l'angioplastie coronaire par zone d'emploi de résidence des patients

Tulle contraste fortement avec ceux des zones d'emploi de Limoges, Guéret ou même Ussel. La situation des DOM est très contrastée : si la Martinique, la Guadeloupe et la Guyane présentent dans presque toutes leurs zones d'emploi des niveaux de recours très faibles, la Réunion, à l'inverse, se signale par des niveaux de recours plus contrastés avec un niveau élevé dans la zone d'emploi de la ville capitale.

Les pontages aorto-coronariens

Les pontages aorto-coronariens présentent des niveaux de recours encore plus dispersés que ceux des angioplasties coronaires. Ces niveaux varient dans un rapport extrême de 1 à 14 et la variation autour de la moyenne nationale est en moyenne de presque 40 %. Ici les zones de très faible recours comme en Haute-Normandie, Bretagne, Aquitaine, Midi-Pyrénées et surtout en Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA), et dans les Département d'Outre-Mer (DOM) Atlantiques se remarquent autant que les zones de recours élevés parmi lesquelles on relève le nord de la Lorraine, les zones d'emploi de l'est du Massif Central, l'Ouest du Limousin et la Réunion dans son ensemble. Là encore, il n'est guère de région qui ne présente au moins une zone d'emploi au sein de laquelle le niveau de recours est élevé.

La comparaison visuelle de cette carte avec celle des angioplasties coronaires soulève une question importante. On remarque en effet que s'il existe des zones de fort recours aux pontages qui sont aussi des zones de recours élevé à l'angioplastie comme au nord de la Lorraine ou au pied des Pyrénées et en Languedoc-Roussillon notamment, il existe davantage de zones où l'une apparaît comme l'inverse de l'autre. Tel est le cas en Provence-Alpes Côte d'Azur, dans l'Est du Massif Central, en Aquitaine, en Limousin, dans la région Centre ou en Champagne-Ardenne. Peu de régions, sinon la Bretagne et la Haute-Normandie ou les trois DOM de l'Atlantique présentent un niveau faible de recours dans les deux catégories d'activité. On ne manquera pas d'observer également la curieuse disposition du pontage le long de la Seine à Paris.

D'un point de vue géographique, le pontage aorto-coronarien est fréquent dans des zones d'emploi urbaines et industrielles, là où se concentrent des populations en difficultés sociale et économique, ainsi que dans des zones d'emploi largement rurales et industrielles, c'est-à-dire, pour les unes et les autres, dans des zones où sans doute les genres de vie et les conditions de vie induisent, par la concentration de facteurs de risques, une plus grande intensité du besoin. Sont ainsi illustratives de cette situation des zones d'emploi industrielles comme Poissy dans les Yvelines, Vaulx-en-Velin, Dunkerque, Thionville, Metz, Longwy, Sarreguemines, Forbach, Maubeuge en Lorraine, Tergnier dans l'Aisne, Verdun, Saint-Etienne et Roanne, mais aussi des zones d'emploi plus rurales mais cependant marquées par l'emploi industriel : Châteaudun, Le Blanc, Limoges, Brive-la-Gaillarde, Limoux ou encore Louhans.

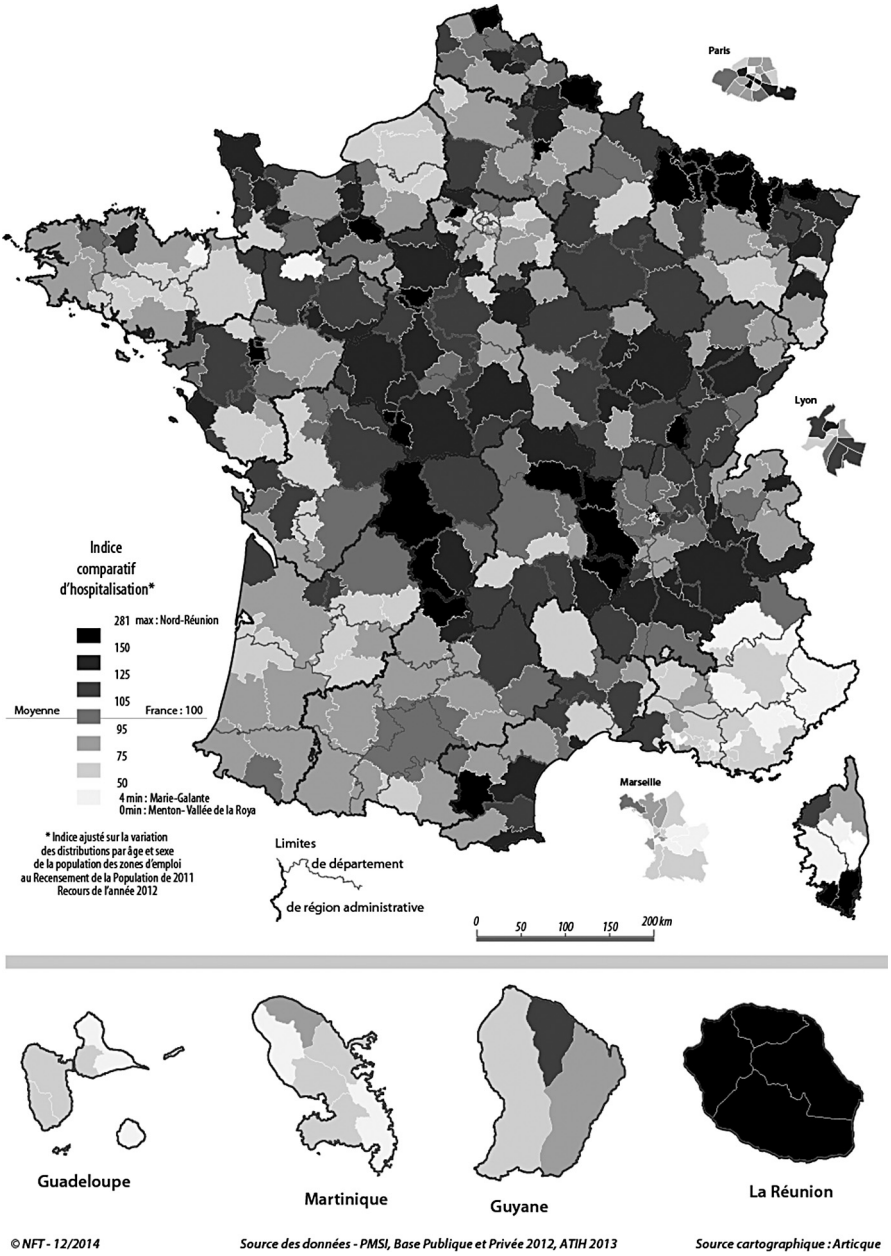


FIG. 2. — Recours à la revascularisation coronaire par pontage par zone d'emploi de résidence des patients

Les coronarographies diagnostiques

La carte de la coronarographie purement diagnostique est également fort contrastée mais cependant moins que les deux précédentes. Cette activité a ses points forts comme en Lorraine, au sud de l'Alsace, en PACA, de façon dispersée en Languedoc-Roussillon, en Midi-Pyrénées et en Basse-Normandie dans toutes les zones d'emploi de la région. On remarquera les niveaux de recours élevés de l'Est parisien par rapport à l'Ouest, des quartiers Nord de Marseille par rapport à ceux situés au sud de la Canebière, de la Corse du Sud par rapport à la Haute-Corse ou de la Réunion par rapport aux autres DOM.

Au total, ces cartes permettent sans doute de repérer des situations exceptionnelles, dans un sens ou dans l'autre d'ailleurs, ce qui du point de vue du service de santé est également intéressant quoique pour des raisons différentes.

Répartition géographique et secteur d'activité des établissements d'accueil des patients

L'angioplastie coronaire et la coronarographie diagnostique

Les activités d'angioplastie coronaire et de coronarographie diagnostique présentent des tableaux proches. Elles apparaissent toutes deux très sensibles à la configuration de l'offre (tableau 2). La probabilité d'un recours à la coronarographie diagnostique pour la population d'une zone d'emploi est accrue quand la densité de cardiologues libéraux y est plus élevée que la moyenne (RR=1,85 ; p<0,001) ou quand le secteur hospitalier privé à but lucratif est davantage présent dans le territoire qu'en moyenne nationale (RR = 1,64 ; p<0,01). Semblablement la probabilité d'un recours à l'angioplastie coronaire est supérieure quand la densité de cardiologues libéraux est plus élevée que la moyenne (RR =1,89 ; p<0,01) ou quand le secteur hospitalier privé à but lucratif est davantage présent dans le territoire qu'en moyenne nationale (RR = 1,47 ; p<0,01). À l'inverse il n'y a pas de relation significative entre une densité de cardiologues salariés supérieure à la moyenne nationale et les taux de recours à l'une ou l'autre des activités. Plus encore, lorsque le secteur public est davantage présent qu'en moyenne nationale, le taux de recours à l'une ou l'autre de ces deux activités est bien moins élevé (RR = 0,52 ; p<0,001 et RR = 0,63 ; p<0,01)

Le pontage aorto-coronarien

L'activité de pontage aorto-coronarien présente un tableau tout différent et pour ainsi dire opposé. En effet, on ne retrouve pas la même influence de la configuration de l'offre sur le niveau de recours. Lorsque la densité de l'offre cardiologique libérale est supérieure à la moyenne nationale, le taux de recours au pontage est significativement plus faible (RR = 0,71 ; p< 0,05). En revanche, on ne retrouve pas non plus

TABLEAU II. — Relations entre le niveau de recours à la coronarographie diagnostique, l'angioplastie coronaire ou le pontage aorto-coronarien et certaines caractéristiques de l'offre du territoire

Taux de recours standardisé

Exposition du territoire supérieure à la moyenne nationale en :	Coronarographie diagnostique			Angioplastie coronaire			Pontage aorto-coronarien		
	RR	IC 95 %		RR	IC 95 %		RR	IC 95 %	
		inf	sup		inf	sup		inf	sup
cardiologues libéraux	**1,85 *** **	*1,41*	*2,42*	**1,89 ** **	*1,42*	*2,52*	**0,71 ***	*0,54*	*0,93*
cardiologues salariés	1,12	*0,85*	*1,48*	1,10	*0,81*	*1,48*	0,84	*0,65*	*1,08*
Part du secteur privé à but lucratif	**1,64 *** **	*1,24*	*2,17*	**1,47 ** **	*1,10*	*1,98*	1,18	*0,93*	*1,51*
Part du secteur public	**0,52 *** **	*0,39*	*0,69*	**0,63 ** **	*0,47*	*0,85*	1,05	*0,82*	*1,34*

***, ** et * indiquent respectivement une significativité des coefficients à 1‰, 1% et 5%

d'association entre le niveau de recours au pontage et la part relative des secteurs privé lucratif et public. Ceci peut s'interpréter comme le signe du rôle protecteur d'une couverture élevée de la population propice à une détection de la maladie coronarienne plus précoce mais tout autant comme le signe de la présence d'un nombre accru de spécialistes libéraux là où les besoins sont plus faibles pour des raisons essentiellement d'origine socio-économique et où les capacités d'accès à la médecine libérable sont plus fortes. La situation des zones d'emploi de la Côte d'Azur est à cet égard suggestive.

DISCUSSION : PERTINENCE DES ACTES OU PROBLÈME D'ÉGALITÉ D'ACCÈS AUX SOINS DANS LA FRANCE D'AUJOURD'HUI ?

Les études sur la variation géographique des taux de recours à l'angioplastie se développent mais demeurent encore très peu nombreuses à l'instar du reste de celles sur l'ensemble des actes médicaux. Parmi ces rares études, relevons celle proposée par le Dr Sylvie Fontanel de l'ARS Alsace [16, 17]. Le taux de recours élevé de l'Alsace peut-être mis a priori en relation avec un contexte de besoins élevés dont témoignent les indicateurs de morbi-mortalité disponibles (ALD diabète, mortalité par cardiopathie ischémique). Cependant, soulignent les auteurs « *aucune différence de morbi-mortalité ne saurait justifier les fortes disparités entre les territoires de santé* ». Les observations des auteurs vont clairement dans le sens d'un effet d'induction de l'offre sur la demande et posent la question de la pertinence de ces actes en excès. Les conclusions vont dans le sens de la nécessité d'un codage amélioré des dossiers, ce qui est hélas habituel. Les conclusions laissent entendre que l'exa-

men des dossiers n'a pas permis de retrouver de sur-indications franches mais plutôt des indications discutables résultant d'une mauvaise connaissance des recommandations les plus récentes de la littérature scientifique [18] ou des sociétés internationales sur lesquelles l'étude s'appuie pour définir sa méthodologie d'appréciation des situations [19].

Il faut cependant souligner que cette étude, comme quelques autres diligentées ailleurs par d'autres ARS, recherche la cause des variations de taux de recours dans des variations de pratique individuelle et non pas dans les caractéristiques de l'offre. On retrouve indirectement ces interrogations dans quelques études. Dans une étude comparée des taux de recours à la revascularisation coronaire à New York et dans l'agglomération parisienne, Gusmano et *al.*, 2007 [20], relèvent que le taux de recours est moins élevé pour les habitants de Manhattan dépourvus d'assurance-privée et parmi les minorités ethniques [21]. Une autre étude publiée en 2003 par l'équipe de santé publique de Saint-Étienne [22] suspecte un lien entre caractéristiques socio-économiques des territoires (auxquelles sont très liées les cliniques) et recours à la chirurgie coronarienne ou à la cardiologie interventionnelle.

Les résultats de notre étude suggèrent que l'activité de pontage aorto-coronarien présente les caractéristiques d'une activité bien régulée et accessible aux populations (et donc selon toute vraisemblance aux patients) qui en ont besoin, y compris dans des régions où l'offre est considérée par les tutelles comme dispersées sur trop de sites. Ceci est en accord avec la lourdeur des interventions chirurgicales concernées et leur niveau de risque. Du point de vue de la pertinence de l'organisation des soins, s'agissant d'une activité de très haut niveau technique et afin de maintenir cette excellence, les Schémas Interrégionaux d'Organisation des Soins (SIOS) qui organisent cette activité pourraient être circonspects dans leur volonté de regroupement de sites. En revanche, les SIOS devraient favoriser et conforter les relations entre équipes et la diffusion des recommandations internationales d'autant que la substitution des nouvelles grandes régions aux régions préexistantes créée pour cela un cadre nouveau qu'il convient d'organiser. Dans tous les cas, la géographie du pontage aorto-coronarien évoque bien la diffusion d'une innovation parvenue à son stade ultime de maturité en tous points du territoire.

À l'inverse, l'importance de l'offre libérale de cardiologie et celle du secteur privé lucratif dans l'hospitalisation apparaissent comme un facteur d'activité en matière d'angioplastie et de coronarographie diagnostique. On peut penser qu'elles constituent un utile réseau de dépistage des problèmes cardio-vasculaires de la population mais on peut aussi supposer qu'elle induit une part de la demande, ce qui constituerait une « dérive médicale » probable au sens où l'entendait le rapport du groupe de travail de l'Académie nationale de médecine présidé par le Pr René Mornex et/ou un inégal accès à cette fonction préventive de la cardiologie libérale.

CONCLUSION

Même si l'approche géographique ne permet pas d'établir avec certitude des relations causales, elle constitue un apport en vue d'investigations ciblées plus poussées rendant ainsi possible un retour aux dossiers impossible à l'échelle de la France entière. Néanmoins, cette analyse permet de soutenir un certain nombre de faits. La géographie des pontages aorto-coronariens révèle des inégalités que l'on ne peut attribuer à un effet d'offre et rien ne permet d'évoquer à son sujet un problème de pertinence des actes. En revanche, l'étude de la géographie de l'angioplastie coronaire et de la coronarographie diagnostique révèle le rôle de la présence du secteur hospitalier privé lucratif et de la densité des médecins cardiologues libéraux dans l'intensité du recours à ce type de soins.

L'analyse géographique indique qu'il existe probablement quelques situations territoriales qui posent problème. On les retrouve dans des zones d'emploi animées par des villes petites et moyennes ou bien dans des zones d'emploi situées à la périphérie de grandes métropoles au sein desquelles le secteur privé à but lucratif est particulièrement actif, au sein de cliniques par ailleurs souvent petites. Il est de la compétence des ARS de documenter davantage ces situations avec les professionnels des régions concernées. Il relève de la compétence des autorités régionales de régulation que sont les ARS d'examiner les situations locales en encourageant le retour au dossier. L'autre problème relève plutôt du niveau national : la question que pose la très inégale diffusion de l'angioplastie coronaire en France est d'abord une question d'accès de tous à des soins de qualité. Il revient à la puissance publique de favoriser la diffusion de ces pratiques en s'assurant de celle des recommandations internationales, en l'espèce celles de l'European Heart Society et celles de l'American Heart Association [23]. De même, revient-il à la puissance publique de soutenir la diffusion en toutes régions de registres et des études qu'ils permettent [1].

RÉFÉRENCES

[1] Aouba A., Péquignot F., Le Toullec A et Jougla E (CépiDC, INSERM). Les causes medicales de deces en France en 2004 et leur evolution 1980-2004. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. numéro thematique 35-36 / 18 septembre 2007, pp. 308-314. http://www.invs.sante.fr/beh/2007/35_36/beh_35_36_2007.pdf

[1] En Ile de France, Cardio-Arsif est un registre recensant toutes les coronarographies et angioplasties réalisées dans la région depuis l'an 2000, e-Must regroupant les infarctus du myocarde pris en charge par les SAMU-SMUR. Ces deux registres donnent lieu à de nombreuses publications. http://www.cardio-arsif.org. D'autres registres, études en coupes ou essais thérapeuthiques randomisés (FAST-MI, Stent for Life, STREAM, EUROMAX, ACCOAST) sont également à l'origine reconnue d'une amélioration des pratiques. http://sfcardio.fr/fast-mi-2010

[2] Gabet A., Lamarche-Vadel A., Chin Fr., Olié V. Disparités régionales de la mortalité prématurée par maladie cardio vasculaire en France (2008-2010) et évolutions de puis 2000-2002. BEH 26, 23 sept. 2014, pp. 430-438. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/26/pdf/2014_26_1.pdf

[3] Dalby M., Bouzamondo A., Lechat P., Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. A meta-analysis. Circulation. 2003;108:1809-14.

[4] Keeley E.C., Boma J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet. 2003;361:13-20.

[5] Bonnefoy E., Lapostolle F., Leizorovicz A., et *al.* Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction : a randomised study. Lancet. 2002;360:825-9.

[6] Baim D.W. et Grossman W. Angioplastie coronaire et autres applications du cathétérisme cardiaque. Harrison, Médecine Interne, 2000, chap. 245, p. 1593.

[7] Problématique Pertinence — GHM Endoprothèses vasculaires sans IDM 05K06. Juillet 2013, 15 page. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/endoprothese_coronaire_-_problematique_pertinence.pdf

[8] ATIH — Pertinence des soins — Ciblage d'activités — Activité hospitalière MCO 2010, décembre 2012. http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1570/PERTINENCE_DES_SOINS_rapport2010.pdf

[9] [En ligne] Disponible sur : http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1570/130204_Instruction_ARS_Guide_méthodologique_Pertinence_des_soins.pdf

[10] Académie Nationale de Médecine, séance du 8 avril 2013. Améliorer la pertinence des stratégies médicales. Rapport présenté par René Mornex. Disponible sur le site de l'ANM.

[11] Vigneron E. et *al.*, 2008-2010. La géographie inégale des actes hospitaliers. Césariennes, Appendicectomies, Canal Carpien Drains Transtympaniques, chirurgie de la prostate, cataracte. Revue Hospitalière de France. Nº 525, 528, 530.

[12] Rochaix L. et Jacobzone S. L'hypothèse de demande induite : un bilan économique. Économie et Prévision. 1997;129-130, pp. 25-36.

[13] Noguchi H., Shimizutani S. et Masuda Y. Physician-Induced Demand for Treatments for Heart Attack Patients in Japan. Gov. of Japan, ESRI Discussion Paper Series 2005. nº 147.

[14] Stensland J. et Winter D. Do Physician-Owned Cardiac Hospitals Increase Utilization ? Health Affairs 2006. vol. 25, nº 1, pp 119-129.

[15] Avraham R. et Schanzenbach M. The Impact of Tort Reform on Intensity of Treatment : Evidence from the Heart Patients. Journal of Heatl Economics 2013. http://dx.doi.org/10.1016/j.jhealeco.2014.08.002

[16] Fontanel S. (dir.) Réflexion sur la pertinence des soins : Analyse des atypies des taux de recours aux séjours hospitaliers pour les activités de médecine, techniques interventionnelles, et chirurgie. Extrait concernant les angioplasties coronaires. Strasbourg, ARS d'Alsace, Direction de la qualité et de la performance. Pôle Observation et Analyse des Données de Santé. 20 p. ronéo. juin 2013, m.a.j. septembre 2014.

[17] Fontanel S. (dir.) Étude sur la pertinence des angioplasties coronaires hors syndrome coronarien aigu en Alsace en 2012. Strasbourg, ARS d'Alsace, Direction de la qualité et de la performance. Pôle Observation et Analyse des Données de Santé. 40p. ronéo. Septembre 2014.

[18] ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization Focused Update. Journal of the American College of Cardiology Vol. 59, No. 9, 2012.

[19] 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Barcelone, août 2014.

[20] Gusmano MK, Rodwin VG, Weisz D, Das D. A new approach to the comparative analysis of health systems: invasive treatment for heart disease in the US, France, and their two world cities. Health Econ Policy Law. 2007;2(Pt 1):73-92.

[21] Cette étude est citée par la note de pertinence de la HAS en 2013. Soulignons la participation d'un géographe à cette étude, le Pr Victor Rodwin de l'Université de New York.

[22] Trombert Paviot B., Martin C., Vercherin P. et Rodrigues J.M. Analyse des actes de chirurgie coronarienne et de cardiologie interventionnelle en Rhône-Alpes. Géocarrefour, vol 78/3 (2003). [En ligne] Disponible sur : http://geocarrefour.revues.org/2088

[23] Appropriateness Criteria for Coronary Revascularizatio focused update. J Am Coll Cardiol 2009;53:530-53. Appropriateness Use Criteria for Coronary Revascularizatio focused update. J Am Coll Cardiol 2012;59(9):857-81. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

DISCUSSION

M. André VACHERON

Comme vous l'avez indiqué, il serait probablement délétère de restreindre la répartition des services de chirurgie cardiaque dans notre pays (59 sites aujourd'hui). La revascularisation myocardique ne saurait faire appel à la seule angioplastie coronaire. Les pontages s'avèrent en effet préférables et supérieurs dans leurs résultats à l'angioplastie dans les maladies coronaires tritronculaires.

Il serait effectivement sage d'agir ainsi en dehors de quelques cas de petits centres qui existent encore mais on est déjà allé assez loin dans la concentration des pontages. En outre ils demeurent stables ce qui va bien dans le sens de l'indication que vous évoquez.

M. Daniel LOISANCE

La réduction du nombre de centres chirurgicaux exposerait au règne de perte de savoir-faire. Toutes les études ont montré le contraire. Merci de commenter.

La question de la concentration et de la qualité est une vieille question bien épineuse. En effet, la concentration n'a pas de fin. Il me semble comme je l'ai déjà dit dans ma réponse au Professeur Vacheron que la concentration est déjà bien avancée. Il reste sans doute quelques sites que l'on peut considérer comme excédentaires mais ils ne sont plus guère nombreux et une quarantaine à une cinquantaine de sites ne me paraît pas excessif pour un pays comme le notre, surtout si l'on y compte les DOM-TOM.

M. Michel KOMAJDA

Comment le calcul du nombre d'actes de revascularisation a-t-il tenu compte de l'absence d'établissement disposant de facilités d'angioplasties et/ou de chirurgie cardiaque ?

Les calculs sont faits ici à l'échelle des zones de résidence des patients et non pas des établissements. Ce qui m'a motivé ici c'est la qualité du service médical rendu à la

population en fonction de son lieu d'habitation. Le constat fait des inégalités résulte bien sur d'inégalités de pratique mais il se manifeste sur les cartes comme des inégalités de consommation. En l'absence de concentration locale de facteurs de risque, il n'y a pas de raison que les habitants d'ici aient moins accès à l'angioplastie qu'ailleurs ou à l'inverse que des pratiques non pertinentes entraînent ici plus d'angioplasties que là. Or cela semble bien être le cas et cette observation rejoint celles faites par l'Académie dans le rapport du groupe présidé par le Professeur René Mornex il y a quelques années.

Le risque relatif calculé tient-il compte du nombre de praticiens concernés (libéraux / public) ?

Oui, bien sûr, dans la mesure où ils sont calculés en fonction de la densité pour 1000 habitants des cardiologues libéraux ou publics.

Comment l'auteur retient-il ses conclusions visant à disséminer largement les structures d'angioplastie / chirurgie cardiaque, avec les recommandations internationales qui favorisent la constitution de centres lourds multidisciplinaires ?

Mes conclusions ne visent nullement à disséminer largement les structures. Elles visent à alerter sur des inégalités qui n'ont pas lieu d'être et sur lesquelles il convient de se pencher pour que soit respecté le principe d'égal accès aux soins les plus appropriés qui est le principe fondamental des politiques de santé. Tel est le rôle sans doute de l'examen géographique des activités de santé. Il revient ensuite aux hommes de l'art à se prononcer. Eux seuls savent ce que l'on peut faire mais ils n'ont pas toujours le temps ni les moyens de savoir ce genre d'observations. L'idée est simple : que vaut le progrès s'il n'est pas partagé. De ce point de vue la médecine comme la géographie ou l'histoire ont beaucoup à voir non seulement dans leur dimension humaniste mais aussi en faveur de l'appréciation du progrès scientifique et donc de son encouragement.

M. Jean-Louis DUFIER

Vous nous avez bien montré les problèmes de répartition géographique entre les services de chirurgie cardiaque et les centres d'explorations diagnostiques et d'angioplasties. Qu'en est-il, lorsqu'un incident sérieux, voire un accident d'angioplastie, survient en l'absence de service de chirurgie cardiaque à proximité ?

C'est un sujet que je n'ai pas abordé. Il serait théoriquement possible de le faire à partir du PMSI des établissements puisque chaque patient dispose d'un numéro anonyme permettant de suivre les séjours dans le cours de l'année. La mortalité évitable pour cette cause, en fonction de la distance, pourrait être aisément calculée mais ne l'ayant pas fait je ne me prononcerais pas. Il me semble qu'avec les médicaments injectables dont on dispose la distance peut être assez grande mais là encore il y a une limite de distance-temps. C'est pour ce genre de choses que je plaide. Des réflexions finalement assez simples sur lesquelles reposerait une répartition plus cohérente de l'offre.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 515-526, séance du 1er mars 2016

COMMUNICATION

Traits phénotypiques, origines bio géographiques et législation française

Mots-clés : Déterminisme génétique. Phénotype. Polymorphisme génétique. Anthropologie

DNA Ancestry and phenotype markers analyses and french law

Key-words: Genetic Determinism. Phenotype. Polymorphism, Genetic. Anthropology

Bertrand LUDES *

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

RÉSUMÉ

Des méthodes d'identification visent actuellement à préciser les traits phénotypiques et l'origine biogéographique des individus par l'analyse de mutations ponctuelles dont certaines sont présentes dans des séquences d'ADN codant. Les lois de bioéthiques en France interdisent, en matière de criminalistique, l'analyse de régions codantes mais l'arrêt nº 3280 du 25 juin 2014 (13-87.493) de la chambre criminelle de la Cour de cassation tend à permettre ces analyses pour des échantillons biologiques détachés du corps. L'auteur démontrent la faisabilité de ces analyses par le système HIrisplex [1] sur sept échantillons osseux provenant d'une population mongole ancienne pour ne pas contrevenir à la loi française et posent la question de l'application de ces techniques sur les corps non identifiés.

* Université Paris Descartes Sorbonne Cité, INTS et CNRS UMR 5288, Institut de médico-légal de Paris, 2 place Mazas, 75012 Paris

Tirés à part : Professeur Bertrand Ludes, même adresse
Article reçu le 25 septembre 2015, accepté le 16 novembre 2015

SUMMARY

Since some of the genetic markers involved in the analyses are single nucleotide polymorphisms located in protein-coding regions or exons, their analyses are today forbidden for forensic application in French law. A recent application of the French Criminal Chamber of " Cour de Cassation " indicates that it would be possible to perform phenotypic studies and Ancestry Informative Markers (AIM) analysis on stain samples but not on samples taken from a body. The authors present the results of the HIrisplex test performed on seven bone samples belonging to a Mongolian Altaï population dated from the late Bronze Age. On account of the obtained results, the authors raise the question of the use of HIrisplex test on corpses and on skeletonized human remains for their identification.

INTRODUCTION

En criminalistique, l'identification génétique d'un individu est réalisée par analyse comparative ou généalogique entre un profil génétique obtenu à partir de l'échantillon à identifier et celui de référence. Lorsqu'aucun individu n'est présenté pour cette comparaison, le profil génétique à identifier est comparé à ceux contenus dans des bases de données telles que le Fichier National Automatisé des Empreintes Génétiques. Si un individu est suspecté mais que les enquêteurs ne disposent pas d'un prélèvement d'ADN de comparaison, il est possible d'identifier le profil recueilli sur la scène de crime par une analyse de type généalogique appliquée aux profils génétiques des apparentés en connaissant les ascendants ou les descendants de l'individu à identifier. En cas d'impossibilité d'identification par ces approches (comparative ou généalogique), il ne sera pas possible de contribuer de façon pertinente à l'enquête. C'est pourquoi se développe actuellement la détermination des traits phénotypiques à partir de séquences d'acide désoxyribonucléique (ADN). Ces analyses permettent de préciser l'origine bio géographique de l'individu à l'origine de la trace biologique et certains de ses caractères morphologiques. Ces indications permettent d'orienter les enquêtes policières et pourraient ainsi contribuer à la résolution d'affaires anciennes non élucidées. La dénomination de « portrait-robot génétique » est encore impropre dans la mesure où les traits phénotypiques qui peuvent être analysés ne permettent pas d'établir un vrai portrait et ne donnent que des indications sur certains caractères morphologiques [2]. Toutefois ces marqueurs explorent des séquences codantes de l'ADN et ne peuvent pas être utilisés à des fins criminalistiques en vertu des lois de bioéthiques mais l'arrêt de la Cour de Cassation du 25/6/2014 (nº 3280) tend à autoriser ces analyses sur des traces biologiques non identifiées.

En effet, l'identification morphologique d'une personne est le plus souvent liée à la reconnaissance des traits du visage et il s'agit là de la méthode la plus largement répandue. Ainsi se sont développées des méthodes de reconstruction faciale qui

visent à élaborer à partir du squelette de la face et du crâne, les tissus mous qui s'attachent sur ses reliefs osseux pour essayer de reproduire l'aspect morphologique du visage du sujet.

Les traits de la face ont un déterminisme génétique complexe. Certains caractères faciaux sont retrouvés dans un même groupe humain ayant une même origine bio géographique. De plus, dans une même famille, certains traits du visage peuvent être retrouvés dans une lignée paternelle et/ou maternelle et les jumeaux univitellins peuvent avoir une très grande ressemblance. Toutefois, ces expressions phénotypiques dépendent d'un grand nombre de gènes ainsi que de facteurs environnementaux.

Il semble donc intéressant de pouvoir déterminer les séquences d'ADN contenant des polymorphismes ponctuels (*single nucleotide polymorphisms* (SNP)) intervenant dans la couleur de la peau, des yeux et des cheveux, ces caractères étant également liés à des origines bio géographiques précises. Par ailleurs, il se développe actuellement des analyses qui portent sur la détermination de la taille et du poids à partir des gènes impliqués qui conditionnent ces caractéristiques, mais ces études ne sont encore qu'à un stade préliminaire.

En ce qui concerne la couleur des yeux, des cheveux et de la peau, de nombreuses études de gènes candidats [3-7] ont permis depuis plusieurs années d'identifier des variants génétiques (SNP) impliqués dans les différents phénotypes pigmentaires. Ces SNP ont ensuite été analysés afin d'estimer si leur influence sur le phénotype était assez significatif pour être intégrés dans des futurs tests de prédictions phénotypiques [8-11].

Certains de ces marqueurs génétiques sont présents sur des gènes impliqués directement dans le processus de pigmentation tandis que d'autres ont une influence sur ces gènes par des mécanismes de régulation. Parmi eux, on peut noter particulièrement le gène MC1R (MelanoCortin 1 Receptor) qui est fortement impliqué dans la couleur rousse des cheveux et la peau claire [7]. Les gènes HERC2 et OCA2, qui sont voisins, ont quant à eux une influence importante sur la couleur des yeux et de la peau. Le gène HERC2, bien que non lié directement dans le processus de régulation, porte un SNP (rs12913832), localisé dans une région intronique, fortement impliqué dans la détermination de la couleur des yeux. Celui-ci va agir comme un activateur de la transcription du gène OCA2 en modulant la conformation de la chromatine et en induisant le recrutement de facteurs de transcription augmentant ainsi la production de mélanine [12].

Pour respecter les lois de bioéthiques, nous présentons une étude portant sur sept échantillons osseux provenant d'une population Mongole du passé datant de la fin de l'âge du Bronze. Nous avons appliqué le système HIriplex^{R} [1] qui permet de déterminer la couleur des cheveux et des yeux à partir de marqueurs SNP. L'analyse se fait sur 24 SNP autosomaux impliqués dans différents phénotypes pigmentaires. L'application de cette technologie permet d'illustrer la discussion concernant l'arrêt

de la Cour de Cassation du 25/6/2014 (nº 3280) qui autoriserait ces analyses sur des traces biologiques non identifiées.

Matériel et méthodes

Matériel

L'ADN a été extrait de sept échantillons (notés TA4, TA8, TA9, TA10, TA11, TA12, TA14) provenant de squelettes de l'âge du Bronze exhumés d'un Kourgane (tombe surmontée d'un tumulus) du site de Tsagaan Asga dans le district de Tsengel-Sagsaï (Altaï-Mongolie) par une mission archéologique franco-mongole. Il s'agissait de squelettes d'individus adultes pour lesquels les tissus analysés étaient les tissus dentaires sauf pour le sujet TA4 pour lequel uniquement un fragment d'os était disponible pour l'analyse.

Méthodes

Extraction de l'ADN

Pour extraire l'ADN du tissu dentaire, la dent a d'abord été décontaminée par une solution de javel puis rincée par de l'eau ultra pure et ensuite exposée aux rayonnements ultraviolets sur chaque face pendant 20 minutes. En ce qui concerne le prélèvement osseux, la décontamination de la surface de l'os a été réalisée par abrasion sur 2 à 3 mm de profondeur de l'os compact. L'échantillon osseux et les échantillons dentaires ont ensuite été réduits en poudre par cryobroyage sous azote liquide (6870 FREEZER/MILL®, SPEX Sample Prep®). L'extraction de l'ADN et sa purification ont été réalisée à partir de 200 mg de poudre dentaire ou de poudre osseuse [13].

Analyse des SNP autosomaux

Pour obtenir des informations concernant l'origine biogéographique et l'aspect phénotypique (couleur des yeux de la peau et des cheveux) des individus testés, nous avons utilisé le test HIrisplex avec une modification apportée par notre laboratoire. La réaction utilisée était décrite avec la technologie SNaPshot™ et adaptée par notre équipe pour être appliquée par spectrométrie de masse MALDI-Tof. Ce test a été préalablement validé sur des collaborateurs aux traits phénotypiques connus.

Les 24 SNPs décrits dans le tableau 1 (partie supérieure) ont été amplifiés et analysés pour prédire la couleur des yeux et des cheveux des sept individus analysés. Parmi eux, Six SNP (rs11547464, rs885479, rs1805008, rs1805007, Y1520CH et rs1110400) présents sur le gène MC1R ont été analysés par séquençage direct en raison de leur proximité respective. Les autres 18 SNPs ont été analysés concomitamment en une seule réaction d'amplification et le séquençage a été réalisé sur le système Mass

Array de Sequenom avec le kit iPLEX® gold. Les couleurs des yeux et des cheveux ont été déterminées en utilisant le logiciel développé par Walch et collaborateurs (2014) [1] dans leur publication décrivant le système HIrisplex.

Quatre SNPs supplémentaires (rs1545397, rs 2814778, rs 1426654 et rs 3827760), indicatifs d'une origine biogéographique, ont été ajoutés à la réaction multiplexe qui comporte au final 22 SNPs autosomaux. Les SNPs ont été sélectionnés en fonction de la fréquence de leurs allèles dans différentes populations (asiatiques, européennes et africaines) et leur pertinence dans la détermination de l'origine biogéographique notamment dans la littérature [14-16].

Le SNP rs 16891982 qui figure dans l'ensemble de marqueurs du kit HIrisplex est aussi un marqueur biogéographique. Les génotypes obtenus à partir de ces cinq marqueurs biogéographiques ont été analysés pour chaque échantillon par le logiciel STRUCTURE 2, 3, 4 [17]. Trois populations de référence ont été utilisées : une asiatique, une population africaine et une européenne. Les données des populations de référence ont été obtenues à partir du site : « *ensembl browser* » (www. Ensembl.org)

Critères d'authenticité

Des conditions très draconiennes de travail ont été utilisées pour éviter toute contamination des échantillons anciens par de l'ADN contemporain. Les tissus osseux et dentaire ont été manipulés avec de grandes précautions (port de gants, de masques faciaux, de charlottes) et traités selon un protocole adapté avec locaux réservés au traitement de l'ADN ancien, séparation stricte des espaces pré et post PCR, irradiation aux rayonnements ultraviolets des pièces du matériel de laboratoire entre chaque expérimentation, nettoyage des surfaces de paillasse du matériel (avec des solutions détruisant l'ADN).

Les contrôles négatifs d'extraction de l'ADN et de PCR sont restés blancs. Les profils obtenus ont tous été différents de ceux du personnel du laboratoire et des fouilleurs ou des personnes qui ont été en relation avec les échantillons. Les analyses ont été conduites à cinq reprises et ont toujours été concordantes que ce soit pour l'extraction de l'ADN ou pour les profils SNP obtenus.

Tableau 1. — Liste des SNP autosomaux sélectionnés

	SNP	Chromosome	Gène	Allèle
HIris Plex	N29insA	16	MC1R	C/insertion A
	rs11547464	16	MC1R	G/A
	rs885479	16	MC1R	C/T
	rs1805008	16	MC1R	C/T
	rs1805005	16	MC1R	G/T
	rs1805006	16	MC1R	C/A
	rs1805007	16	MC1R	C/T
	rs1805009	16	MC1R	G/C
	Y1520CH	16	MC1R	C/A
	rs2228479	16	MC1R	G/A
	rs1110400	16	MC1R	T/C
	rs28777	5	SLC45A2	G/C
	rs16891982*	5	SLC45A2	G/C
	rs12821256	12	KITLG	A/G
	rs4959270	6	EXOC2	C/A
	rs12203592	6	IRF4	C/T
	rs1042602	11	TYR	G/T
	rs1393350	11	TYR	C/T
	rs1800407	15	OCA2	G/A
	rs2402130	14	SLC24A4	A/G
	rs12896399	14	SLC24A4	T/G
	rs12913832	15	HERC2	C/T
	rs2378249	20	ASIP/PIGU	T/C
	rs683	9	TYRP1	T/G
AIM	rs3827760	2	EDAR	C/T
	rs1426654	15	SLC24A5	G/A
	rs2814778	1	DARC	G/A
	rs1545397	15	OCA2	T/A

Les SNP surlignés correspondent aux 6 SNP inclus dans le test Iris Plex (pour la détermination de la couleur des yeux).
* Ce SNP est également inclus dans le panel AIM.

Résultats

L'analyse des sept échantillons anciens a permis d'obtenir l'ensemble des génotypes à l'exception du marqueur rs1805008 pour les marqueurs SNPs.

Tableau 2. — Résultats obtenus pour les sept échantillons anciens traités

Échantillon	Datation (BC)	Sexe	Couleur des yeux	Couleur des cheveux	Biogéo : Asie	Biogéo : Afrique	Biogéo : Europe
TA 4	1371+/-41	M	Brun	Noir/brun foncé	0,381	0,005	0,615
TA 8	1371+/-41	M	-	-	0,21	0,01	0,78
TA 9	1371+/-41	F	Brun	Noir/brun foncé	0,391	0,009	0,6
TA 10	1371+/-41	M	Brun	Brun foncé	0,273	0,009	0,718
TA 11	1371+/-41	M	Brun	Noir/brun foncé	0,391	0,014	0,595
TA 12	1371+/-41	M	Brun	Noir/brun foncé	0,26	0,0014	0,725
TA 14	1371+/-41	M	Bleu	brun	0,27	0,009	0,721

Couleur des yeux, génotypes complets :

En ce qui concerne l'interprétation des résultats, la couleur des yeux peut être prédite aisément et avec fiabilité en raison du nombre réduit de SNPs (6 SNPs) qui sont nécessaires à sa définition et surtout de l'importance du SNPs rs 12913832 dans cette détermination.

Il semble que cinq des sept individus de cette population du passé avaient des yeux foncés (bruns). Seul un individu (TA 14) présenterait des yeux bleus.

Les données concernant la couleur des cheveux doivent être interprétées avec plus de prudence en raison de l'absence de résultats pour le SNP rs1805009 et le grand nombre de SNP analysé qui accroît le risque de perte d'allèles (« *allelic drop out* ») lors de l'analyse. Cette éventualité peut indiquer à tort une homozygotie alors qu'en fait il s'agit d'une hétérozygotie.

Il semble que tous les individus analysés avaient des cheveux foncés, bruns ou noirs.

L'analyse de cinq marqueurs SNPs pour l'origine biogéographique ne donne que quelques indications sur leur origine biogéographique. Les échantillons TA4, TA 9 et TA 11 devaient être d'une origine géographique mixte : asiatique et européenne. Les autres échantillons semblent provenir dans une grande proportion d'ancêtres européens en se basant sur les 5 SNPs analysés.

Discussion

Dans le domaine de la criminalistique et plus précisément de l'identification des individus, il a été démontré que les témoignages visuels sont très peu fiables et le développement de nouvelles méthodes faisant appel aux techniques de biologie moléculaire permettrait d'orienter de façon pertinente les enquêtes. Ainsi, l'analyse

de séquences codantes de l'ADN vise à déterminer les traits phénotypiques notamment la couleur des yeux, des cheveux et de la peau. Les marqueurs génétiques révèlent des polymorphismes ponctuels dans ces régions du génome ou SNP comme décrit dans le système HIrisplex [1]. Grâce à ces SNP, l'origine biogéographique d'un individu pourrait également être précisée à partir d'une trace biologique laissée sur les lieux d'un délit ou d'un crime.

Toutefois, ces techniques faisant appel notamment à des régions codantes de l'ADN n'étaient pas autorisées en France jusqu'à l'arrêt nº 3280 du 25 juin 2014 (13-87.493) de la chambre criminelle de la Cour de cassation. Pour cette raison, l'auteur présentent une étude cherchant à déterminer les traits phénotypiques et l'origine biogéographique réalisée sur sept échantillons anciens osseux provenant d'une population mongole datant de l'âge du Bronze. Eu égard à la bonne conservation de l'ADN dans ces échantillons, il a été possible d'analyser ces SNPs autosomaux codants pour les traits phénotypiques et indicateurs de l'origine biogéographique selon le système HIrisplex [1]. L'analyse des échantillons anciens impliquent de travailler sur de très faibles quantités d'ADN dégradé pouvant occasionner des pertes d'allèles lors de l'analyse par spectrométrie de masse et mener à de fausses conclusions d'homozygotie. Dans la série de sept sujets analysés, l'étude des traits phénotypiques a montré qu'un individu aurait les yeux bleus (ce qui pourraient suggérer une origine europoïde), les autres individus devaient avoir des yeux foncés. La couleur des cheveux était également foncée, brune ou noire [18].

L'analyse de 5 SNPs susceptibles de renseigner sur l'origine biogéographiques (AIM) montre que les individus analysés auraient une origine européenne pour quatre d'entre eux et une origine mixte européenne et asiatique pour trois d'entre eux. Toutefois le nombre de SNP étudié (5 SNPs) est faible en comparaison des marqueurs décrits dans la littérature [14]. L'augmentation du nombre d'AIM permettrait de caractériser avec plus de pertinence l'origine biogéographique des individus, toutefois, la quantité d'ADN étant limitée du fait du nombre de molécules disponibles, nous n'avons choisi que 5 marqueurs SNP étant donné l'ancienneté des échantillons. À l'heure actuelle, les progrès technologiques permettent d'en étudier davantage.

Les limites de la méthode sont constituées par le faible nombre de populations analysées pour ces marqueurs AIM pouvant servir de référence. En ce qui concerne les traits phénotypiques, la difficulté de mettre en œuvre les résultats dans des cas concrets réside dans l'interprétation restrictive des résultats par les enquêteurs chargés de l'identification d'un individu.

Les principales applications de cette technique concernent la résolution de cas anciens non encore élucidés notamment quand il s'agit de traces biologiques ou d'ossements encore conservés, des identifications complémentaires en cas de personnes disparues ou de catastrophes de masse, de la confirmation d'une origine biogéographique d'un individu donné pour pouvoir se référer à une base de données pertinente à établir.

Ces techniques ne pouvaient pas être réalisées en France car il s'agit de données personnelles et privées qui sont protégées par la Loi française. En effet, les déterminations des caractéristiques génétiques pour identifier un individu sont régies par l'article 16-10 du Code civil indiquant « l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques ne peut être recherchée que dans le cadre de mesures d'enquête ou d'instruction diligentée lors d'une procédure judiciaire ou à des fins médicales ou de recherche scientifique ».

Il nous paraît utile de citer les textes législatifs qui encadrent cette pratique.

Ainsi, en matière civile, le cadre de l'identification par empreintes génétiques est précisé par l'article 16-11 qui stipule : « en matière civile, cette identification ne peut être recherchée qu'en exécution d'une mesure d'instruction ordonnée par le juge saisi d'une action tendant soit à la contestation ou l'établissement d'un lien de filiation, soit à l'obtention ou la suppression de subsides. Le consentement de l'intéressée doit être préalablement et expressément recueilli ».

L'article du Code civil 16-12 indique : « sont seules habilitées à procéder à des identifications par empreintes génétiques, les personnes ayant fait l'objet d'un agrément (...). Dans le cadre d'une procédure judiciaire, ces personnes doivent, en outre, être inscrite sur une liste d'experts judiciaires ».

Le décret numéro 2000-413 du 18 mai 2000 dans son article R 53-13 indique « les analyses par empreintes génétiques ne peuvent porter, outre le segment correspondant marqueurs du sexe, que sur des segments d'ADN non codant ».

La possibilité d'analyser les régions de l'ADN qui contiennent les SNP décrits dans le système HIrisplex et qui sont codantes notamment pour les traits phénotypiques est intervenue par une prise de position de la chambre criminelle de la Cour de cassation dans son arrêt nº 3280 du 25 juin 2014 (13-87.493). Ce dernier indique que l'analyse qui consiste exclusivement à révéler les caractères morphologiques apparents de l'auteur inconnu d'un crime à partir de l'ADN que celui-ci avait laissé sur les lieux à seule fin de faciliter son identification donc à analyser un matériel biologique qui s'est naturellement détaché du corps humain ne contrevient pas aux articles précédemment cités du Code civil dans la mesure où ces derniers ont pour seul fondement le respect et la protection du corps humain.

Ainsi, il semblerait que l'analyse des traits phénotypiques et de l'origine biogéographique pourrait être réalisée sur du matériel biologique retrouvé sur les lieux d'un délit ou d'un crime mais que ces analyses ne pourraient pas être réalisées sur un prélèvement directement obtenu sur un individu.

Nous avons montré que ces techniques sont performantes dans le cas d'échantillons contenant de faibles quantités d'ADN qui, de plus, est dégradé comme nous l'avons présenté sur les sept échantillons choisis mais l'interprétation des résultats doit être prudente eu égard aux analyses de populations encore peu disponibles portant sur les marqueurs génétiques présentés concernant l'origine biogéographique d'un échantillon d'ADN.

Conclusion

La détermination des traits phénotypiques et de l'origine biogéographique de sept individus appartenant à une population mongole du passé nous conduit à poser la question de l'application de ces analyses sur un corps squelettisé à partir de tissus osseux ou de tissus dentaires dans la mesure où l'identification de ce squelette pourrait être facilitée par cette détermination phénotypique alors que l'arrêt de la chambre criminelle de la Cour de cassation nº 3280 du 25 juin 2014 (13-87.493) ne visent que de « l'ADN laissé sur les lieux » d'un délit ou d'un crime. Il serait souhaitable qu'une concertation Justice — services de criminalistique puisse encourager les essais mis en place par les laboratoires de biologie moléculaire à orientation criminalistique pour valider les méthodes proposées.

RÉFÉRENCES

[1] Walsh S, Liu F, Wollstein A, Kovatsi L, Ralf A, Kosiniak-Kamysz A., et *al.* The HIrisPlex system for simultaneous prediction of hair and eye colour from DNA. Forensic Sci. Int. Genet. 2013;7:98-115.

[2] Claes P, Hill H, Shriver MD. Toward DNA-based facial composites : preliminary results and validation. Forensic Sci. Int. Genet. 2014;13:208-216.

[3] Eiberg H, Troelsen J, Nielsen M, Mikkelsen A, Mengel-From J, Kjaer KW, et *al.* Blue eye color in humans may be caused by a perfectly associated founder mutation in a regulatory element located within the HERC2 gene inhibiting OCA2 expression. Hum Genet. 2008;123:177-187.

[4] Han J, Kraft P, Nan H, Guo Q, Chen C, Qureshi A, et *al.* A genome-wide association study identifies novel alleles associated with hair color and skin pigmentation. PLoS Genet. 2008;4:e1000074.

[5] Kayser M, Liu F, Janssens AC, Rivadeneira F, Lao O, van Duijn K, Vermeulen M, et *al.* Three genome-wide association studies and a linkage analysis identify HERC2 as a human iris color gene. Am. J. Human Genet. 2008;82:411-423.

[6] Sulem P, Gudbjartsson DF, Stacey SN, Helgason A, Rafnar T, Magnusson KP, et *al.* Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. Nature Genet. 2007;39:1443-1452.

[7] Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. Nature Genet. 1995;11:328-330.

[8] Branicki W, Brudnik U, Kupiec T, Wolanska-Nowak P, Wojas-Pelc A. Determination of phenotype associated SNPs in the MC1R gene. J. Forensic Sci. 2007;52:349-354.

[9] Branicki W, Liu F, van Duijn K, Draus-Barini J, Pospiech E, Walsh S, et *al.* Model-based prediction of human hair color using DNA variants. Human Genet. 2011;129:443-454.

[10] Liu F, van Duijn K, Vingerling JR, Hofman A, Uitterlinden AG, Janssens AC, et *al.* Eye color and the prediction of complex phenotypes from genotypes. Current Biology. 2009;19:R192-193.

[11] Phillips C. Forensic genetic analysis of bio-geographical ancestry. Forensic Sci. Int. Genet. 2015 [En ligne]. Disponible sur : http://dx.doi.org./10.1016/j.fsigen.2015.05.012.

[12] Visser M, Kayser M, Palstra RJ. HERC2 rs12913832 modulates human pigmentation by attenuating chromatin-loop formation between a long-range enhancer and the OCA2 promoter. Genome Res. 2012;22:446-455.

[13] Keyser-Tracqui C, Ludes B. Methods for the study of ancient DNA. Methods Mol. Biol. 2005; 297:253-264.

[14] Fondevila M, Phillips C, Santos C, Freire Aradas A, Vallone PM, Butler JM, et *al.* Revision of the SNPforID 34-plex forensic ancestry test: Assay enhancements, standard reference sample genotypes and extended population studies. Forensic Sci. Int. Genet. 2013;7:63-74.

[15] Kosoy R, Nassir R, Tian C, White PA, Butler LM, Silva G, Kittles R., et *al.* Ancestry informative marker sets for determining continental origin and admixture proportions in common populations in America. Hum. Mut. 2009;30:69-78.

[16] Phillips C, Salas A, Sanchez JJ, Fondevila M, Gomez-Tato A, Alvarez-Dios J, et *al.* Inferring ancestral origin using a single multiplex assay of ancestry-informative marker SNPs. Forensic Sci. Int. Genet. 2007;1:273-280.

[17] Pritchard JK, Stephens M, Donnelly P. Inference of population structure using multilocus genotype data. Genetics. 2000;155:945-959.

[18] Hollard C, Keyser Ch, Giscard PH, Tsagaan T, Bayarkhuu N, Bemmann J, et *al.* Strong genetic admixture in the Altai at the Middle Bronze Age revealed by uniparental and ancestry informative markers. Forensic Sci. Int. Genet. 2014;12:199-207.

DISCUSSION

M. Jean-Louis DUFIER

Dans l'étude phénotypique relative à la couleur de l'iris, prenez-vous en compte la possibilité de modification de couleur des iris noisette en iris très bruns par l'instillation de collyres aux prostaglandines ?

Dans l'étude présentée, il s'agit de la détermination d'un phénotype par rapport à une séquence codante qui est réalisée sur des os et qui ne peuvent donc pas tenir compte de la situation décrite chez un sujet vivant.

Mme Marie-Odile RÉTHORÉ

Vous n'avez pas évoqué les dermatoglyphes, c'est-à-dire la disposition des crêtes de l'épiderme des mains.

Les séquences d'ADN étudiées ne codent pas pour la formation des dermatoglyphes. L'étude portait sur la couleur des yeux, des cheveux ainsi que sur l'origine biogéographique des individus.

M. Yves JUILLET

N'y a-t-il pas lieu de favoriser une évolution de la réglementation française compte tenu de l'évolution de la science et du caractère anachronique de l'environnement juridique nationale ?

Il faudrait s'appuyer sur l'arrêt de la Chambre criminelle de la Cour de Cassation du 25 juin 2014 pour élargir les indications de ces analyses aux échantillons prélevés sur un cadavre notamment à l'état de squelette. Ces analyses ne pourraient être réalisées qu'à la demande d'un magistrat.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 527-543, séance du 1er mars 2016

COMMUNICATION

Chirurgie aortique totalement laparoscopique ou par laparotomie : comparaison des résultats après appariement par un score de propension

MOTS-CLÉS : LAPAROSCOPIE. AORTE/CHIRURGIE. SCORE DE PROPENSION

KEY-WORDS: LAPAROSCOPY. AORTA/SURGERY. PROPENSITY SCORE

Jean-Baptiste RICCO *, Jérôme CAU, Fabrice SCHNEIDER, Mathieu DESVERGNES, Nicolas LEFORT, Romain BELMONTE.

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

RÉSUMÉ

But de l'étude

Comparer les résultats postopératoires et à moyen terme de la chirurgie laparoscopique aortique avec ceux de la chirurgie aortique conventionnelle par une équipe chirurgicale entraînée à la chirurgie aortique laparoscopique.

Méthodes

Une étude prospective a été menée de janvier 2006 à décembre 2011 chez 228 patients consécutifs ayant eu un pontage aortique pour un anévrysme de l'aorte abdominale (n = 139) ou pour une maladie occlusive aortique (n = 89). La chirurgie aortique conventionnelle avait été réalisée chez 145 patients et la chirurgie aortique totalement laparoscopique chez 83 patients.

Le critère de jugement principal composite (EVDEF) regroupait les événements défavorables suivants : (1) décès < 30 jours et décès plus tardifs liés à la chirurgie, (2) hémorragie postopératoire nécessitant une réintervention, (3) infarctus du myocarde I 30 jours, (4)

* Service de chirurgie vasculaire, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers cedex.

Tirés à part : Professeur Jean-Baptiste RICCO, Service de chirurgie vasculaire, CHU de Poitiers, 86021 cedex

Article reçu le 19 septembre 2015, accepté le 16 novembre 2015

Accident vasculaire cérébral I 30 jours, (5) défaillance respiratoire postopératoire nécessitant une ventilation assistée J 4 jours, (6) infection de la prothèse aortique, (7) occlusion de la prothèse aortique, (8) toute réintervention en rapport avec la chirurgie aortique. Pour diminuer les biais liés à l'absence de randomisation, les deux groupes chirurgicaux ont été appariés par un score de propension qui a permis d'analyser 50 paires de patients ayant des caractéristiques préopératoires identiques. L'analyse univariée des événements défavorables survenus dans les 30 jours postopératoires a été suivie d'une analyse multidimensionnelle par régression logistique. L'indemnité de survenue des événements défavorables au cours du suivi a été calculée par la méthode de Kaplan-Meier et le rôle des différentes covariables a été analysé par le modèle de Cox.

Résultats

L'analyse univariée, sur les groupes ajustés par le score de propension, a montré que la laparoscopie aortique était associée à un risque significativement plus élevé d'événements défavorables (EVDEF) à 30 jours (p = 0,03). Ce résultat a été confirmé par régression logistique (OR 4,5 ; IC à 95 % : 1,3-14,9 ; p. = 0,01). La survenue d'événements défavorables au cours du suivi a été analysée par un modèle de Cox. Seules la chirurgie laparoscopique (Hazard Ratio [HR ; 4,4 ; IC à 95 % : 1,7-11,7] ; p. = 0,002) et la présence d'une maladie coronarienne (HR ; 2,7 ; IC à 95 % : 1,1-6,3 ; p. = 0,02) étaient associée de façon indépendante à la survenue d'un événement défavorable (EVDEF) au cours du suivi. Le petit nombre de patients ne nous a pas permis de faire une analyse séparée pour la pathologie anévrysmale et pour la pathologie occlusive aortique.

Conclusions

Cette étude suggère que, même pour une équipe entraînée, l'abord laparoscopique augmente le risque des complications observées au cours de la chirurgie aortique.

ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02325700

SUMMARY

Study objective

To compare the postoperative and medium-term outcomes of laparoscopic aortic surgery with those of conventional aortic surgery performed by a surgical team trained in laparoscopic aortic surgery.

Methods

A prospective study was conducted between January 2006 and December 2011 with 228 consecutive patients having undergone aortic bypass surgery for either an abdominal aortic aneurysm (n = 139) or an occlusive aortoiliac disease (n = 89). Conventional open aortic surgery was carried out in 145 patients, and total laparoscopic repair in 83 patients.

The composite primary endpoint measure grouped together the following adverse events (AE): (1) any deaths < 30 days or later deaths related to the operation, (2) postoperative hemorrhage necessitating reoperation, (3) myocardial infarction I 30 days, (4) stroke I 30 days, (5) postoperative respiratory failure necessitating reintubation or assisted ventilation

J 4 days, (6) aortic prosthesis infection, (7) aortic prosthesis occlusion, (8) any reoperation related to aortic surgery. In order to diminish biases attributable to the absence of randomization, the two surgical groups were matched by a propensity score enabling analysis of 50 pairs of patients having presented with identical preoperative characteristics. Univariate analysis of the AE occurring during the first 30 postoperative days was followed by multivariate analysis through logistic regression. The incidence rate of AE during follow-up was calculated using the Kaplan-Meier method and the roles of the different covariables were analyzed using the Cox model.

Results

Univariate analysis of the groups adjusted for propensity score showed that laparoscopic repair was associated with significantly higher risk of AE over the first 30 postoperative days (p = 0.03). Logistic regression analysis showed that laparoscopic aortic technique (Odds Ratio (OR) ; 4.50) and coronary artery disease (OR ; 4.67) were independently related to occurrence of an AE during the postoperative period. Occurrence of AE during follow-up was analyzed using the Cox model. Only two variables, laparoscopic aortic surgery [Hazard Ratio (HR) ; 4,40 ; CI 95 % 1.70-11.38 ; p. = 0.002] and coronary artery disease [HR 2.70 ; CI 95 % 1.15-6.34 ; p. = 0.02] were independently associated with occurrence of an AE during follow-up. The small number of patients prevented a separate analysis with regard to aneurysmal and occlusive aortic disease.

Conclusions

This study suggests that even with a well-trained surgical team, the laparoscopic approach increases risk for AE observed in the course of aortic surgery.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02325700

INTRODUCTION

Le but de la chirurgie aortique totalement laparoscopique est d'obtenir des résultats similaires à ceux de la chirurgie aortique conventionnelle en évitant le stress physiologique entraîné par la laparotomie. L'Europe et le Canada ont été à l'avant-garde de la chirurgie laparoscopique aortique dont la faisabilité a été démontrée dès 1993 par Dion et *al.* [1] puis par Coggia et *al.* [2] Depuis cette date, de nombreuses séries rétrospectives ont été publiées [3-6], mais contrairement aux techniques endovasculaires aortiques, la laparoscopie aortique n'a pas réussi à se développer. La rareté des chirurgiens vasculaires capables de réaliser la chirurgie aortique totalement laparoscopique ainsi que les progrès faits par la chirurgie endovasculaire pour le traitement des anévrysmes aortiques (AAA) et pour celui des oblitérations aorto-iliaques a même conduit certains auteurs à mettre en doute l'intérêt de la laparoscopie dans ces indications [7]. Cependant 20 à 40 % des patients ayant une pathologie aortique sont toujours traités par laparotomie du fait des limites du traitement endovasculaire [8]. C'est chez ces patients que la chirurgie aortique totalement laparoscopique peut être proposée comme une alternative moins invasive à la chirurgie aortique convention-

nelle en espérant une diminution des complications postopératoires et une durée d'hospitalisation plus courte. Le but de ce travail était de connaître les résultats de la chirurgie aortique totalement laparoscopique et de les comparer avec ceux de la chirurgie aortique par laparotomie.

Matériel et Méthodes

Cette étude prospective a été précédée par une période d'apprentissage de 3 ans validée par la publication en 2006 d'une première série de 95 patients opérés d'une pathologie aortique par un abord totalement laparoscopique [9].

Technique de la chirurgie aortique laparoscopique

Toutes les interventions aortiques ont été réalisées par une voie d'abord totalement laparoscopique soit rétro-colique trans-péritonéale pré-rénale (n = 67, 78 %) soit rétro rénale (n = 18, 22 %). La technique laparoscopique aortique a été décrite ailleurs en détail [10].

En résumé, le patient est placé en décubitus dorsal sur la table d'opération avec un billot gonflé sous le flanc gauche. La table est ensuite basculée vers la droite à 45° (Fig. 1) Ce décubitus latéral droit fait basculer les anses intestinales et libère l'espace de travail nécessaire pour l'abord aortique (Fig. 2). L'abord laparoscopique de l'aorte sous-rénale débute par un décollement du colon gauche depuis l'angle splénique du côlon jusqu'au mésocôlon gauche. La dissection est ensuite menée sur la face antérieure de l'aorte de la veine rénale gauche jusqu'aux artères iliaques communes.

En cas de pontage aorto-bi-fémoral, l'abord des artères fémorales communes est réalisé de façon conventionnelle. La prothèse aortique en polyester est introduite par un des trocarts. Après héparinisation, l'aorte est clampée avec des clamps laparoscopiques introduits par les trocarts. L'anastomose aortique termino-terminale ou termino-latérale est réalisée avec un fil de polypropylène 3/0 de 18 centimètres de longueur bloqué à une extrémité par un pledget. Les jambages de la prothèse sont ensuite tunnellisés et les anastomoses fémorales sont réalisées.

En cas d'anévrysme aortique, les deux artères iliaques sont clampées avec des clamps laparoscopiques, l'anévrysme est ouvert, le thrombus aortique mis dans un sac est extrait de l'abdomen, le reflux venant des artères lombaires est contrôlé soit avant l'ouverture du sac anévrysmal par des clips soit par des points de prolène 4/0 placés à l'intérieur du sac anévrysmal.

Technique de la chirurgie aortique conventionnelle

La chirurgie aortique conventionnelle a été réalisée par laparotomie médiane ou rétro-péritonéale décrites ailleurs [11].

Recrutement des patients

De janvier 2006 à décembre 2011, tous les dossiers des patients ayant une pathologie aortique anévrysmale ou occlusive ont été discutés par les chirurgiens vasculaires, les médecins vasculaires et les anesthésistes du service. Les facteurs de risques généraux suivants étaient analysés :

- Maladie coronarienne avec dans tous les cas, échographie cardiaque, mesure de la FEVG, scintigraphie myocardique, et éventuellement scanner coronaire ou coronarographie,
- Obésité avec mesure de l'index de masse corporelle,
- Insuffisance rénale avec mesure de la clairance glomérulaire (eGFR),
- Insuffisance respiratoire appréciée par les EFR),
- Âge,
- Diabète,
- Tabagisme actif,
- Classe ASA.

Le bilan lésionnel aortique comportait pour les patients ayant un anévrysme de l'aorte abdominale sous-rénale (AAA), des mesures précises de l'anévrysme :

- Longueur en millimètres, morphologie et angle du collet anévrysmal par rapport à l'axe de l'aorte,
- Distance en millimètres du pôle inférieur des anévrysmes iliaques par rapport à la bifurcation iliaque,
- Diamètre des artères iliaques externes.

Ces mesures étaient réalisées à l'aide du logiciel Osirix ® pour éviter les erreurs de parallaxe en se référant à la ligne centrale de l'anévrysme.

Les patients dont la longueur du collet aortique sous-rénal était ≤ 15 mm ou dont l'angle avec l'aorte sous rénale était ≥ 70° ainsi que les anévrysmes englobant la bifurcation iliaque étaient exclus du traitement endovasculaire.

Pour les patients ayant une maladie occlusive, la longueur de l'oblitération aorto-iliaque et celle des artères fémorales communes étaient mesurées et classées selon les critères TASC [12].

Les patients ayant une occlusion aortique sous-rénale ou des occlusions iliaques étendues classées TASC C ou D et associées à une occlusion des artères fémorales communes étaient exclus du traitement endovasculaire.

L'attitude de l'équipe chirurgicale et anesthésique était de favoriser la technique endovasculaire chez les patients âgés de plus de 80 ans ou ayant un risque opératoire évalué à plus de 5 %, tout en respectant les critères anatomiques précédemment décrits.

Les patients pour lesquels la chirurgie endovasculaire était contre-indiquée, recevaient une information concernant les risques de la chirurgie aortique convention-

nelle et laparoscopique. Le choix du patient était pris en compte de même que la compétence et les préférences de l'équipe chirurgicale en tenant compte aussi des exigences actuelles de l'organisation des blocs opératoires (durée d'occupation des salles d'opération, présence d'infirmières de bloc opératoire formées à la technique laparoscopique, possibilité de surveillance postopératoire en soins continus ou en réanimation). Ces éléments ont rendu impossible la réalisation d'une étude randomisée.

Pendant la période de l'étude, 423 patients ayant une pathologie aortique ont été opérés (Fig. 3), 212 patients ont eu un traitement endovasculaire et ont été exclus de l'étude.

Parmi les 233 patients inclus, 5 ont été perdus de vue (2 %). L'étude a porté sur 228 patients, dont 145 ont eu une chirurgie aortique conventionnelle par laparotomie (AAA = 109, Maladie occlusive = 36) et 83 ont eu une chirurgie aortique totalement laparoscopique (AAA = 30, Maladie occlusive = 53).

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal composite (EVDEF) regroupait les événements défavorables suivants :

- Décès < 30 jours et décès plus tardifs liés à la chirurgie aortique
- Hémorragie postopératoire nécessitant une réintervention
- Infarctus du myocarde ≤ 30 jours
- Accident vasculaire cérébral ≤ 30 jours
- Défaillance respiratoire postopératoire nécessitant une ventilation assistée d'une durée supérieure à 4 jours.
- Infection de la prothèse aortique
- Occlusion de la prothèse aortique
- Toute réintervention en rapport avec la chirurgie aortique

Un seul de ces événements était suffisant pour valider le critère EVDEF. Tous les dossiers ont été revus séparément par deux médecins, en cas de discordance dans l'analyse des événements défavorables, un médecin extérieur au service prenait la décision de classer ou non l'événement comme défavorable.

Méthodes statistiques

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel SPSS v. 23 (*IBM SPSS Inc., Chicago, Ill., USA*). Les variables continues ont été rapportées en calculant la moyenne ± l'écart-type ou la médiane et l'espace interquartile pour les variables dont la distribution n'était pas symétrique. Le Khi-carré du test de Pearson, le test exact de Fisher et le test de Mann-Whitney ont été utilisés pour l'analyse univariée. Les analyses multifactorielles ont été réalisées par régression logistique et par le modèle de Cox [13] lorsque la variable expliquée était censurée.

Analyse avec le score de propension

Principes de la méthode

Les études observationnelles non randomisées sont susceptibles de présenter des biais de recrutement. La méthode d'appariement sur les scores de propension permet de les réduire [14].

Dans cette étude, l'analyse unidimensionnelle des deux groupes chirurgicaux complets a mis en évidence des différences significatives de plusieurs covariables entre les deux groupes (Tableau 1). En particulier les patients du groupe laparotomie aortique avaient plus souvent un anévrysme aortique, étaient significativement plus âgés, plus souvent hypertendus, et plus souvent classés ASA 3 et 4 que les patients du groupe laparoscopie aortique. Le score de propension permet de limiter ce biais de sélection, il désigne la probabilité pour un patient ayant des caractéristiques données, d'être exposé à un traitement, ici à la technique laparoscopique [15]. Le calcul de ce score permet de réduire un nombre élevé de covariables en une seule variable composite qui résume l'ensemble des caractéristiques observées. Sa distribution fournit un critère de jugement de la comparabilité entre les patients exposés et non exposés au traitement laparoscopique. Si deux patients possèdent des scores de propension similaires, cela signifie qu'ils partagent bon nombre de caractéristiques à l'entrée dans l'étude. Chaque patient exposé (Groupe laparoscopie) a ainsi été apparié à un patient non exposé (Groupe laparotomie) ayant le score le plus proche [16]. Le but étant de constituer a posteriori deux groupes de patients ayant des caractéristiques similaires et ne différant que par la technique chirurgicale employée.

Création du modèle

La régression logistique pas à pas a été utilisée pour mesurer le risque pour ces patients d'être inclus dans le groupe laparoscopique. Le modèle comportait comme variable dépendante la chirurgie laparoscopique codée en oui/non. Les covariables dont la valeur de p était inférieure à 0,20 en analyse univariée ou cliniquement pertinentes ont été incluses comme variables explicatives (Tableau 1). Le test de Hosmer-Lemeshow a été utilisé pour évaluer le modèle de régression [Hosmer-Lemeshow: $p = 0{,}98$]. L'aire sous la courbe ROC (*receiver operating characteristic*) a été calculée pour prédire la probabilité d'être inclus dans le groupe laparoscopie [0,77 (IC 95 % : 0,70-0,83, $p < 0{,}0001$].

Le calcul du score de propension a ainsi permis d'identifier 50 paires de patients appartenant au groupe laparoscopie et au groupe laparotomie ayant entre eux un score de propension identique ou < 0,005, différence jugée négligeable entre les groupes de traitement [13] (Tableau 1). Compte tenu de l'effectif limité, nous n'avons pas stratifié les patients en percentiles du score de propension.

Le reste des calculs statistiques était classique. Le risque de survenue des événements défavorables postopératoires ≤ 30 jours a été calculé sur les groupes ajustés par le

TABLEAU 1. — Caractéristiques des patients ayant une chirurgie aortique par laparotomie et par laparoscopie. Données des deux groupes complets (n = 228) et des 100 patients appariés par le score de propension

	Groupes complets			**Groupes appariés par score de propension**		
	Chirurgie par laparotomie (*n* = 145)	Chirurgie par laparoscopie (*n* =83)	*p*	Chirurgie par laparotomie (*n* = 50)	Chirurgie par laparoscopie (*n* =50)	*p*
Age (années)	67.5±9.8	59.5±11.1	<0.0001	63.1±11.2	62.8±11.5	0.81
Age ≥ 70 ans *	69 (47,9)	17 (20,2)	<0.0001	16 (32,0)	12 (24,0)	0.37
Sexe féminin	19 (13.1)	11 (13.3)	0.97	6 (12,0)	7 (14,0)	0.76
Index de masse corporelle ≥ 30 (Kg/m^2)	21 (14,6)	11 (13,1)	0,75	6 (12,0)	8 (16,0)	0,56
Insuffisance respiratoire	45 (31.0)	24 (28.9)	0.74	21 (35.6)	17 (28.8)	0.43
Diabète	12 (8.3)	7 (8.4)	0.97	5 (10,0)	6 (12,0)	0.75
Dyslipidémie	96 (66,7)	55 (66,5)	0.85	32 (64,0)	33 (66,0)	0,84
Hypertension artérielle *	103 (71,5)	49 (58,3)	0.04	34 (68,0)	34 (68,0)	1,00
Maladie coronarienne *	54 (37.5)	26 (31.0)	0.32	21 (42,0)	18 (36,0)	0,54
Tabagisme*	88 (61,1)	64 (76,2)	0,02	34 (68,0)	36 (72,0)	0,66
Insuffisance rénale chronique *	22 (15,3	8 (9,5)	0,21	5 (10,0)	3 (6,0)	0,46
ASA catégories 3 et 4*	108 (75,0)	52 (61,9)	0,03	34 (68,0)	37 (74,0)	0,51
Anévrysme aortique†a*	108 (75,0)	31 (36,9)	<0,0001	26 (52,0)	26 (52,0)	1,00
Clampage aortique sus-rénal†b *	43 (29,9)	10 (11,9)	0,002	7 (14,0)	8 (16,0)	0,78
TASC D	34 (94,4)	44 (81,5)	0,07	25 (96,2)	24 (88,9)	0,32

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages. Les variables continues sont rapportées avec leur moyenne ± écart type.
- Insuffisance rénale chronique : GFR : clairance glomérulaire (ml/min/1.73 m^2)
- Insuffisance respiratoire chronique :
- Dyslipidémie :
- Hypertension artérielle :
- Maladie coronarienne
- †**a** Pathologie aortique traitée, anévrysme (référence) vs. Maladie occlusive
- †b Clampage aortique prévu : clampage aortique sus-rénal (référence) vs. clampage aortique sous-rénal
- TASC : Classement TASC des lésions occlusives artérielles iliaques [**12**]

*Variables incluses dans le modèle de régression logistique pour le calcul du score de propension.

score de propension en utilisant les méthodes univariées déjà décrites et l'analyse multidimensionnelle a été réalisée par régression logistique.

Le risque de survenue des événements défavorables au cours du suivi (variables censurées) a été calculé par la méthode de Kaplan-Meier puis par un modèle de Cox. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Tous les patients ont signé un consentement éclairé. Le protocole de l'étude a été déclaré sur le site *ClinicalTrials.gov* et enregistré sous le numéro *NCT02325700.*

RÉSULTATS

Nous présentons d'abord les résultats de la série globale puis ceux obtenus après l'appariement des deux groupes par le score de propension.

Analyse de la série globale

Résultats postopératoires

Par rapport à la chirurgie aortique par laparotomie, la chirurgie laparoscopique aortique était suivie d'un séjour hospitalier plus court (médiane 8,9 jours vs. 11,1 jours, $p < 0,01$) (Tableau 2) avec une diminution importante mais non significative des complications respiratoires (8,4 % vs. 15,9 %, $p = 0,11$) (Tableau 3).

Le risque de mortalité ≤ 30 jours était plus élevé mais de façon non significative après laparoscopie aortique (3,6 %) qu'après chirurgie aortique par laparotomie (0,7 %, $p = 0,14$). (Tableau 3). Par ailleurs, la chirurgie laparoscopique aortique était associée à un risque significativement plus élevé d'événements indésirables (27,7 % vs. 5,5 %, $p<0,0001$) dont un risque plus élevé de réinterventions (15,7 % vs. 4,1 %, $p = 0,002$) (Tableau 3). La survenue des événements indésirables était aussi plus fréquente, mais de façon non significative, chez les patients ayant une occlusion aorto-iliaque ($p = 0,052$), chez les hommes ($p = 0,090$) et chez les patients coronariens ($p = 0,09$).

En régression logistique, appliquée aux deux groupes complets, seule la chirurgie laparoscopique apparaissait comme facteur prédictif indépendant de complications (EVDEF) ≤ 30 jours (OR 3,71 ; IC à 95 % 1,67 — 8,24, $p < 0,001$; Hosmer-Lemeshow: 5,38, dl : 8 ; $p = 0,75$).

Résultats observés au cours du suivi (Groupes complets)

La durée moyenne du suivi était de 6 ans, comparable entre les deux groupes chirurgicaux. La survie cumulée était de 75 ± 10 % à 5 ans (78 ± 12 % dans le groupe laparotomie vs. 69 ± 13 % dans le groupe laparoscopie, p. = 0,45).

Lorsque les variables censurées étaient incluses dans un modèle de Cox, la chirurgie laparoscopique [HR 3,41, IC 95 % 1,84-6,31, $p < 0,001$] et la maladie coronarienne

TABLEAU 2. — Caractéristiques de l'acte opératoire et de l'hospitalisation. Données des deux groupes complets (n = 228) et des 100 patients appariés par le score de propension

	Groupes complets			**Groupes appariés par score de propension**		
	Chirurgie par laparotomie (*n* = 145)	Chirurgie par laparoscopie (*n* =83)	*p*	Chirurgie par laparotomie (*n* = 50)	Chirurgie par laparoscopie (*n* =50)	*p*
Pathologie anévrysmale	108 (75,0)	31 (36,9)	<0,0001	26 (52,0)	26 (52,0)	1,00
Clampage aortique sus-rénal	43 (29,9)	10 (11,9)	0,002	7 (14,0)	8 (16,0)	0,78
Type de pontage						
- Aorto-aortique	46 (31.7)	23 (27.7)		11 (22,0)	17 (34,0)	
- Aorto-bi-iliaque	57 (39.3)	5 (6.0)	<0,001	13 (26,0)	5 (10,0)	0,08
- Aorto-bi-fémoral	42 (29.0)	55 (66.3)		26 (52,0)	28 (56,0)	
Anastomose aortique						
Latérale	24 (16.6)	48 (57.8)	<0.0001	16 (32,0)	23 (46,0)	0.15
Terminale	121 (83.4)	35 (42.2)		34 (68,0)	27 (54,0)	
Reimplantation AMI	36 (24.8)	2 (2.4)	<0.0001	10 (20,0)	2 (4,0)	0.014
Durée opératoire (min)*	243±76	282±97	0.002	244±68	297±99	0.003
Durée clampage aortique (min.)*	64±25	76±39	0.07	59±27	83±42	0.001
Durée totale du clampage (min.)*	97±33	116±34	<0.0001	99±34	122±38	0.002
Saignement peropératoire (ml.) *	1200±800	1400±1000	0,43	1092±722	1604±1351	0.02
Journées en réanimation†	1,5 [0-7]	1,1 [0-8]	0,71	1 [0-7]	1 [0-8]	0,15
Journées d'hospitalisation †	11 [6-14]	8 [5-12]	0,01	10 [6-14]	9 [4-11]	0,33
Durée aspiration gastrique (jours) †	2,5 [1-4]	1,5 [1-3]	0,03	2,5 [1-4]	1 [1-3]	0,04

Les analyses sont présentées sur les deux groupes complets (n =228) et sur la sélection faite après application du score de propension (n=100).
Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages
*Variables continues rapportées avec leur moyenne ± écart type.
† Variables continues rapportées avec leur valeur médiane et l'intervalle interquartile.

TABLEAU 3. — Complications postopératoires survenant après chirurgie aortique laparoscopique et après chirurgie aortique par laparotomie. Résultats des deux groupes complets groupes complets (n = 228) et des 100 patients appariés par le score de propension

	Groupes complets			Groupes appariés par score de propension		
	Chirurgie par laparotomie (*n* = 145)	Chirurgie par laparoscopie (*n* =83)	*p*	Chirurgie par laparotomie (*n* = 50)	Chirurgie par laparoscopie (*n* =50)	*p*
Mortalité hospitalière (≤ 30 jours)	1 (0.7)	3 (3.6)	0.14	0 (0,0)	3 (6,0)	0.08
Complications postopératoires *	8 (5.5)	23 (27.7)	<0.0001	6 (12,0)	15 (30,0)	0.03
Conversion chirurgicale	-	16 (19.3)	-	-	9 (18,0)	-
Réintervention< 30 jours	6 (4.1)	13 (15.7)	0.002	3 (6,0)	8 (16,6)	0.10
Perméabilité primaire < 30 jours	142 (97.9)	79 (95.2)	0.26	57 (96.6)	55 (93.2)	0.40
Ré-intubation < 30 jours	23 (15.9)	7 (8.4)	0.11	5 (10,0)	6 (12,0)	0.75

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages.
*Critère composite regroupant les événements indésirables significatifs survenus au cours des 30 premiers jours postopératoires :Décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, détresse respiratoire nécessitant une ré-intubation et une ventilation assistée,insuffisance rénale aiguë postopératoire nécessitant des séances d'hémodialyse et toute réintervention en rapport avec la chirurgie aortique hémorragie postopératoire, occlusion du pontage, colectomie pour ischémie digestive.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, n° 3, 527-543, séance du 1er mars 2016

[HR 2,06 ; IC 95 % 1,17-3,62, $p = 0,01$] étaient les facteurs prédictifs indépendants de la survenue d'événements indésirables.

Analyse après ajustement des groupes par score de propension

Résultats postopératoires

L'analyse univariée après appariement des patients par score de propension (Tableau 2) montrait que les patients opérés par laparotomie avaient plus souvent une réimplantation de l'artère mésentérique inférieure et une durée du clampage aortique significativement plus courte que chez les patients opérés par laparoscopie. Ces différences persistantes malgré l'appariement suggèrent des différences de complexité intrinsèque entre ces deux techniques.

Après appariement, le séjour hospitalier après chirurgie laparoscopique aortique (médiane : 9 jours) était comparable à celui observé après chirurgie aortique par laparotomie (médiane 10 jours, $p = 0,33$) sans différence significative du taux des complications respiratoires entre les deux groupes (8,4 % vs. 15,9 %, $p = 0,11$) (Tableau 3).

Toujours en analyse univariée, la chirurgie laparoscopique était associée à un risque significativement plus élevé d'événements indésirables (30,0 % vs. 12,0 %, $p = 0,03$) dont un risque plus élevé de réinterventions (16,6 % vs. 6,0 %, $p = 0,10$) (Tableau 3). Le risque de mortalité ≤ 30 jours était aussi plus élevé mais de façon non significative après laparoscopie aortique (6,0 %) qu'après chirurgie aortique par laparotomie (0 %, $p = 0,08$).

Le détail des complications observées pendant les 30 premiers jours postopératoires dans les deux groupes appariés est indiqué dans le tableau 4.

L'analyse par régression logistique (Tableau 5) montrait que la maladie coronarienne (OR 4,67) et l'utilisation de la technique laparoscopique (OR 4,50) étaient liées de façon indépendante à la survenue d'un événement défavorable [EVDEF] pendant la période postopératoire.

Résultats observés au cours du suivi

La durée moyenne du suivi était de 6,2 ans, comparable dans les deux groupes chirurgicaux. La survie cumulée était de 76 ± 17 % à 5 ans (78 ± 19 % dans le groupe laparotomie vs. 72 ± 18 % dans le groupe laparoscopie, p. = 0,65).

En analyse univariée la méthode de Kaplan-Meier (Fig. 4) montrait que l'indemnité de complications [EVDEF] du groupe laparotomie était significativement supérieure à celui du groupe laparoscopie ($p = 0,002$).

En analyse multidimensionnelle, le modèle de Cox (Tableau 6) montrait que seules deux variables : la laparoscopie aortique [HR 4,40 ; IC95 % 1,70-11,38 ; $p = 0,002$] et la maladie coronarienne [HR 2,70 ; IC95 % 1,15-6,34 ; $p = 0,02$] étaient liées de façon indépendante à la survenue d'un événement défavorable [EVDEF].

Tableau 4. — Complications observées pendant le 30 premiers jours postopératires dans les deux groupes appariés par score de propension.

Complications postopératoires ≤30 jours	Laparoscopie N=50	Laparotomie N=50	*Décès*
Occlusion de la prothèse aortique	4†	1	1
Occlusion intestinale (réintervention)		1	
Complications médicales*	5	4	
Hémorragie postopératoire	3†		1
Nécrose colique et rhabdomyolyse	3†		1
Ventilation artificielle >4 jours	2		

* Infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, insuffisance rénale aiguë (hémodialyse)
† Survenue d'un décès.

Tableau 5. — Analyse par régression logistique du risque de complications postopératoires dans les 30 jours après chirurgie aortique. Groupes appariés par score de propension.

Covariables	Odds ratio	Intervalle de confiance (95%)	*p*
Maladie coronarienne	4,67	1,21 – 18,03	0,02
Laparoscopie	4,50	1,35 – 14,99	0,01

Sur 13 variables étudiées en analyse unidimensionnelle, seules deux variables étaient liées de façon indépendante à la survenue d'un événement défavorable dans les 30 jours postopératoires [EVDEF]. Test d'adéquation (X^2 goodness of fit d'Hosmer et Lemeshow) = 2,24 ; p=0,97.

Tableau 6. — Analyse par modèle de Cox de la survenue des événements défavorables [EVDEF] au cours du suivi. Groupes appariés par score de propension.

Covariables	Hazard ratio	Intervalle de confiance (95%)	*p*
Maladie coronarienne *	2,70	1,15 – 6,34	0,02
Laparoscopie aortique †	4,40	1,70 – 11,38	0,002
Maladie diabétique *	2,65	0,34 – 20,35	0,34
Age ≥ 70 ans vs. Age < 70 ans	2,35	0,78 – 7,09	0,13

Sur 4 covariables étudiées en analyse multidimensionnelle, seules deux variables, la maladie coronarienne et la laparoscopie aortique étaient liées de façon indépendante à la survenue d'un événement défavorable [EVDEF].
* Maladie coronarienne ou maladie diabétique comparée à l'absence de maladie
† Laparoscopie aortique comparée à la chirurgie aortique par laparotomie

Le petit nombre de patients ainsi que la faible différence d'événements défavorables survenus après chirurgie laparoscopique aortique pour anévrisme ou pour occlusion aortique n'ont pas rendu possible une analyse séparée selon la pathologie traitée.

DISCUSSION

Nous avons montré dans cette étude que la chirurgie aortique totalement laparoscopique s'accompagnait d'un risque postopératoire significativement plus élevé que celui observé chez des patients similaires opérés par laparotomie.

Ces résultats négatifs s'opposent à ceux rapportés par la plupart des études observationnelles qui ont suggéré que la chirurgie laparoscopique aortique pouvait être réalisée avec des résultats similaires à ceux de la chirurgie par laparotomie [17-19]. Dans leur revue systématique de 30 séries de chirurgie aortique laparoscopique, Nio et *al.* [20] ont montré les limitations de la plupart de ces études avec des biais de sélection importants, un recueil incomplet des caractéristiques des cohortes, un suivi souvent limité à la période postopératoire, la comparaison fréquente avec des séries historiques, et une grande hétérogénéité des techniques opératoires regroupant des patients ayant une chirurgie aortique totalement laparoscopique et des patients ayant une laparoscopie associée à une mini-laparotomie permettant de réaliser le clampage et l'anastomose aortique. Il n'est donc pas étonnant que l'hétérogénéité des études n'ait pas permis de réaliser une analyse globale des résultats de la laparoscopie aortique [20]. Ces séries monocentriques traduisent plus l'expertise de quelques opérateurs talentueux qu'elles ne valident la pratique de la chirurgie aortique totalement laparoscopique dont le développement est jusqu'à présent resté confidentiel.

Toute nouvelle technique chirurgicale expose potentiellement à des complications et ne doit être évaluée qu'après un apprentissage permettant de limiter ce risque. Ce n'est qu'après trois ans de formation d'abord sur des modèles *in vitro*, puis *in vivo* chez l'animal et enfin chez les patients en commençant par les cas les plus simples que nous nous sommes formés à cette technique. Il n'y a pas eu de courbe d'apprentissage dans notre série car l'opérateur principal (JC) avait réalisé une centaine d'interventions aortiques totalement laparoscopiques avant que nous commencions cette étude prospective [9].

Malgré cette longue période de formation, les résultats attendus n'ont pas été là. Le problème de la chirurgie aortique laparoscopique est qu'elle a une courbe d'apprentissage très raide. Le chirurgien viscéral qui se forme à la technique laparoscopique a à sa disposition plusieurs opérations de difficulté croissante qui lui permettent de se former, ce n'est pas le cas de la chirurgie aortique totalement laparoscopique. Ce n'est d'ailleurs pas l'abord laparoscopique de l'aorte qui pose un problème mais le traitement des lésions artérielles en particulier les anastomoses sur une aorte occluse est très calcifiée, l'hémostase du sac anévrysmal avec le contrôle des artères lombaires et les anastomoses sur les artères iliaques. Ces difficultés prévisibles introduisent

des biais de sélection qui apparaissaient dans le choix des patients opérés par laparoscopie avec dans notre série globale moins de clampage de l'aorte sus-rénale et moins d'anévrysmes (Tableau 2). Cette difficulté technique inhérente à la chirurgie laparoscopique aortique s'est aussi traduite dans la série appariée par l'augmentation du temps de clampage aortique. Des complications opératoires sévères plus fréquentes en chirurgie laparoscopique ont été la suite logique de ces difficultés techniques avec un gain nul sur les complications respiratoires et sur la durée d'hospitalisation. La plupart des complications observées en postopératoire dans le groupe laparoscopique apparié sont en rapport avec la technique chirurgicale, les complications médicales étaient en effet équilibrées entre les deux groupes. Nous avons observé dans le groupe laparoscopique 4 occlusions de la prothèse aortique, 3 hémorragies anastomotiques, 2 nécroses coliques et une rhabdomyolyse des membres inférieurs en rapport avec la durée prolongée du clampage aortique. Ces 10 complications techniques (20 %)ont entraîné 3 décès postopératoires (Tableau 4).

Nous pensons que ces résultats correspondent à la réalité de la prise en charge d'une série de patients successifs opérés par une technique totalement laparoscopique. Les limites de notre étude sont cependant évidentes. Il s'agit d'une étude monocentrique non randomisée avec des effectifs limités.

Nous n'avons pas pu randomiser les patients du fait du développement de la chirurgie endovasculaire aortique qui depuis 2000 a révolutionné notre pratique chirurgicale [21-25]. Les techniques endovasculaires n'ont laissé comme indication pour la chirurgie aortique par laparotomie ou par laparoscopie que les patients ayant une pathologie aortique occlusive ou anévrysmale complexe peu accessible aux techniques endovasculaires. Il aurait été très difficile de randomiser ces patients peu nombreux dont l'inclusion dans le groupe laparoscopique était discutée au cas par cas.

En l'absence de randomisation et pour limiter les biais de confusion et de sélection précédemment décrits, nous avons donc utilisé la méthodologie du score de propension qui a permis de rendre toutes les covariables initiales similaires entre les deux groupes. Pour mener une étude de propension robuste, nous avons suivi les recommandations de Austin [15] en générant un score à partir de 8 covariables pertinentes (Tableau 1). Bien évidemment, cette méthode même bien conduite, ne peut pas prétendre atteindre le niveau de preuve des essais randomisés qui permettent de disposer de groupes similaires pour les facteurs pronostiques, mesurés et non mesurés qui peuvent exister initialement. Le score de propension a permis seulement de prendre en compte les facteurs de confusion mesurés initialement.

Malgré ces limitations, nous pensons que les résultats négatifs retrouvés dans cette étude sont pertinents. L'analyse détaillée de nos complications est d'ailleurs porteuse d'espoir car la plupart d'entre elles étaient en relation avec la réalisation de l'anastomose aortique. De nombreuses équipes qui avaient commencé la chirurgie aortique totalement laparoscopique l'ont abandonnée pour cette raison. Quelques équipes ont repris récemment la chirurgie aortique totalement laparoscopique avec

l'aide du robot [26, 27]. Au prix d'un coût économique élevé mais d'un apprentissage plus simple, la laparoscopie aortique assistée par le robot aboutit à une technique reproductible qui semble donner des résultats préliminaires encourageants avec la facilitation de l'anastomose aortique, une diminution des temps de clampage et une diminution des complications hémorragiques [28].

Il n'est cependant pas évident que la laparoscopie aortique même assistée par le robot, pourra un jour rivaliser avec les techniques endovasculaires dont les limites sont repoussées chaque année du fait de l'innovation technologique développée par l'industrie avec l'apparition des endoprothèses branchées [29], des stents actifs [30] et d'un matériel ancillaire toujours plus performant.

RÉFÉRENCES

[1] Dion YM, Gracia CR, Ben El Kadi H H. Totally laparoscopic abdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg. 2001;33:181-5.

[2] Coggia M, Javerliat I, Di Centa I, Colacchio G, Cerceau P, Kitzis M, Goëau-Brissonnière OA. Total laparoscopic infrarenal aortic aneurysm repair: preliminary results. J Vasc Surg. 2004;40:448-54.

[3] Kolvenbach R, Puerschei A, Fajer S, Lin J, Wassiljew S, Schwierz E *et al.* Total laparoscopic aortic surgery *versus* minimal access techniques: review of more than 600 patients. Vascular 2006;14:186-192.

[4] Nio D, Diks J, Bemelman WA, Wisselink W, Legemate DA. Laparoscopic vascular surgery: a systematic review. Eur J VascEndovasc Surg 2007;33:263-271.

[5] Coggia M, Cerceau G, Di Centa I, Javerliat I, Colacchio G, Goeau-Brissonniere OA. Total laparoscopic juxta-renal abdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg 2008;48:37-42.

[6] Coggia M, Javerliat I, Di Centa I, Alfonsi P, Colacchio G, Kitzis M *et al.* Total laparoscopic *versus* conventional abdominal aortic aneurysm: a case-control study. *J Vasc Surg* 2005;42:906-911.

[7] Luk TL, Shearman CP. Laparoscopic aortic surgery. Br J Surg 2010;97:1153 -1154.

[8] Brown LC, Brown EA, Greenhalgh RM, Powell JT, Thompson SG. Renal function and abdominal aortic aneurysm (AAA): the impact of different management strategies on long-term renal function in the UK EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) Trials. Ann Surg 2010;251:966-975.

[9] Cau J, Ricco JB, Marchand C, Lecis A, Habbibeh H, Guillou M, Febrer G, Bossavy JP. Total laparoscopic aortic repair for occlusive and aneurysmal disease: first 95 cases. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006;31:567-74.

[10] Cau J, Ricco JB, Corpataux JM. Laparoscopic aortic surgery: Techniques and results. J Vasc Surg. 2008;48:37S-44S ; discussion 45S.

[11] Ricco JB, Sessa C. Voies d'abord de l'aorte abdominale et des artères iliaques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), techniques chirurgicales chirurgie vasculaire, 43-034-A, 2010.

[12] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG ; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007;45 Suppl S:S5-67.

[13] Reeves GK, Cox DR, Darby SC, Whitley E. Some aspects of measurement error in explanatory variables for continuous and binary regression models. Stat Med. 1998;17:2157-77.

[14] Huguier M, Boëlle PY. Biostatistiques pour le clinicien. ISBN :978-2-8178-0463-7, Springer-Verlag, Paris 2013.

[15] D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. Stat Med 1998;17:2265-81.

[16] Austin PC. Primer on statistical interpretation or methods report card on propensity-score matching in the cardiology literature from 2004 to 2006: a systematic review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2008;1:62-7.

[17] Ghammad K, Dupuis A, Amond L, D'Hont C, Wijtenburg E, Piette P, Remy P. Total laparoscopic bypass is safe and effective for aortoiliac occlusive disease. J Vasc Surg. 2015; 61:698-702.

[18] Coscas R, Dennery M, Javerliat I, Di Centa I, Cudennec T, Teillet L, Goëau-Brissonniere O, Coggia M. Laparoscopy versus EVAR for the treatment of abdominal aortic aneurysms in the octogenarian. Ann Vasc Surg. 2014 Oct ; 28:1634-41.

[19] Fukui S, Alberti V, Mallios A, Soury P, Gigou F. Early and mid-term results of total laparoscopic bypass for aortoiliac occlusive lesions. J Cardiovasc Surg (Torino). 2012;52:235-9.

[20] Nio D, Diks J, Bemelman WA, Wisselink W, Legemate DA. Laparoscopic vascular surgery: a systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33:263-71.

[21] Brown LC, Thompson SG, Greenhalgh RM, Powell JT ; Endovascular Aneurysm Repair trial participants. Incidence of cardiovascular events and death after open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in the randomized EVAR trial 1.Br J Surg. 2011;98:935-42.

[22] Michel M, Becquemin JP, Clément MC, Marzelle J, Quelen C, Durand-Zaleski I ; WINDOW Trial Participants.Thirty day Outcomes and Costs of Fenestrated and Branched Stent Grafts versus Open Repair for Complex Aortic Aneurysms.Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;50:189-96.

[23] Huang Y, Gloviczki P, Oderich GS, Duncan AA, Kalra M, Fleming MD, Harmsen WS, Bower TC. Outcome after open and endovascular repairs of abdominal aortic aneurysms in matched cohorts using propensity score modeling. J Vasc Surg. 2015;62(2):304-311.

[24] Malas M, Arhuidese I, Qazi U, Black J, Perler B, Freischlag JA. Perioperative mortality following repair of abdominal aortic aneurysms: application of a randomized clinical trial to real-world practice using a validated nationwide data set. JAMA Surg. 2014;149:1260-5.

[25] Grimme FA, Goverde PC, Verbruggen PJ, Zeebregts CJ, Reijnen MM. First Results of the Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation (CERAB)Technique for Aortoiliac Occlusive Disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015 Sep 3.pii: S1078-5884(15)00540-7.

[26] Nio D, Balm R, Maartense S, Guijt M, Bemelman WA. The efficacy of robot-assisted versus conventional laparoscopic vascular anastomoses in an experimental model. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;27:283-6.

[27] Diks J, Nio D, Jongkind V, Cuesta MA, Rauwerda JA, Wisselink W. Robot-assisted laparoscopic surgery of the infrarenal aorta: the early learning curve. Surg Endosc. 2007;21:1760-3.

[28] Martinez BD, George PM, Ameer A, Gerhardinger AM, Moses JT, Hansen JM. Laparoscopically assisted total da Vinci aorto bifemoral graft bypass with a unique system of graft delivery. Ann Vasc Surg. 2009;23:255.e1-5.

[29] Martin-Gonzalez T, Pinçon C, Maurel B, Hertault A, Sobocinski J, Spear R, LeRoux M, Azzaoui R, Mastracci TM, Haulon S. Renal Outcomes Following Fenestrated and Branched Endografting. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;50:420-30.

[30] Buerke M, Guckenbiehl M, Schwertz H, Buerke U, Hilker M, Platsch H, Richert J, Bomm S, Zimmerman GA, Lindemann S, Mueller-Werdan U, Werdan K, Darius H, Weyrich AS. Intramural delivery of Sirolimus prevents vascular remodeling following balloon injury. Biochim Biophys Acta. 2007 ; 1774:5-15.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 545-559, séance du 22 mars 2016

COMMUNICATION

Immunothérapies innovantes des maladies allergiques respiratoires

Mots-clés : Asthme. Immunothérapie. Allergènes. Rhinite Allergique

Innovative immunotherapies of respiratory allergic diseases

Key-words: Asthma. Immunotherapy. Allergens. Rhinitis, Allergic

Pascal DEMOLY *,**, Anca M. CHIRIAC *, François-Bernard MICHEL ***

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

RÉSUMÉ

L'immunothérapie allergénique (ITA) est un moyen de traitement des maladies allergiques respiratoires (asthme, rhinite et conjonctivite) qui a démontré son efficacité. Outre la réduction des symptômes, l'ITA peut modifier l'évolution de la maladie allergique et agir à long terme, après l'arrêt du traitement, en induisant une tolérance spécifique de l'allergène. En pratique clinique courante, l'immunothérapie est administrée par voie sous-cutanée ou sublinguale pour un effet de 7 à 12 ans. Elle peut également prévenir le développement de l'asthme et une sensibilisation à de nouveaux allergènes. Malgré les progrès accomplis, d'autres approches sont nécessaires, particulièrement pour les patients souffrant d'asthme et d'allergies respiratoires moins fréquentes ou multiples, ou bien d'allergies non respiratoires (dermatite atopique, allergies alimentaires). Ces nouvelles approches d'amélioration de l'ITA portent sur l'utilisation d'adjuvants ou d'allergènes recombinants, de peptides, ainsi que de nouvelles voies d'administration.

* Département de Pneumologie et Addictologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, France ; Département de Médecine Générale, Université de Montpellier ; et Sorbonne Universités, UPMC Paris 06, UMR-S 1136, IPLESP, Équipe EPAR, 75013, Paris, France ; e-mail : pascal.demoly@inserm.fr

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

*** Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Pascal Demoly, même adresse

Article reçu le 2 septembre 2015, accepté le 11 janvier 2016

SUMMARY

Allergen immunotherapy (AIT) is an effective method in the treatment of respiratory allergic diseases (asthma, rhinitis and conjunctivitis). In addition to reducing symptoms, AIT can alter the course of allergic disease and remains efficient long after it has been discontinued by inducing specific tolerance to the allergen. In current clinical practice, immunotherapy is administered by subcutaneous or sublingual routes. The duration of efficacy is 7 to 12 years. It can prevent the development of both asthma and sensitization to new allergens. Despite recent progresses, other approaches are needed, especially for patients with asthma, less frequent or multiple respiratory allergies or non-respiratory allergies (atopic dermatitis, food allergies). The new AIT improvement approaches involve the use of adjuvants or recombinant allergens, peptides and new routes of administration.

L'immunothérapie consiste à renforcer, diminuer ou modifier l'état immunitaire d'un individu [1]. Elle a permis des approches innovantes récentes dans la prise en charge de plusieurs maladies chroniques. Alors qu'elle commence seulement à révolutionner le traitement des patients atteints de cancer, elle est connue de longue date des allergologues. Introduite en 1911 par Leonard Noon [2] pour le traitement des allergies au pollen de graminées, elle reste l'unique traitement étiologique des maladies allergiques respiratoires. De nombreux termes ont d'ailleurs été utilisés pour décrire l'immunothérapie destinée au traitement des allergies. Parmi ceux-ci, on peut citer, l'immunothérapie spécifique, l'immunothérapie allergénique, la désensibilisation. Une uniformisation de la terminologie était nécessaire, et l'immunothérapie incluant des approches non spécifiques et des approches spécifiques (des allergènes), les académies américaines et européennes d'allergologie, ont proposé que le terme *immunothérapie allergénique* (ITA) soit toujours utilisé pour cette classe thérapeutique visant à induire une immunotolérance aux allergènes. En anglais *allergy immunotherapy* quelle que soit l'approche retenue et *allergen immunotherapy* si des allergènes sont administrés [3].

Une caractéristique essentielle de l'ITA est son aptitude à influencer l'évolution de la maladie en modifiant de façon durable son histoire naturelle. Deux types d'ITA sont actuellement utilisés en pratique clinique : l'immunothérapie allergénique sous-cutanée (ITSC) et l'immunothérapie allergénique sublinguale (ITSL). D'autres voies sont en développement. Les formes galéniques ont grandement changé depuis la géniale invention de Léonard Noon [2] et de son successeur John Freeman [4]. Les produits actuellement disponibles et ceux qui le seront dans les 2-3 ans à venir ont atteint les niveaux de preuve les plus élevés. D'autres approches innovantes de l'ITA sont en cours d'évaluation dans le cadre d'études cliniques. Mais avant de les détailler, un rappel sur les mécanismes d'action de l'ITA actuelle s'impose.

Mécanismes de l'immunothérapie allergénique

Réponse précoce des mastocytes et des basophiles

L'objectif du traitement des maladies immunologiques est d'induire une modification de la réponse immunitaire avec tolérance à des antigènes spécifiques afin qu'à l'arrêt du traitement des bénéfices thérapeutiques à long terme soient possibles [5]. Une étape précoce de l'ITA est la désensibilisation des mastocytes et des basophiles portant le récepteur de forte affinité aux immunoglobulines E (FcR1). Le mécanisme sous-tendant cette désensibilisation n'est pas totalement élucidé ; il fait intervenir l'histamine, agent suppresseur majeur de l'activation des basophiles (via son récepteur H2, au cours des 6 premières heures de la première phase d'injections de l'ITA aux venins d'hyménoptères [6]). Il n'y a pas encore de données équivalentes pour l'ITA aux allergènes respiratoires.

Réponse des lymphocytes T

La désensibilisation des basophiles et des mastocytes est suivie par un état de tolérance des lymphocytes T périphériques, étape cruciale pour obtenir des bénéfices durables. De multiples mécanismes liés à la régulation des lymphocytes T et B jouent un rôle dans la tolérance allergénique [5]. Ils entraînent un glissement vers une réponse accrue des lymphocytes T régulateurs, ce qui conduit à une réponse immunitaire normale et saine aux antigènes muqueux. L'IL-10 produite par les lymphocytes T spécifiques de l'antigène et les lymphocytes T CD4+CD25+ activés ainsi que par les monocytes et les lymphocytes B [7, 8] en est un acteur majeur. La tolérance périphérique aux allergènes implique d'autres facteurs suppresseurs que l'IL-10, et notamment le TGF-β, l'antigène du lymphocyte cytotoxique 4 (CTLA4), et la molécule PD-1 (programmed death-1) [8]. Les mécanismes de rupture de la tolérance conduisant au développement des allergies font intervenir l'activité des cellules dendritiques myéloïdes, les récepteurs de type Toll (TLR4 ou TLR8), et des cytokines proinflammatoires, telles que l'IL-1β ou l'IL-6 [9].

Au cours de l'ITA et lors d'une exposition aux antigènes naturels, ce sont justement les lymphocytes Tr1 ou les lymphocytes T régulateurs producteurs d'IL-10 FoxP3+ qui sont enrichis au sein des lymphocytes CD4+CD25+ [10-12].

Réponses de type IgE et de type IgG4 spécifiques de l'allergène

Le taux sérique des IgE spécifiques augmente de manière transitoire après une ITA ; il diminue progressivement ensuite au cours des mois ou des années d'un traitement continu [13] et n'est pas corrélé avec l'amélioration clinique après ITA. Par contre, l'augmentation du taux des IgG4 bloquantes spécifiques de l'allergène, l'est [14]. L'IgG4 inhibe (i) la libération des médiateurs de l'inflammation à partir des basophiles et des mastocytes induite par les allergènes et médiée par les IgE, (ii) la présentation de l'allergène facilitée par les IgE sériques aux lymphocytes T et (iii) la stimulation par les allergènes de la production d'IgE par les lymphocytes T à

mémoire au cours de l'exposition aux allergènes. L'IL-10 et les lymphocytes T régulateurs sont de puissants suppresseurs de la production totale des IgE et des IgE spécifiques de l'allergène et augmentent simultanément la production d'IgG4 [15].

Régulation des mastocytes, basophiles, et éosinophiles

L'IL-10 et les lymphocytes T régulateurs modulent de manière efficace les seuils d'activation des mastocytes et des basophiles et diminuent la libération d'histamine médiée par les IgE [16]. L'IL-10 régule négativement la fonction et l'activité des éosinophiles et inhibe la production d'IL-5 par les lymphocytes T humains [17]. Les lymphocytes T régulateurs inhibent directement la dégranulation des mastocytes FcεRI-dépendants par contact entre les lymphocytes T régulateurs et les mastocytes, via l'interaction OX40-OX40L [18].

État actuel de l'immunothérapie allergénique

Efficacité de l'immunothérapie allergénique

Une soixantaine d'extraits allergéniques sont actuellement disponibles pour le diagnostic et le traitement des allergies respiratoires en France. Ils sont commercialisés par deux entreprises : ALK et Stallergènes. Leur production, hautement contrôlée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, doit suivre les recommandations pour la préparation et la délivrance des allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI) [19]. Tous n'ont pas atteint un niveau de preuve clinique élevé en ITA. Le choix entre les voies sous-cutanée (ITSC) et sublinguale (ITSL) varie considérablement en fonction de différents facteurs, parmi lesquels la disponibilité des extraits, l'obtention d'une autorisation, le lieu géographique (pour le reste du monde), le coût, les caractéristiques des patients ou la préférence du médecin, du patient. Dans le cas de l'asthme et de la rhinite allergiques (aux acariens pyroglyphides et à plusieurs pollens), de nombreuses études cliniques en double aveugle, contrôlées versus placebo ont démontré l'efficacité de l'ITSC et de l'ITSL dans la réduction des scores de symptômes et du recours à l'utilisation de médicaments, dans l'amélioration de la qualité de vie et dans l'induction de modifications favorables des biomarqueurs spécifiques [20]. La taille de l'effet obtenu pour le pollen de graminées par exemple, à la fois avec l'ITSC [21] et l'ITSL [22] est au moins égale à celle obtenue avec un corticoïde local et nettement supérieure à celle d'un antihistaminique H1. L'efficacité de 2-4 ans de traitement par ITSC ou ITSL perdure de 7 à 12 ans après son arrêt [23, 24]. Les résultats comparés des études cliniques menées à grande échelle suggèrent que l'ITSL a sensiblement le même impact clinique relatif que l'ITSC. Outre le traitement des symptômes, l'ITSC et l'ITSL semblent empêcher l'évolution de la rhinite allergique en asthme et le développement de sensibilisations à de nouveaux allergènes chez des sujets monosensibilisés [25]. Des études comparant le rapport coût/efficacité entre les patients traités pendant 3 ans par ITA versus un traitement

pharmacologique seul ont montré que l'ITA peut entraîner des économies pouvant atteindre 80 % 3 ans après la fin du traitement [26].

Sécurité de l'immunothérapie allergénique

Les réactions indésirables de l'ITSC peuvent être locales ou systémiques, pouvant conduire à des réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital voire conduire au décès. Dans une enquête de 3 ans effectuée entre 2007 et 2009, ayant inclus environ 8 millions de visites par an au cours desquelles une injection était pratiquée, le taux rapporté de réactions systémiques après ITSC est d'environ 0,1 % des injections, sans aucun décès observé [27]. La majorité des réactions systémiques (86 %) sont survenues dans les 30 minutes suivant l'administration de l'ITSC. La plupart des réactions systémiques retardées étaient discrètes mais des réactions retardées sévères ont été rapportées. Sur la base des problèmes posés par les réactions systémiques, les consensus recommandent d'effectuer l'ITSC dans un établissement sous surveillance médicale et de surveiller le patient au cours des 30 minutes suivant l'injection [28, 29]. Dans certaines régions du monde, principalement en Europe (France, Italie surtout), l'ITSL représente jusqu'à 90 % des nouvelles prescriptions d'ITA [30]. L'ITSL possède un meilleur profil de tolérance que l'ITSC, permettant ainsi une administration à domicile. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'ITSL sont des réactions locales (prurit de la cavité et des muqueuses buccales ou léger œdème local) survenant généralement au cours des premiers jours du traitement et disparaissant ensuite sans intervention médicale au fur et à mesure de la poursuite du traitement sur une semaine maximum. Les réactions systémiques après ITSL sont peu fréquentes et aucun décès liés à un tel traitement n'a été rapporté [31].

Produits d'immunothérapie allergénique en cours de développement

Les comprimés d'immunothérapie sublinguale

L'avancée majeure ces dernières années a été le développement sans précédent des formes sublinguales comprimés, avec phases 1, 2 et 3, aboutissant à l'obtention des premières autorisations de mise sur le marché pour deux comprimés de pollen de graminées en 2007 et 2010 [32], qui sera suivie ensuite par les comprimés de pollen d'ambroisie, pollen de bouleau, pollen de cèdre du Japon et d'acariens.

Les besoins en immunothérapie allergénique

L'efficacité de l'ITA aux principales sources d'allergènes a atteint un bon niveau de preuves [33]. Il existe cependant des besoins encore non satisfaits en termes d'administration et d'évaluation aussi bien des traitements existants que des nouveaux traitements. Pour les autres sources d'allergènes disponibles en ITSC et en ITSL gouttes, les doses efficaces ne sont pas connues avec certitude [34]. Par ailleurs, presque toutes les études cliniques sur l'efficacité de l'ITA ont évalué le traitement

avec un seul allergène et non pas avec un mélange de plusieurs allergènes, or, les patients sont très souvent polysensibilisés et parfois polyallergiques et en pratique quotidienne dans certains cabinets d'allergologues européens et chez pratiquement tous les autres allergologues dans le monde, notamment aux USA, l'ITA est réalisée avec un mélange de plusieurs allergènes, pratique qui s'appuie sur peu ou pas d'études [35]. Enfin, et comme pour toute maladie chronique, l'observance des schémas actuels de l'ITA est faible [36], sans doute en raison du nombre nécessaire d'administrations (tous les mois pour l'ITSC et tous les jours pour l'ITSL) et de la durée (3 ans en général) du traitement. Les problèmes de développement sont aggravés par la nature biologique variable des sources de matériaux, par des procédures strictement encadrées de production, par des mesures lourdes et parfois peu cohérentes d'enregistrement et par l'absence de phénotypes cliniques prédictifs ou de biomarqueurs mesurables pouvant caractériser les patients répondeurs des patients non répondeurs.

Concrétisations des nouvelles approches en immunothérapie allergénique

Plusieurs approches visent à améliorer l'immunogénicité de l'ITA sans augmenter son allergénicité et améliorer ainsi le profil du rapport bénéfice — risque [5, 33]. De telles approches associent une modification de l'extrait allergénique (naturels, recombinants, peptides), l'utilisation de nouveaux adjuvants, ou la modification de la voie d'administration de l'extrait allergénique (**Tableau 1**) [33, 38-52]. Les premiers résultats cliniques chez l'homme sont encourageants pour certaines approches et sont listées dans le **Tableau 2**. L'ajout d'omalizumab, anticorps recombinant humanisé de type IgG1 se fixant sur les IgE libres circulantes et sur celles fixées aux lymphocytes B, à l'ITSC utilisant des extraits allergéniques naturels améliore la sécurité d'emploi et la tolérance au cours de la première phase d'injections, la probabilité pour le patient d'atteindre la phase d'entretien et l'efficacité globale du traitement [37]. Elle accroît par contre considérablement le coût du traitement.

Tableau 1. — Les innovations en immunothérapie des maladies allergiques respiratoires.

Nouvelles voies d'administration et nouvelles galéniques	• Comprimés sublinguaux • Voie intradermique • Voie intralymphatique • Voie épicutanée
Nouveaux adjuvants	• Agonistes TLR-4 (tel que le monophosphoryl lipide A) • Agonistes TLR-9 (tels que des motifs CpG de type A ou B) • Molécules de transport antigénique (tel que le peptide TAT du VIH fusionné à une partie de la chaine invariante humaine)
Nouveaux extraits	• Naturels : purifiés, modifiés chimiquement • Recombinants : sauvages, modifiés • Peptides

TAT : Trans-Activating Transcriptional activator ; TLR : Toll-like Receptor ; VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

Les agents adjuvants qui induisent une réponse immunitaire innée, comme les agonistes des TLR, peuvent modifier l'équilibre entre les deux types de cytokines, de Th2 vers Th1, et donc réduire les symptômes des maladies allergiques. Des agonistes de 5 récepteurs TLR (TLR-1, 4, 7, 8, et 9) ont été particulièrement étudiés, avec et sans allergènes [41]. Le monophosphoryl lipide A est un dérivé du lipopolysaccharide trouvé sur la bactérie Gram-négatif *Salmonella minnesota*. Il est utilisé comme adjuvant qui se lie à TLR-4. Les extraits de pollens qui sont modifiés chimiquement (dits allergoïdes) et associés à cet adjuvant ont été utilisés avec un certain succès en Europe et au Canada en ITSC pré-saisonnière de courte durée, consistant en 1 injection sous-cutanée hebdomadaire pendant 4 semaines [42]. Des fragments courts d'ADN avec des motifs CpG, qui sont des agonistes du récepteur TLR-9 ont été utilisés de plusieurs manières différentes. Les molécules CpG de type A sont des inducteurs plus puissants de l'IFN-α que les molécules CpG de type B [43], et leurs squelettes phosphodiester instables peuvent être stabilisés en les associant à des pseudo-particules virales comme la protéine de capside du bactériophage Qb. Cette approche, utilisée avec ou sans allergène, a montré son efficacité et sa tolérance au cours de plusieurs études cliniques dans la rhinite et l'asthme allergiques [33]. Des peptides d'allergènes de pollens de graminées ou de chat ont été fusionnés à un support immunogène provenant du virus de l'hépatite B, et une étude de phase 2b portant sur le vaccin contre l'allergie au pollen de graminées (BM32) est actuellement en cours. La fusion d'un allergène à une séquence de translocation (peptide TAT *trans-activating transcriptional activator* du VIH) et à une partie de la chaine invariante humaine (générant une séquence modulaire de transport MAT) augmente considérablement l'efficacité de la présentation allergénique et a été utilisée pour générer un vaccin contenant la protéine de poils de chats Fel d1. Dans une étude clinique, des injections intra-ganglionnaires tous les trois mois de MAT—Fel d1 ont augmenté la tolérance nasale au cours d'un test d'exposition par un facteur 74 versus un placebo [39], induit une réponse des lymphocytes T régulateurs et une augmentation supérieure à un facteur 5 des taux des IgG4 spécifiques, corrélée positivement avec la production d'IL-10.

La détermination et le clonage des protéines allergéniques en utilisant la technologie de l'ADN recombinant permet de reproduire l'un ou l'autre des allergènes entiers, des variants ou simplement des épitopes clés des lymphocytes T et B de façon à augmenter l'immunogénicité et/ou baisser l'allergénicité [44]. L'utilisation en ITSC d'un mélange de 5 recombinants chez des patients souffrant d'allergies au pollen de graminées [45] et du recombinant Bet v1a chez des patients allergiques au pollen de bouleau [46] a semblé encourageante. Un comprimé d'ITSL contenant Bet v1 est en cours de développement avec des premiers résultats positifs [47]. Une stratégie différente consiste à injecter par voie intradermique des fragments peptidiques correspondant aux épitopes des lymphocytes T d'allergènes spécifiques qui sont trop petits pour fixer les IgE mais qui induisent une immunotolérance [48]. Après une étude concluante de phase 2 chez des patients souffrant d'allergie aux poils de chats [49], une grande étude de phase 3 est en cours. Un programme complet

TABLEAU 2. — Études cliniques randomisées et contrôlées chez l'homme souffrant de rhinite allergique avec ou sans asthme avec les nouvelles immnothérapies allergéniques

Auteur, année de publication (référence)	Nom du laboratoire, type d'extrait	Type d'études et phase, pays	Population, nombre de patients	Durée du traitement	Résultats sur le critère principal : moyenne ; [intervalle de confiance à 95 %]
Les comprimés d'immunothérapie sublinguale					
Nelson 2015 (32)	ALK/Merk et STG Graminées (naturelles)	Méta-analyse de 14 ERC, phases 2 et 3 Amérique du Nord, Europe	Adultes Enfants 4732	3-13 mois	SMD : -0,29 (*fixed effects*) ; [-0,35 et -0,23] -0,32 (*random effects*) ; [-0,41 et -0,23]
Devillier 2014 (22)	ALK/Merk et STG Graminées (naturelles)	Méta-analyse de 11 ERC, phases 2 et 3 Amérique du Nord, Europe	Adultes Enfants 3819	6-13 mois	RCI Grazax®: -19,2 ; [-6 à -29 %] RCI Oralair® : -29,6 ; [-23 à -37 %]
Bergmann 2014 (50)	STG Acariens (naturels)	1 ERC, phase 2b-3 Europe	Adultes 509	1 an	AAdSS *vs.* Placébo dose 500 IR : –20,2 % AAdSS *vs.* Placebo dose 300 IR : -17,9 % (dose 300 IR)
Demoly 2015 (51)	ALK/Merk Acariens (naturels)	1 ERC, phase 2b-3 Europe	Adultes 992	1 an	TCRS 12 SQ-HDM : -1,09 ; [-0,35 et -1,84] TCRS 6 SQ-HDM : -1,07 ; [-0,34 et -1,80]
Nony 2015 (47)	STG Bouleau (recombinant Bet v1.0101)	1 ERC, phase 2 Europe	Adultes 483	5 mois	AAdSS *vs.* Placébo dose 50 µg : -17,0 % AAdSS *vs.* Placébo dose 25 µg : -17,7 % AAdSS *vs.* Placébo dose 12,5 µg : -17,1 %
Nolte 2013 (52)	ALK/Merk Ambroisie (naturelle)	1 ERC, phase 2b-3 Amérique du Nord, Europe	Adultes 565	1 an	TCRS 12 Amb a 1 : -2,80 ; [-2,78 et -0,82] TCRS 6 Amb a 1 : -1,09 ; [-2,08 et -0,09]
Les nouvelles voies d'administration					
Senti 2008 (38)	Voie IL Graminées (naturelles, ALK)	1 essai randomisé ouvert 3 inj IL vs. 54 inj SC Suisse	Adultes 165	3 ans	Dès 4 mois, tolérance au TPN x10 *versus* 0 dans le bras ITSC

Senti 2012 (39)	Voie IL Chat (MAT-peptides Fel d1)	1 ERC, phase 1/2a 3 inj IL Suisse	Adultes 20	2 mois	A 3 mois, tolérance au TPN x74 *vs.* x3 dans le bras Placébo
Senti 2015 (40)	Voie EC Graminées (naturelles, STG)	1 ERC, phase 1/2a 6 patchs 8 hr Suisse	Adultes 98	1 an	48 % d'amélioration des symptômes nasaux (EVA) *vs.* 10 % dans le bras Placébo
Les nouveaux adjuvants					
DuBuske 2011 (42)	Allergy Therapeutics Graminées (modifiées) + MPL, voie SC	1 ERC, phase 4 Europe, Canada	Adultes 828	1 an	TCRS après 4 inj SC *vs.* Placébo : -13,4 %
Creticos 2006 (43)	Dynavax Ambroisie (naturelle) + CpG de type B, voie SC	1 ERC, phase 2 USA	Adultes 25	3 ans	Non significatif sur le critère principal EVA à la première saison pollinique à 13,2 après 6 inj SC *vs.* 40,8 dans le bras Placébo
Les nouveaux extraits : recombinants et peptides					
Jutel 2005 (45)	Allergopharma Graminées (recombinant Phl p. 1,2,5a,5b,6), voie SC	1 ERC, phase 2 Europe	Adultes 62	1 an	Amélioration des symptômes nasaux (TRSS) de 36,5 % au dessus de Placébo
Pauli 2008 (46)	STG Bouleau (recombinant Bet v1a), voie SC	1 ERC, phase 2 Europe	Adultes 134	2 ans	TRSS vs. Placébo : 3,32 [1,07 et 5,57]
Couroux 2015 (49)	Circassia Chat (peptides Fel d1), voie ID	1 ERC, phase 2 Canada	Adultes 51	1 an	Meilleure tolérance à 1 et 2 ans (en chambre d'exposition, TRSS) : 3,85 point *vs.* Placébo

AAdSS : *average adjusted symptom score* ; EC : épicutanée ; ERC : essai randomisé contrôlé ; EVA : échelle visuelle analogique ; hr : heure ; Inj : injection ; ID : intra-dermique ; IL : intra-lymphatique ; ITSC : immunothérapie sous-cutanée ; MAT : *modular antigen transporter* ; MPL : *monophosphoryl lipid A* ; RCI : *relative clinical impact* ; SC : sous-cutanée ; SMD : *standardized mean difference* ; STG : Stallergènes ; TCRS : *total combined rhinitis score* ; TPN : test de provocation nasale ; TRSS : *total rhinoconjunctivitis symptom score* ; vs. : versus.

concerne les allergies à divers pollens et les allergies aux acariens avec des études de phases 2 et 3 en cours.

Conclusion

L'ITA disponible est efficace dans la réduction des symptômes d'allergies respiratoires pour les sources allergéniques les plus prévalentes. Elle modifie l'évolution sous-jacente de la maladie. Du fait de son coût, elle demeure néanmoins une niche thérapeutique par rapport aux médicaments symptomatiques. La population visée est insatisfaite des traitements actuels et donc les perspectives sont encourageantes. L'établissement de critères harmonisés d'efficacité, de lignes directrices réglementaires plus souples, la mise en place d'une standardisation des extraits, l'identification de biomarqueurs et de phénotypes prédictifs d'une réponse au traitement, la validation de guides concernant les patients polyallergiques, et enfin l'élucidation des mécanismes sous-jacents aux maladies allergiques doit permettre une plus grande utilisation des produits disponibles et l'émergence de nouvelles stratégies d'ITA.

RÉFÉRENCES

[1] [En ligne] Disponible sur : http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/immunothérapie/41774 (consulté le 28 juillet 2015)

[2] Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet. 1911; 177(4580):1572-3.

[3] Calderon MA, Casale T, Cox L, Akdis CA, Burks AW, Nelson H, Jutel M, Demoly P. Allergen immunotherapy: a new semantic framework from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/PRACTALL consensus report. Allergy. 2013;68:825-8.

[4] Freeman J. Further observation on the treatment of hay-fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. Lancet. 1911;2:814-17.

[5] Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. Nat. Med. 2012;18:736-49.

[6] Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, et *al.* Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:1153-8.

[7] Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszcz M, Blaser K, et *al.* IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. Eur. J. Immunol. 2003; 33:1205-14.

[8] Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Crameri R, et *al.* Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. J. Exp. Med. 2004;199:1567-75.

[9] Kücüksezer UC, Palomares O, Rückert B, Jartti T, Puhakka T, Nandy A, et *al.* Triggering of specific Toll-like receptors and proinflammatory cytokines breaks allergen-specific T-cell tolerance in human tonsils and peripheral blood. J. Allergy Clin. Immunol. 2013;131:875-85.

[10] Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et *al.* Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. J. Immunol. 2004;172:3252-9.

[11] Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. J. Allergy Clin. Immunol. 2008;121:1467-72.

[12] Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, Lee DI, Wilson D, Lima MT, et *al.* Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. Clin. Exp. Allergy. 2010; 40:598-606.

[13] Bousquet J, Braquemond P, Feinberg J, Guerin B, Maasch H, Michel FB. Specific IgE response before and after rush immunotherapy with a standardized allergen or allergoid in grass pollen allergy. Ann Allergy. 1986;56:456-9.

[14] Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004;4:313-8.

[15] Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Akdis CA, Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. Allergy. 2008;63:1455-63.

[16] Pierkes M, Bellinghausen I, Hultsch T, Metz G, Knop J, Saloga J. Decreased release of histamine and sulfidoleukotrienes by human peripheral blood leukocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and IFN-gamma production of T cells. J. Allergy Clin. Immunol. 1999;103:326-32.

[17] Schandene L, Alonso-Vega C, Willems F, Gerard C, Delvaux A, Velu T, et *al.* B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10. J. Immunol. 1994; 152:4368-74.

[18] Gri G, Piconese S, Frossi B, Manfroi V, Merluzzi S, Tripodo C, et *al.* CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. Immunity. 2008;29:771-81.

[19] de Blay F, Doyen V, Bloch-Morot E, Caillot D, Gayraud J, de Laval A, Thillay A ; APSI group. French application of the European guidelines for regulation of allergenic extracts. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:1435-7.

[20] Calderon MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. J. Allergy Clin. Immunol. 2011;127:30-8.

[21] Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. J Allergy Clin. Immunol. 2011;128:791-9.

[22] Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderon MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. BMC Med. 2014;12:71.

[23] Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et *al.* Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. N. Engl. J. Med. 1999;341:468-75.

[24] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et *al.* Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy. 2007;62:943-8.

[25] Cox L, Calderon M, Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. Immunotherapy. 2012;4:601-16.

[26] Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergen-specific Immunotherapy: Reduced Healthcare Costs in Adults and Children with Allergic Rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131:1084-91.

[27] Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2011;107:426-31.

[28] Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et *al.* Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J. Allergy Clin. Immunol. 2011;127:S1-55.

[29] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling H-J, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy. 2006;61:1-20.

[30] Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2009;103:451-9.

[31] Calderon MA, Simons FER, Malling H-J, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Allergy. 2012;67:302-11.

[32] Nelson H, Cartier S, Allen-Ramey F, Lawton S, Calderon MA. Network meta-analysis shows commercialized subcutaneous and sublingual grass products have comparable efficacy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3:256-66.

[33] Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H, Akdis CA. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:1288-96.

[34] Calderon MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J, Jacobsen L, Passalacqua G, Eng PA, et *al.* European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'. Allergy. 2011;66:1345-59.

[35] Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. J. Allergy Clin. Immunol. 2012;129:929-34.

[36] Senna G, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. J. Allergy Clin. Immunol. 2010;126:668-9.

[37] Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et *al.* Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2010;125:383-9.

[38] Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ, et *al.* Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2008;105:17908-12.

[39] Senti G, Crameri R, Kuster D, Johansen P, Martinez-Gomez JM, Graf N, et *al.* Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. J. Allergy Clin. Immunol. 2012;129:1290-6.

[40] Senti G, Von Moos S, Tay F, Graf N, Johansen P, Kündig TM. Determinants of efficacy and safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of three clinical trials. Allergy 2015; 70:707-10.

[41] Kündig TM, Klimek L, Schendzielorz P, Renner WA, Senti G, Bachmann MF. Is The Allergen Really Needed in Allergy Immunotherapy? Curr. Treat. Options Allergy. 2015;2:72-82.

[42] Dubuske LM, Frew AJ, Horak F, Keith PK, Corrigan CJ, Aberer W, et *al.* Ultrashort-specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. Allergy Asthma Proc. 2011;32:239-47.

[43] Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley Sl, Khattignavong AP, Lindblad R, et *al.* Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. N. Engl. J. Med. 2006;355:1445-55.

[44] Linhart B, Valenta R. Vaccines for allergy. Curr. Opin. Immunol. 2012;24:354-60.

[45] Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. J. Allergy Clin. Immunol. 2005;116:608-13.

[46] Pauli G, Larsen TH, Rak S, Horak F, Pastorello E, Valenta R, et *al.* Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2008;122:951-60.

[47] Nony E, Bouley J, Le Mignon M, Lemoine P, Jain K, Horiot S, et *al.* Development and evaluation of a sublingual tablet based on recombinant Bet v 1 in birch pollen-allergic patients. Allergy. 2015;70:795-804.

[48] Larche M. Update on the current status of peptide immunotherapy. J. Allergy Clin. Immunol. 2007;119:906-9.

[49] Couroux P, Patel D, Armstrong K, Larche M, Hafner RP. Fel d 1-derived synthetic peptide immuno-regulatory epitopes show a long-term treatment effect in cat allergic subjects. Clin. Exp. Allergy. 2015;45:974-81.

[50] Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI, Nguyen H, Montagut A, Zeldin RK. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2014;133:1608-14.

[51] Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite allergic rhinitis with two doses of the SQ HDM SLIT-tablet ; results from a randomised DBPC Phase III trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2016;137(2):444-51.

[52] Nolte H, Hebert J, Berman G, Gawchik S, White M, Kaur A, Liu N, Lumry W, Maloney J. Randomized controlled trial of ragweed allergy immunotherapy tablet efficacy and safety in North American adults. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2013;110:450-6.

DISCUSSION

M. Jacques ROCHEMAURE

Comment voyez-vous l'avenir de l'allergologie en France tant sur le plan universitaire que sur le plan de la pratique médicale ?

Je pense qu'il faut à la fois une filière pour former les allergologues exclusifs et leurs cadres, donc un Diplôme d'Etudes Spécialisé (DES) d'allergologie et une Formation Spécialisée Transversale d'allergologie spécialisée pour les spécialités d'organes, la pédiatrie, la médecine interne et peut-être la médecine générale. Le DES est vraiment le seul moyen d'accéder à la visibilité, au recrutement, à l'identification d'un parcours de formation et d'accès à une carrière hospitalo-universitaire. Sans lui, le métier d'allergologue va disparaître et toute l'expertise de la France dans ce domaine vaste et changeant va disparaître. Le porteur de la réforme, le Prof Benoit Schlemmer nous a parfaitement compris. Le Ministère de l'Enseignement Supérieur a à ce propos saisi l'Académie

Nationale de Médecine pour avis et un groupe de travail « Allergologie et immunologie clinique » a été créé.

M. Emmanuel Alain CABANIS

Où en est-on en matière de risque allergique à l'iode dans notre pays où le produit de contraste radioactif augmente exponentiellement dans la pratique quotidienne médicale ? Au plan thérapeutique voire préventif ?

L'allergie aux produits de contraste iodés est un événement rare mais grave. Elle procède d'au moins deux mécanismes, à savoir les allergies IgE-médiée (donc l'anaphylaxie) et les allergies de type IV. L'utilisation massive et croissante de ces produits fait que même rare, cet événement a régulièrement lieu. Elles s'explorent parfaitement dans les centres d'allergologie hospitaliers. Le diagnostic est validé, il permet de démontrer la responsabilité du produit iodé injecté et de trouver une alternative avec l'utilisation possible d'un autre produit iodé.

M. Christian GÉRAUT

Vous avez parlé des rhinites et asthmes allergiques d'origine végétale ou animale. Qu'en est-il des rhinites et asthmes d'origine chimique (dus aux persulfates alcalins ou aux isocyanates organiques) alors qu'on sait qu'on retrouve rarement dans ces manifestations cliniques d'allergie des IgE spécifiques ?

L'immunothérapie allergénique s'adresse aux allergies respiratoires. Or toutes les rhinites et tous les asthmes ne sont pas de nature allergique. Les formes d'origine chimique que vous décrivez parfaitement sont souvent d'origine professionnelle et non accessibles à ce traitement.

M. François-Bernard MICHEL

Comment est considérée l'immunothérapie sublinguale, nouvelle voie thérapeutique française, aux États-Unis ?

Si plus de neuf fois sur dix la voie d'immunothérapie allergénique utilisée en France est la voie sublinguale, c'est exactement l'inverse aux États Unis, tout comme en Espagne ou en Allemagne d'ailleurs. Nos collègues américains utilisent des mélanges de 8-10 sources d'allergènes, qu'ils font dans leur cabinet, en fonction des sensibilisations de leurs patients. Cette procédure n'est pas validée et n'est pas pratiquée en France où nous ciblons un voire deux sources d'allergènes impactant le plus les symptômes de nos patients.

M. Michel HUGUIER

S'orientant vers des traitements ciblés en fonction des allergènes, il est important d'essayer de déterminer les allergies en cause. Utilise-t-on encore pour cela le test de dégranulation

des basophiles, simple et peu onéreux ? De plus, il s'était avéré un bon marqueur de suivi de réponse au traitement dans notre expérience de l'hydatidose hépatique.

Le test de dégranulation des basophiles avait pour limites d'être dépend du technicien, du nombre de basophiles présents, et il ne permettait pas l'automatisation. Dans des mains expertes, il rendait bien des services. Il a été remplacé par le test d'activation des basophiles, basé sur la technique de cytométrie en flux. Bien que sensible et robuste, mais trop onéreux, il ne peut pas remplacer le dosage des IgE spécifiques. Il aurait par contre un intérêt dans le diagnostic des allergies médicamenteuses où il est cependant toujours en cours d'évaluation.

M. Jean-Louis DUFIER

Il y a une localisation de l'atopie particulièrement invalidante chez l'enfant, c'est la kérato conjonctivite printanière. Est-elle accessible à l'immunothérapie ?

La kérato-conjonctivite printanière ou vernale débute habituellement vers l'âge de 2 à 10 et touche surtout les garçons. Elle survient préférentiellement sous des climats chauds et humides et est souvent invalidante. Son évolution est imprévisible ; elle dure en moyenne une dizaine d'années et s'éteint spontanément après la puberté en laissant volontiers des séquelles cornéennes avec diminution de l'acuité visuelle. Sa prise en charge est multidisciplinaire entre l'ophtalmologiste et l'allergologue. Une immunothérapie allergénique pu être proposée dans certains cas où l'allergène était bien identifié et sa responsabilité dans la genèse de la maladie parfaitement établie. Dans ces rares cas, on peut observer une amélioration de la symptomatologie avec une diminution de la consommation des corticoïdes.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 561-574, séance du 22 mars 2016

COMMUNICATION

Les cellules innées lymphoïdes : des nouveaux acteurs de l'immunité

MOTS-CLÉS : IMMUNITÉ INNÉE. LYMPHOCYTES

Innate Lymphoid Cells: new actors of immunity

KEY-WORDS: IMMUNITY, INNATE. LYMPHOCYTES

Sophie CYPOWYJ *, Éric VIVIER *,**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Le monde des cellules lymphocytaires, composantes majeures de notre système immunitaire, s'est récemment élargi. Un nouveau groupe, les cellules lymphoïdes innées (ILC pour Innate Lymphoid Cells) a été défini. Il comprend des cellules lymphoïdes connues depuis des décennies, comme les cellules Natural Killer (NK) et les cellules « Lymphoïde Tissue-Inducteur » (LTI). Les cellules NK reconnaissent une large gamme de cellules cibles, qu'elles contribuent à éliminer par des processus de cytotoxicité et/ou de production de cytokines, telles que l'interféron-γ (IFN-γ). Les progrès dans notre compréhension de la biologie des cellules NK ont conduit à un intérêt croissant pour la manipulation clinique de ces cellules dans le cancer. Les autres ILC plus récemment identifiés se trouvent principalement dans les muqueuses et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, où elles initient rapidement des réponses immunitaires à des agents pathogènes et ceci en l'absence d'une sensibilisation spécifique. Nous décrirons dans cet article les caractéristiques de base de ces nouvelles ILC, et plus spécifiquement leur implication dans le cancer. Une grande partie de ce rôle reste inconnue, mais plusieurs résultats devraient conduire à de nouvelles approches pour disséquer la contribution des différentes sous-populations d'ILC au développement, à

* Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Aix Marseille Université UM2, Inserm, U1104, CNRS UMR7280, 13288 Marseille ; e-mail : vivier@ciml.univ-mrs.fr

** Immunologie, Hôpital de la Timone, Assistance Publique — Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille Université, 13005 Marseille.

Tirés à part : Professeur Éric VIVIER, même adresse

Article reçu le 14 septembre 2015, accepté le 23 novembre 2015

la maintenance ou à l'élimination des tumeurs à différents sites anatomiques. Ces analyses nécessiteront le développement de réactifs et de protocoles normalisés pour évaluer la présence et la fonction des ILC dans les échantillons de sang et de tissus humains.

SUMMARY

The world of lymphocytes has recently expanded. A new group of cells, innate lymphoid cells (ILCs) has been defined. It includes lymphoid cells that have been known for decades, such as natural killer (NK) cells, and lymphoid tissue—inducer (LTi) cells. NK cells recognize a vast array of tumor cells, which they help to eliminate through cytotoxicity and the production of cytokines, such as interferon-γ (IFN-γ). Advances in our understanding of NK cell biology have led to a growing interest in the clinical manipulation of these cells in cancer. The other ILCs are found mostly in the mucosae and mucosal-associated lymphoid tissues, where they rapidly initiate immune responses to pathogens in the absence of specific sensitization. Here, we outline the basic features of ILCs and review the role of ILCs other than NK cells in cancer. Much of the role of ILCs in cancer remains unknown, but several findings should lead to further efforts to dissect the contribution of different ILC subsets to the promotion, maintenance, or elimination of tumors at various anatomic sites. This will require the development of standardized reagents and protocols for monitoring the presence and function of ILCs in human blood and tissue samples.

INTRODUCTION

Le système immunitaire est classiquement divisé en deux branches, la branche innée et la branche adaptative. L'immunité adaptative regroupe des cellules (par exemple, les lymphocytes T et B chez les vertébrés supérieurs) présentant l'expression clonale d'un vaste répertoire de récepteurs (par exemple, les récepteurs d'antigènes des cellules T et des cellules B), dont la diversité provient de réarrangements somatiques de l'ADN codant pour ces molécules. Les cellules NK constituent un autre type de lymphocytes, appartenant au système immunitaire inné. Les cellules NK ont été identifiées dans les années 1970 et peuvent à la fois tuer directement un éventail de cellules cibles (d'où leur nom de cellules « natural killer ») et sécréter des cytokines impliquées dans l'élaboration des réponses adaptatives [1]. Une caractéristique fondamentale des cellules NK consiste en leur capacité à distinguer les cellules normales des cellules stressées, telles que des cellules tumorales en particulier.

DES CELLULES NK AUX ILC

Les cellules NK ont été longtemps considérées comme les seuls lymphocytes du système immunitaire inné. Cependant, les cellules LTi ont ensuite été définies comme autre sous-ensemble de cellules lymphoïdes innées, requises pour la formation des organes lymphoïdes secondaires [2]. Entre 2008 et 2010, plusieurs labora-

toires ont identifié indépendamment des sous-populations précédemment inconnus de cellules d'origine lymphoïde, qui furent appelées cellules lymphoïdes innées (ILC pour Innate Lymphoid Cells) [3-10]. L'étude des ILC est un domaine émergent en immunologie, et apporte déjà une contribution majeure à notre compréhension des réponses immunitaires [11-17]. Depuis leur découverte, les ILC ont démontré une activité dans la défense contre les infections ainsi que dans la cicatrisation ; des études récentes ont révélé des aspects critiques de leur différenciation [11-17]. Contrairement aux cellules immunitaires adaptatives, les ILC n'ont pas de récepteurs réarrangés spécifiques de l'antigène, mais réagissent rapidement à un large éventail de signaux innés [11-15, 18]. Les ILC constituent une famille de différentes sous-populations, qui reflètent les sous-populations de cellules T [11-17]. En effet, les similitudes frappantes entre les ILC et les sous-ensembles de cellules T, en termes de facteurs de transcription qui régissent leur différenciation, ou de cytokines qu'elles produisent, ont conduit à la suggestion que les ILC pourraient correspondre aux homologues innés des cellules T (Fig. 1). Ainsi, les ILC peuvent être classés en ILC cytotoxiques, telles que des cellules NK, et en ILC « helper-like », par comparaison avec les cellules T « helper », tels que le ILC1, ILC2, et ILC3 (Fig. 1). Les ILC se différencient à partir de progéniteurs lymphoïdes communs (CLP pour Common Lymphoid Progenitor). Les CLP donnent ensuite lieu à des progéniteurs communs aux cellules helper (ChILP pour Common helper ILC Progenitor), conduisant à la génération de toutes les ILC autres que les cellules NK (Fig. 1) [19, 20]. Toutes les ILC helper-like appartiennent à un sous-ensemble de lymphocytes défini comme étant linéage négative lin^- CD127 $(IL\text{-}7R\alpha)^+$.

ILC1 et cellules NK

Les ILC1 et les cellules NK sont des sous-populations d'ILC qui expriment le facteur de transcription T-bet et produisent de l'IFN-γ. Les cellules NK sont également dépendantes du facteur de transciption Eomes et peuvent être considérées comme la contrepartie innée des cellules T $CD8^+$, tandis que ILC1 sont plus similaires aux cellules T Th1 CD4 +. Chez l'homme et la souris, les ILC1 sont les mieux définies dans le foie, comme étant des lymphocytes non-T, non-B, $CD127^+NKp46^+TRAIL^+$ $CD49a^+CD49b^-$ [21, 22]. Dans les autres organes, elles restent encore mal définies et leur lien avec les cellules NK reste un sujet de débat [23]. Néanmoins, la définition phénotypique minimale des ILC1 serait des cellules Lin^-CD127^+c-Kit$(CD117)^-$. Les sous-ensembles d'ILC1 peuvent contribuer aux maladies inflammatoires de l'intestin (IBD pour Inflammatory Bowel Disease) [24, 25].

ILC2

La maturation des ILC2 ($Lin^-CD127^+CRTH2^+$) dépend du facteur de transcription GATA-3, et ces cellules produisent principalement les interleukines (IL) –5 et IL-13 [8, 26]. Elles peuvent être considérées comme les homologues innés de cellules T Th2 $CD4^+$. Elles sont caractérisées par leur dépendance au facteur de

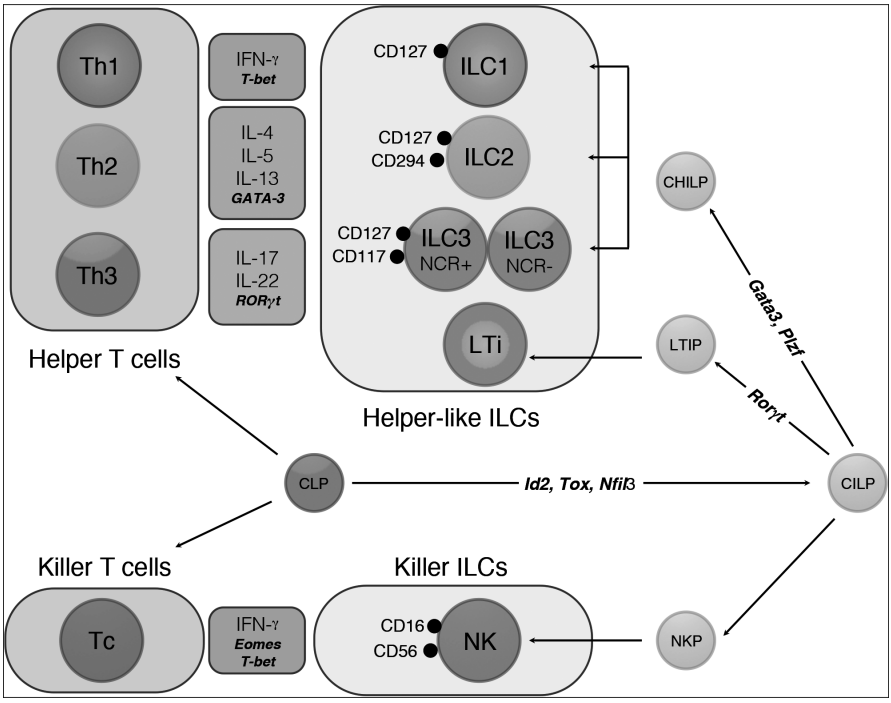


FIG. 1. — La diversité des ILC reflète celle des cellules T, d'après Vallentin *et al.* Cancer Research Immunol. 2015, in press.

Les principaux facteurs de transcriptions impliqués dans la fonction et la différenciation des cellules T helper, ILC helper-like (ILC1, ILC2, et ILC3), des cellules T cytotoxiques et des ILC cytotoxiques (cellules NK) sont indiqués en gras. Toutes les ILC dépendent d'Id2 pour leur développement à partir d'un progéniteur lymphoïde commun (CLP pour Common Lymphoid Progenitor), qui peut se différencier en progéniteur de cellules NK (NKP pour NK cell Progenitor) ou en progéniteur commun aux ILC helper (ChILP pour Common helper Innate Lymphoid Progenitor). A partir du ChILP, les progéniteurs d'ILC (ILCP pour ILC Progenitors) nécessitant le PLZF (promyelocytic leukemia zinc finger) donnent naissance aux ILC1, ILC2, et ILC3, tandis que les ILCP ne dépendant pas du PLZF (LTIP pour LTi Progenitors) donnent naissance à la sous population des LTi. Les ILC3 peuvent être divisées en 2 sous groupes: les ILC3 NCR^- et les ILC3 NCR^+. Il y a trois NCR chez l'homme : NKp46, NKp44 et NKp30, et seulement un chez la souris : NKp46. Les molécules représentées par des ronds noirs correspondent aux marqueurs humains.

transcription RORα pour leur développement et fonctions [27]. Les ILC2 sont activées lors d'une infection par des helminthes, mais elles participent également l'homéostasie métabolique et contribuent à la réparation des tissus. Des études récentes ont décrit deux sous-types d'ILC2: les ILC2 dites inflammatoires (ou iILC2) et les ILC2 naturelles (nILC2), qui sont sensibles à l'IL-25 et IL-33, respectivement [28]. Contrairement aux nIlC2, les iILC2 expriment le récepteur nucléaire d'hormone RORγt, qui leur permet de synthétiser de l'IL-17. Cependant,

notre compréhension de cette plasticité et les influences de l'environnement qui affectent le développement des ILC2 restent incomplètes.

ILC3

Les ILC3 ($Lin^-CD127^+CD117^+$) comprennent deux sous-populations de cellules définies sur la base de l'expression à leur surface de récepteurs cytotoxiques naturels (NCR pour Natural Cytotoxic Receptor). Le rôle de ces récepteurs dans l'activation des cellules NK par des cellules tumorales a été démontré il y a presque 20 ans [29]. La famille des NCR se compose de trois molécules: NKp30 (NCR3, CD337) et NKp44 (NCR2, CD336) chez l'homme, et NKp46 (NCR1, CD335), le seul NCR conservé chez tous les mammifères [1]. C'est ce dernier qui a été identifié en premier ; il est exprimé sur les cellules NK quel que soit leur localisation ou leur statut d'activation [1]. Les ILC3 comprennent les ILC3 NCR^- (y compris les cellules LTi-like après la naissance) et les ILC3 NCR^+. Les LTi ont été initialement identifiées chez le fœtus et sont nécessaires pour le développement des ganglions lymphatiques périphériques et des plaques de Peyer [2]. L'expression de RORγt est nécessaire pour la formation et la fonction de ILC3, qui sécrètent de l'IL-17 et IL-22. Les premières expériences chez la souris ont montré que les ILC3 jouent un rôle crucial dans le contrôle des organismes commensaux et des bactéries pathogènes, de par leur sécrétion d'IL-22 [3], tandis que les études sur l'homme ont montré une plus forte proportion d'ILC3 NCR^+ dans la peau de patients atteints de psoriasis que dans celle de témoins sains [30]. Il a été suggéré que les ILC3 NCR+ humaines devaient être définies sur la base de l'expression de surface cellulaire de NKp44. Toutefois, NKp44 étant un marqueur d'activation dans les cellules NK, cette proposition est controversée ; de plus, cette molécule n'est pas conservée chez la souris, ce qui rend difficile la comparaison des ILC3 entre les humains et les souris. Nous suggérons par conséquent que les ILC3 NCR^+ soient définie sur la base de leur expression de surface de NKp46, qui est conservé chez les mammifères, ce qui facilite les comparaisons inter-espèces.

ILC ET IMMUNITE INTESTINALE

Un dérèglement de la protection apportée par la barrière intestinale perturbe le microbiote intestinal et peut provoquer des réactions inflammatoires, des diarrhées, et des maladies chroniques. Globalement, près de 1,7 milliards de cas de diarrhée se produisent chaque année ; c'est notamment la principale cause de la malnutrition chez les enfants. L'immunité des muqueuses est essentielle dans le contrôle de la composition de la flore commensale intestinale et dans le maintien de la santé de l'hôte face à l'exposition constitutive, dans le tractus gastro-intestinal, de bactéries potentiellement pathogènes. L'IL-22 joue un rôle crucial dans ce contrôle immunitaire des bactéries commensales et pathogènes de l'intestin et est sécrétée par une population hétérogène de lymphocytes RORγt^+ [31], y compris les sous-populations

de cellules T helper (Th17 / TH22), les cellules ILC3 NCR^- et les cellules ILC3 NCR^+. Les cellules ILC3 se sont révélées être essentielles pour la régulation de l'équilibre entre les bactéries pathogènes et commensales dans divers modèles de déficiences immunitaires [3, 4]. Il a également été montré que les ILC3 NCR^- joueraient un rôle dans le développement de colite dans des modèles d'IBD [32]. Cependant, l'analyse de la biologie cellulaire des ILC3 a été jusqu'à présent entravée par le manque de modèles ciblant sélectivement ces cellules.

ILC ET CANCER

Le rôle du système immunitaire dans le contrôle du développement de cancers a été établi. On observe ainsi des taux plus élevés d'apparition de cancers spontanés chez des souris ayant un système immunitaire déficient [33]. Chez l'homme, le rôle des cellules T dans l'élimination des tumeurs a été mis en évidence par le succès considérable de traitements utilisant des anticorps monoclonaux (mAb) qui interfèrent avec les points de contrôle des cellules T (inhibiteurs de point de contrôle ou CPI pour Check Point Inhibitor) et la thérapie par récepteurs chimères d'antigène (CAR pour Chimeric Antigen Receptor) [34 , 35 , 36, 37]. La réponse immunitaire peut donc servir de barrière extrinsèque au cancer. S'il a donc été démontré que l'immunité adaptative joue un rôle crucial dans l'élimination des tumeurs, nous savons encore peu de choses sur le rôle des lymphocytes de la branche innée dans ce processus, à l'exception des cellules NK, qui peuvent tuer les cellules tumorales à la fois directement (cytotoxicité naturelle) ou après que les cellules tumorales aient été recouvertes d'anticorps (ADCC ou cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps). Ces propriétés des cellules NK ont accru l'intérêt pour leur manipulation clinique dans le cancer, dans des thérapies par transfert adoptif, ou dans des traitements basés sur des CPI qui peuvent cibler les cellules NK, tels que le mAb anti-KIR, le lirilumab [38 , 39]. Le rôle des cellules NK dans le cancer, et leur manipulation dans le traitement de cette maladie, a été récemment revu par ailleurs [40-42]. Nous examinons ici le rôle des ILC autres que les cellules NK dans le cancer.

Le système immunitaire joue un double rôle dans le développement du cancer. D'une part, plusieurs mécanismes immunitaires, y compris la cytotoxicité naturelle, l'ADCC, la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP pour antibody-dependent cell phagocytosis) et l'activation du complément, permettent d'attaquer directement la tumeur, et d'autres, telle que l'inhibition de l'angiogenèse tumorale par des cytokines (par exemple, via la sécrétion d'IFN-γ), peut conduire à son élimination indirecte [33, 43, 44]. D'autre part, les réponses immunitaires peuvent être nocives, par l'apport d'un environnement immunosuppressif qui favorise la tumorigenèse et la croissance de la tumeur [45, 46]. Les facteurs et les voies impliquées dans la cicatrisation peuvent également promouvoir la tumorigenèse, comme cela a été démontré pour l'IL-22 dans l'intestin [47, 48].

Tumeurs gastro-intestinales

Les cancers colorectaux. Dans l'intestin, les réactions inflammatoires chroniques sont associées à une augmentation de la susceptibilité au cancer ; par exemple, l'IBD conduit à un risque plus élevé de cancer colorectal [49]. Les cellules immunitaires et les cytokines médiatrices de la transition de colite en cancer du côlon ne sont pas encore toutes connues, mais la signalisation du récepteur à l'interleukine-23 (IL-23) a été corrélée avec le développement d'IBD, ainsi qu'avec la promotion de la croissance tumorale. Les ILC3 peuvent également jouer un rôle clé dans ce processus. En effet, la production d'IL-22 par les ILC3 NCR^- est un facteur majeur dans la persistance tumorale de cancer du côlon induit par des bactéries dans des modèles murins [32]. Ces données sont renforcées par des expérimentations montrant que l'expression transgénique de l'IL-23 induit le développement rapide d'adénomes intestinaux, indépendamment de substances cancérigènes, d'infection avec *Helicobacter*, ou de mutations dans des gènes suppresseurs de tumeur [50]. Dans ce modèle, la tumorigenèse requière la sécrétion d'IL-17 par les ILC3, avant même le développement d'infiltrats inflammatoires. Ainsi, dans le côlon, les ILC3 NCR^- contribuent, via la production d'IL-22 et d'IL-17, à l'inflammation impliquée dans le cancer colorectal, suggérant de ce fait, que ces cellules, ainsi que les cytokines IL-23, IL-17, et IL-22, pourraient être des cibles potentielles de traitement dans le cancer du côlon.

Les cancers gastriques. Une signature de phénotype Th2 prédominante est corrélée à un mauvais pronostique chez les patients atteints de cancer gastrique [51]. Dans ces tumeurs, un microenvironnement immunosuppresseur est maintenu par l'interaction entre les cellules Th2, les cellules myéloïdes suppressives et les macrophages M2 [52]. Une fréquence élevée d'ILC2 circulantes a été observée chez des patients atteints de cancer gastrique, suggérant que ces cellules contribuent au maintien de ce microenvironnement immunosuppresseur [53].

Le carcinome hépatique. Une production excessive d'IL-22 est observée dans certains cas de carcinome hépatique. Cette production d'IL-22 chez l'homme et la souris a été associée à la tumorigenèse et la croissance tumorale, à l'inhibition de l'apoptose, et à la promotion de métastases en raison de l'activation de STAT3 [54]. Ces résultats suggèrent qu'il serait utile d'analyser la présence et la fonction des ILC3 produisant de l'IL-22, dans les cancers du foie.

Mélanome

L'IL-12 agit comme un puissant médiateur de rejet du mélanome. Toutefois, l'IL-12 ne parvient pas à réprimer la croissance tumorale chez des souris déficientes pour le gène *Il2rγc*, qui n'ont ni ILC ni cellules T ou B [55]. En revanche, l'IL-12 limite la croissance de cellules de mélanome B16 dans des souris Rag-déficientes, qui n'ont, quant à elles, pas de cellules T ni de cellules B [56]. Ces résultats suggèrent que les ILC pourraient être impliquées dans la fonction anti-tumorale de l'IL-12. En accord avec cette hypothèse, il a été démontré que les cellules ILC3 NCR^+ répondent à

l'IL-12 et contribuent à l'élimination des cellules de mélanome B16, en favorisant l'augmentation de molécules d'adhésion dans le système vasculaire de la tumeur. Cette augmentation conduit à une invasion plus importante des leucocytes et à l'élimination subséquente de la tumeur dans ce modèle de mélanome [57].

Hémopathies malignes

L'analyse des ILC dans les hémopathies malignes en est encore à ses débuts. Une étude a rapporté des changements dans les proportions d'ILC circulantes au stade de développement précoce des leucémies myéloïdes aiguës (AML pour Acute Myeloid Leukemia) dans une cohorte de patients adultes [58]. Cette étude a également montré que la production de cytokines par les ILC est altérée chez ces patients. En outre, on observe que le nombre d'ILC1 augmente avec la diminution du nombre d'ILC3. Cette plasticité bidirectionnelle entre les ILC1 et les ILC3 a été décrite dans l'intestin, en réponse à diverses modifications micro-environnementales [59]. Ceci suggère que des facteurs environnementaux peuvent également influencer la plasticité des ILC pendant l'AML. Fait intéressant, le pourcentage d'ILC3 est restauré chez les patients qui ont répondu à la chimiothérapie. De toute évidence, des études longitudinales supplémentaires sur de grandes cohortes de patients atteints de cancer permettront de disséquer le rôle des ILC dans les hémopathies malignes, et par conséquent, de déterminer l'utilité de surveiller la numération des ILC circulantes chez les patients en cours de traitement.

Traitements du cancer

Les traitements des cancers comprennent la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et la transplantation de cellules hématopoïétiques souches (HSCT pour Hematopoietic Stem Cell Transplantation). Étant donné le rôle potentiel des ILC dans l'élaboration de la réponse immunitaire et dans le développement de tumeurs, il est utile de surveiller l'impact des traitements du cancer sur ces populations immunitaires nouvellement identifiées. Dans ce cadre, la régénération des ILC après greffe est aussi une question de grand intérêt. Dans une cohorte longitudinale de patients atteints d'AML, une lente et faible reconstitution des ILC provenant du donneur a été observée 12 semaines après la transplantation, mais aucune donnée concernant la reconstitution à long terme n'est à l'heure actuelle publiée [60]. En outre, deux études suggèrent que de plus amples investigations sont nécessaires pour établir les liens éventuels entre les ILC et la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD pour Graft Versus Host Disease). La GvHD est un effet indésirable majeur du traitement par HSCT, caractérisé par des lésions des tissus chez des patients soumis à une greffe allogénique. La GvHD affecte classiquement la peau et la muqueuse intestinale, conduisant à des symptômes cliniques qui peuvent être létaux. L'IL-22 est un régulateur critique de la sensibilité des tissus à la GvHD. Cette cytokine protège aussi les cellules souches intestinales contre les dommages de l'inflammation, tels que ceux causés par la radiothérapie / chimiothérapie [61]. Comme les

ILC3 peuvent produire de l'IL-22 dans les muqueuses, il sera essentiel de déterminer si cette sous-population d'ILC peut protéger contre la GvHD les patients cancéreux subissant une greffe allogénique. Conformément à cette hypothèse, une association entre la proportion d'ILC3 NKp44^{+} circulants et une absence de GvHD a été observée dans les AML [60].

CONCLUSION

Le rôle des ILC dans les infections a été étudié peu de temps après l'identification de ce nouveau type de lymphocytes [11-18]. Le rôle des ILC dans le cancer a en revanche été peu étudié [62], mais les résultats de plusieurs travaux suggèrent que des investigations plus détaillées doivent être effectuées. Cela est vrai non seulement pour les tumeurs gastro-intestinales, les mélanomes et les hémopathies malignes, mais aussi pour le lymphome cutané des cellules T (mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary), dans lequel l'IL-22 contribue à façonner le microenvironnement de la tumeur [63], les cancers de l'ovaire, dans lesquels IL-17 peut contribuer à une immunité protectrice de la tumeur [64], et le cancer du sein, dans lequel l'axe IL-33 / ST2 favorise la croissance du cancer et l'accumulation d'ILC [65].

La plupart des études sur les sous-populations nouvellement identifiées d'ILC ont porté sur les souris. La prochaine grande étape dans le champ de recherche des ILC sera de disséquer le rôle de ces cellules chez l'homme, et de déterminer la mesure dans laquelle ces cellules peuvent être manipulées. Les ILC sont impliquées dans de nombreux processus homéostasiques et dans diverse maladies, mais à ce jour, aucun traitement basé sur la manipulation des ILC, autres que ceux impliquant des cellules NK [41, 42], n'a été proposé. En exploitant l'activité des ILC, nous pourrions peut-être améliorer l'immunothérapie et les vaccins. Des programmes de recherche en immunologie devraient être conçus pour déchiffrer ces nouvelles voies immunitaires, en tenant compte, en particulier, du tropisme particulier des ILC pour les muqueuses. Les ILC pourraient ainsi constituer une cible pour de nouvelles voies d'interventions thérapeutiques dans le cancer. Pour finir, environ 4 % des cas leucémie aiguë sont d'origine ambiguë [66], y compris la leucémie aiguë indifférenciée, qui n'exprime aucun marqueur spécifique de lignage, et les leucémies à phénotype mixte, qui quant à elles, co-expriment des antigènes des lignées myéloïdes et des lignées lymphoïdes [67]. Il est tout à fait concevable que, tel que les hémopathies T ou B, des cancers touchant les ILC puissent exister et pourraient appartenir à ces catégories de leucémies mal définies. Le développement de réactifs et de protocoles pour surveiller la présence et la fonction des ILC à partir d'échantillons de sang et de tissus humains est donc nécessaire pour répondre à ces questions.

RÉFÉRENCES

[1] Vivier E, et *al.* Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. Science. 2011;331(6013):44-9.

[2] Mebius RE, Rennert P, Weissman IL. Developing lymph nodes collect $CD4^+CD3^-$ $LTbeta^+$ cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells. Immunity. 1997;7(4):493-504.

[3] Satoh-Takayama N, et *al.* Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46+ cells that provide innate mucosal immune defense. Immunity, 2008;29(6):958-70.

[4] Cella M, et *al.* A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. Nature. 2009;457(7230):722-5.

[5] Luci C, et *al.* Influence of the transcription factor RORgammat on the development of NKp46(+) cell populations in gut and skin. Nat Immunol. 2009;10(1):75-82.

[6] Sanos SL, et *al.* RORgammat and commensal microflora are required for the differentiation of mucosal interleukin 22-producing NKp46(+) cells. Nat Immunol. 2009;10(1):83-91.

[7] Cupedo T, et *al.* Human fetal lymphoid tissue-inducer cells are interleukin 17-producing precursors to RORC(+) CD127(+) natural killer-like cells. Nat Immunol. 2009;10(1):66-74.

[8] Moro K, et *al.* Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. Nature ; 2010:463(7280):540-4.

[9] Buonocore S, et *al.* Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. Nature. 2010;464(7293):1371-5.

[10] Neill DR, et *al.* Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. Nature. 2010;464(7293):1367-70.

[11] Spits H, et *al.* Innate lymphoid cells-a proposal for uniform nomenclature. Nat Rev Immunol. 2013;13(2):145-9.

[12] McKenzie AN, Spits H, Eberl G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. Immunity. 2014;41(3):366-74.

[13] Diefenbach A., Colonna M, Koyasu S. Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells. Immunity. 2014;41(3):354-65.

[14] Hazenberg MD, Spits H. Human innate lymphoid cells. Blood. 2014;124(5):700-9.

[15] Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(3):626-635.

[16] Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. Nature. 2015. 517(7534):293-301.

[17] Eberl G, et *al.* Innate lymphoid cells. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology. Science. 2015;348(6237):aaa6566.

[18] Eberl G, Di Santo JP, Vivier E. The brave new world of innate lymphoid cells. Nat Immunol. 2015;16(1):1-5.

[19] Klose CS, et *al.* Differentiation of Type 1 ILCs from a Common Progenitor to All Helper-like Innate Lymphoid Cell Lineages. Cell. 2014;157(2):340-56.

[20] Constantinides MG, et *al.* A committed precursor to innate lymphoid cells. Nature. 2014; 508(7496):397-401.

[21] Peng H, et *al.* Liver-resident NK cells confer adaptive immunity in skin-contact inflammation. J Clin Invest. 2013;123(4):1444-56.

[22] Marquardt N, et *al.* Cutting edge: identification and characterization of human intrahepatic CD49a+ NK cells. J Immunol. 2015;194(6):2467-71.

[23] Robinette ML, et *al.* Transcriptional programs define molecular characteristics of innate lymphoid cell classes and subsets. Nat Immunol ; 2015:16(3):306-17.

[24] Fuchs A, Colonna M. Innate lymphoid cells in homeostasis, infection, chronic inflammation and tumors of the gastrointestinal tract. Curr Opin Gastroenterol. 2013;29(6):581-7.

[25] Bernink JH, et *al.* Interleukin-12 and –23 Control Plasticity of CD127 Group 1 and Group 3 Innate Lymphoid Cells in the Intestinal Lamina Propria. Immunity ; 2015.

[26] Neill DR, et *al.* Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. Nature ; 464(7293):1367-70.

[27] Scanlon ST, McKenzie AN. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. Curr Opin Immunol. 2012;24(6):707-12.

[28] Huang Y, et *al.* IL-25-responsive, lineage-negative KLRG1(hi) cells are multipotential 'inflammatory' type 2 innate lymphoid cells. Nat Immunol ; 2015:16(2):161-9.

[29] Moretta A, et *al.* Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytolysis. Ann. Rev. Immunol ; 2001:19:197-223.

[30] Villanova F, et *al.* Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. J Invest Dermatol. 2014;134(4):984-91.

[31] Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: Immunobiology and Pathology. Annu Rev Immunol. 2015.

[32] Kirchberger S, et *al.* Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model. J Exp Med. 2013;210(5):917-31.

[33] Mittal D, et *al.* New insights into cancer immunoediting and its three component phases-elimination, equilibrium and escape. Curr Opin Immunol. 2014;27:16-25.

[34] Hoos A, et *al.* Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. Semin Oncol. 2010;37(5):533-46.

[35] Sharma P, et *al.* Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps. Nat Rev Cancer. 2011;11(11):805-12.

[36] Brahmer JR, Pardoll DM. Immune checkpoint inhibitors: making immunotherapy a reality for the treatment of lung cancer. Cancer Immunol Res. 2013;1(2):85-91.

[37] Miller JF, Sadelain M. The journey from discoveries in fundamental immunology to cancer immunotherapy. Cancer Cell. 2015;27(4):439-49.

[38] Kohrt HE, et *al.* Anti-KIR antibody enhancement of anti-lymphoma activity of natural killer cells as monotherapy and in combination with anti-CD20 antibodies. Blood. 2014;123(5):678-86.

[39] Romagne F, et *al.* Preclinical characterization of 1-7F9, a novel human anti-KIR receptor therapeutic antibody that augments natural killer-mediated killing of tumor cells. Blood. 2009; 114(13):2667-77.

[40] Guillerey C, Smyth MJ. NK Cells and Cancer Immunoediting. Curr Top Microbiol Immunol. 2015.

[41] Cichocki F, et *al.* The Past, Present, and Future of NK Cells in Hematopoietic Cell Transplantation and Adoptive Transfer. Curr Top Microbiol Immunol. 2015.

[42] Vivier E, et *al.* Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer. Nature reviews. Immunology ; 2012.12(4):239-52.

[43] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.

[44] Vesely M., et *al.* Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annu Rev Immunol ; 2011; 29:235-71.

[45] de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. Nat Rev Cancer. 2006;6(1):24-37.

[46] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010; 140(6):883-99.

[47] Nowarski R, et *al.* Innate immune cells in inflammation and cancer. Cancer Immunol Res. 2013;1(2):77-84.

[48] Huber S, et *al.* IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine. Nature, 2012;491(7423):259-63.

[49] Herszenyi L, et *al.* Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: the true impact of the risk. Dig Dis. 2015;33(1):52-7.

[50] Chan IH, et *al.* Interleukin-23 is sufficient to induce rapid de novo gut tumorigenesis, independent of carcinogens, through activation of innate lymphoid cells. Mucosal Immunol. 2014; 7(4):842-56.

[51] Chang,WJ, et *al.* Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014;20(16):4586-96.

[52] Yang P, et *al.* The mutations of Th1 cell-specific T-box transcription factor may be associated with a predominant Th2 phenotype in gastric cancers. Int J Immunogenet. 2010;37(2):111-5.

[53] Bie Q, et *al.* Polarization of ILC2s in peripheral blood might contribute to immunosuppressive microenvironment in patients with gastric cancer. J Immunol Res. 2014 ; 2014;923135.

[54] Jiang, R, et *al.* Interleukin-22 promotes human hepatocellular carcinoma by activation of STAT3. Hepatology. 2011;54(3):900-9.

[55] Carnaud C, et *al.* Cutting edge: cross-talk between cells of the innate immune system: NKT cells rapidly activate NK cells. J Immunol. 1999;163:4647-4650.

[56] Kodama T, et *al.* Perforin-dependent NK cell cytotoxicity is sufficient for anti-metastatic effect of IL-12. Eur J Immunol. 1999;29(4):1390-6.

[57] Eisenring M, et *al.* IL-12 initiates tumor rejection via lymphoid tissue-inducer cells bearing the natural cytotoxicity receptor NKp46. Nat Immunol. 2010;11(11):1030-8.

[58] Trabanelli S, et *al.* CD127+ innate lymphoid cells are dysregulated in treatment naive acute myeloid leukemia patients at diagnosis. Haematologica. 2015.

[59] Bernink JH, et *al.* Interleukin-12 and -23 Control Plasticity of CD127(+) Group 1 and Group 3 Innate Lymphoid Cells in the Intestinal Lamina Propria. Immunity. 2015;43(1):146-60.

[60] Munneke JM, et *al.* Activated innate lymphoid cells are associated with a reduced susceptibility to graft-versus-host disease. Blood. 2014;124(5):812-21.

[61] Hanash AM, et *al.* Interleukin-22 protects intestinal stem cells from immune-mediated tissue damage and regulates sensitivity to graft versus host disease. Immunity, 2012;37(2):339-50.

[62] Tian Z, et *al.* Innate lymphoid cells involve in tumorigenesis. Int J Cancer. 2015.

[63] Miyagaki T, et *al.* IL-22, but not IL-17, dominant environment in cutaneous T-cell lymphoma. Clin Cancer Res. 2011;17(24):7529-38.

[64] Kryczek I, et *al.* Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. Blood. 2009;114(6):1141-9.

[65] Jovanovic IP, et *al.* Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells. Int J Cancer. 2014;134(7):1669-82.

[66] Owaidah TM, et *al.* Cytogenetics, molecular and ultrastructural characteristics of biphenotypic acute leukemia identified by the EGIL scoring system. Leukemia. 2006;20(4):620-6.

[67] Vardiman JW, et *al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009; 114(5):937-51.

DISCUSSION

M. Patrice QUENEAU

Le fait de conserver son appendice peut-il être considéré comme un élément de prévention de certaines maladies inflammatoires ?

Concrètement, existe-t-il des études épidémiologiques crédibles permettant d'argumenter dans le sens qu'il soit préférable de garder son appendice, sauf bien entendu en cas d'appendicite et d'indication opératoire ?

Si la conservation de structures lymphoïdes à l'apex du caecum au cours de l'évolution est un argument en faveur d'un rôle potentiellement important de l'appendice, celui-ci reste néanmoins à explorer. Certaines études épidémiologiques montrent en effet que les patients appendicectomisés auraient une plus forte propension à développer des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, mais ces données doivent être consolidées. Par ailleurs, ces études sont fragilisées car la population contrôle est une population avec appendice, alors que les patients appendicectomisés ont pour l'énorme majorité d'entre eux subit cette intervention suite à une appendicite. Or, les facteurs à l'origine des appendicites sont encore peu connus (l'influence de facteurs génétiques par exemple est débattue). Il faudrait plutôt comparer des individus ayant subit une appendicectomie pour des causes annexes (ex : appendicectomie de « convenance » suite à une laparatomie exploratrice), afin d'éliminer tous facteurs confondants. Au total, beaucoup de travail reste à faire pour évaluer l'importance de l'appendice comme facteur protecteur et ou facilitateur de pathologies intestinales.

M. Daniel COUTURIER

Vous nous avez indiqué l'ILC3 intervenant dans le développement de l'inflammation de la muqueuse intestinale et aussi dans le mécanisme de cancérogenèse, ces deux propriétés sont-elles liées ou indépendantes ?

Le lien entre inflammation et cancer est bien établi. C'est d'ailleurs un des éléments des « Hallmarks of cancer » tels que définis par Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg dans leur nouvelle version de leur essai de définition des maladies tumorales (Cell 144, March 4, 2011). Concernant les ILC3 et les pathologies intestinales, il a été montré par le groupe de Fiona Powrie (Kirchberger et *al.* J. Exp. Med. 2013 Vol. 210 No. 5) que la production d'interleukine 22 par les ILC3 pouvaient favoriser le développement des tumeurs colo-rectales dans un modèle murin.

M. Claude-Henri CHOUARD

À propos du rôle des ILC-2 dans le contrôle de la répartition entre graisse brune et graisse blanche. Comment expliquez-vous cette action à propos 1) du syndrome métabolique observé dans les apnées obstructives du sommeil, 2) du diabète qui l'accompagne très souvent, et 3) de l'amélioration de ce trouble de la glycémie entrainé par la chirurgie bariatrique de dérivation intestinale ?

Les ILCs n'ont été identifiées qu'en 2008, et le travail dans ce champ d'investigation n'a vraiment commencé à grande échelle que très récemment. Les réponses précises à ces questions ne sont pas connues. Les données connues à ce jour sur les ILC et le métabolisme des tissues adipeux montrent que les ILC2 par leur secrétion de cytokines de type Th2 (IL-13 en particulier) et de met-enképhaline peuvent promouvoir la formation de graisses brunes.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 575-587, séance du 22 mars 2016

COMMUNICATION

Médecines thermales et douleurs des lombalgies chroniques, gonarthrose ou fibromyalgie

Mots-clés : Sources thermales. Arthrose. Balnéologie. Lombalgie. Fibromyalgie. Eaux minérales naturelles. Thermalisme. Traitement par les boues.

SPA therapy for pain of patients with chronic low back pain, knee osteo-arthritis and fibromyalgia

Key-words: Hot Springs. Osteoarthritis. Low Back Pain. Fibromyalgia. Spatherapy. Balneotherapy. Mud therapy. Natural mineral waters

Christian-François ROQUES *, Patrice QUENEAU **

Les auteurs déclarent être membres du Conseil Scientifique de l'Association Française pour la Recherche Thermale.

RÉSUMÉ

L'examen de trente-trois essais cliniques avec comparateur et tirage au sort suggèrent que les douleurs chroniques de l'arthrose du genou, des lombalgiques chroniques, de la fibromyalgie sont améliorées de manière appréciable par les cures thermales ; l'amélioration est globalement supérieure à celle des groupes témoins. Globalement la cure thermale est bien tolérée. Comparés à des soins homologues non thermo-minéraux, les soins thermaux font preuve d'une plus grande efficacité analgésique. Les études manquent le plus souvent de puissance statistique en particulier en raison d'un nombre de sujets insuffisant ; les durées d'observation des patients ne sont pas toujours suffisantes et les protocoles de traitement divers. Une analyse scientifique plus approfondie (méta-analyse) est pertinente. Mais, la poursuite des investigations cliniques est nécessaire pour affiner ces données.

SUMMARY

The data of 33 randomized controlled trials suggest that chronic pain of patients with chronic low back pain, knee osteo-arthritis, fibromyalgia is significantly improved by balneotherapy and significantly better improved than by control treatments.

* Association Française pour la Recherche Thermale (Paris), Université Toulouse Sabatier, 15 quai Lucien Lombard, 31 000 Toulouse.

** Membre de l'Académie nationale de Médecine.

Tirés à part : Professeur Christian-François Roques, même adresse

Article reçu le 2 juillet 2015, accepté le 18 janvier 2016

For chronic low back pain (10 RCT, 1192 patients) pain was better improved in balneotherapy group and the weighted mean of the differential improvement was 19.66 (95 % CI: 16,6 ; 22.8) and the effect size was 1.1 (95 %CI: 0.82 ; 1.38) favouring balneotherapy.
For knee osteo-arthritis pain (17 RCT, 1428 patients) pain was better improved in balneotherapy group and the weighted mean of the differential improvement was 13.24 (95 % CI: 5.52 ; 20.96) and the effect size was 0.72 (95 %CI: 0.51 ; 0.93) favouring balneotherapy.
For fibromyalgia (6 RCT, 398 patients) pain was better improved in balneotherapy group and the weighted mean of the differential improvement was 19.32 (95 % CI : 10,62 ; 29.2) and the effect size was 0.79 (95 %CI: 0.27 ; 1.31) favouring balneotherapy.
Mineral waters and healing muds appear to have a more powerful analgesic action: 13 RCT (701 patients) compared mineral water bathing to tap water bathing or peloid application to hot-apcks or neutral muds application : the effect size was 0.75 (95 % CI :0.71 ; 0.79) favouring balneotherapy.
Balneotherapy is a safe treatment as only 1 % of the patients receiving balneotherapy had to interrupt the treatment.
However several methodological biases were observed in many trials, mainly a lack of statistical power due to a limited enrolment of patients, an insufficient duration of follow-up, an inhomogeneity of treatments. The clinical benefit has to be confirmed by stronger data of evidence but these data are sufficient to perform a more complete scientific analysis (meta-analysis) ; but further clinical investigations with a better methodological quality remain necessary.

INTRODUCTION

Les affections musculo-squelettiques non cancéreuses sont une cause de douleurs difficiles à soulager, c'est le cas, en particulier des lombalgies chroniques, de la goarthrose, de la fibromyalgie ; elles sont compliquées d'une altération des activités et de handicap ; elles concernent 75 % du demi million de curistes français. Une enquête réalisée auprès de 112 418 curistes [1] a montré que 71 % des personnes interrogées ressentaient une amélioration des douleurs ; 97 % des curistes qui avaient déjà fait une cure identifiaient un bénéfice qui durait au moins six mois, 74 % citant l'effet antalgique ; 95 % des curistes estimaient la cure thermale aussi (49 %) voire plus efficace (46 %) que les médicaments pour soulager leurs douleurs. Ce bénéfice analgésique est-il confirmé par l'analyse de la littérature ? Existe-t-il des preuves en qualité et/ou quantité suffisantes pour apporter des éléments de réponse. C'est ce que à quoi nous allons essayer de répondre en procédant à un examen des données existantes.

MÉTHODOLOGIE

Enquête bibliographique

On a identifié dans la littérature internationale les essais avec tirage au sort et comparateur (essais contrôlés randomisés, ECR), revues et méta-analyses dédiés à l'évaluation clinique de la cure thermale dans les affections articulaires. Les filtres

utilisés sur le système PubMed, ont été « randomized controlled trials, reviews, meta-analysis », depuis le 1er Janvier 1990, « balneotherapy, spa therapy, crenotherapy, balneo-crenotherapy, muds ». Nous avons retenu les articles en langue anglaise publiés dans des journaux avec facteur d'impact (tableau I). On a sélectionné les travaux correspondant à l'évaluation d'une cure thermale. D'autres critères ont joué : suivi d'au moins 3 mois après la fin de la cure ; évaluation de la douleur clairement identifiable, mesurée par une échelle et exprimée en moyenne et écart-type. La pertinence clinique, le nombre des preuves ont fait à retenir 3 cadres nosographiques : les lombalgies chroniques, l'arthrose du genou, la fibromyalgie.

Tableau 1. — Études, patients, traitements

		Lombalgies chroniques	**Arthrose du genou**	**Fibromyalgie**	**Total**
Études et patients	Essais	10	17	6	33
	Patients	1191	1488	398	3077
Journaux-articles	< 2 (4 journaux)	1	3	1	5
Impact Factor	> 2 (8 journaux)	6	12	4	22
	> 4 (3 journaux)	3	2	1	6
Traitements					
Soins Curistes	Bains EMN	3	5	3	11
	Boues thermales	1	5	0	6
	Soins hydro-thermaux multiples	3	5	2	10
	Id° + exercices	3	2	1	6
Témoins	Soins usuels	6	6	5	17
	Eau réseau ou boues inertes	3	10	1	14
	Tt Physique	1	1	0	2
Durée traitement	2 semaines	1	9	5	15
	3 semaines	8	5	1	14
	> 3 semaines	1	3	0	4
Eaux minérales	Sulfurées	2	3	1	6
	Sulfatées	3	4	0	7
	Bicarbonatées	4	8	3	15
	Salées	1	1	2	4
	Autres	0	1	0	1

Analyse des données

On a procédé à une analyse descriptive des divers articles ; l'enquête bibliographique a été menée par une seule personne ; nous n'avons pas effectué d'analyse qualitative des articles ; nous n'avons pas mis en œuvre la démarche statistique des méta-

analyses, on a simplement essayé d'illustrer les données en apportant l'éclairage du calcul des tailles d'effet différentielles pondérées ; ce travail n'est donc pas une méta-analyse. Son but est d'apporter un premier niveau d'éclairage pour déterminer si les données existantes méritent une analyse scientifique plus robuste comme une méta-analyse.

Pour chaque étude on a relevé, le facteur d'impact du journal, la pathologie traitée, le nombre de patients enrôlés, la nature et la durée du traitement dans le bras thermal comme pour le comparateur, l'existence d'un insu de l'évaluateur, le délai d'observation maximum rapporté, la nature des eaux minérales utilisées. L'efficacité globale du traitement a été identifiée, en fonction des éléments rapportés dans l'article, i) en comparant, au suivi le groupe thermal à son comparateur ; ii) comme significative à au moins 05 de significativité ou non, en avant-après, pour les curistes et les patients témoins.

Les données méthodologiques d'évaluation et les résultats globaux sont présentés dans le tableau II. On présente les intensités de la douleur mesurées dans les divers essais ; elles concernent les groupes de curistes et de témoins avant l'intervention et au suivi maximum rapporté ; on a aussi calculé la différence d'intensité de la douleur dans les deux groupes avant l'intervention et au suivi ; ces diverses données sont rapportées sous forme de valeurs médianes (et leurs extrêmes). Les évènements indésirables ont été examinés, on a retenu ceux qui avaient conduit à l'arrêt du traitement en essayant d'identifier ceux qui ont été en lien direct avec le traitement thermal. On présentera également les pièces qui éclairent le rôle que l'on peut attribuer à l'élément minéral.

Tableau 2. — Évaluation et résultats

		Lombalgies chroniques	**Arthrose du genou**	**Fibromyalgie**	**Global**
ÉVALUATION	EVA douleur/100	10	17	6	33
	Niveaux ou scores	0	2	0	2
	Insu évaluateur	6	14	3	23
Délai	3 mois	5	9	4	18
	6 mois	3	6	1	10
	9 mois et +	2	2	1	5
RÉSULTATS CLINIQUES	Cure significative versus comparateur	10	16	6	32
	Cure effet significatif avant/après	10	17	6	33
	Témoins significatifs avant après	6	4	3	13

RÉSULTATS

On a retenu au final 33 essais contrôlés randomisés (ECR) identifiés dans la base de données bibliographique PubMed, publiés en langue anglaise depuis le 1er Janvier 1990, dans des revues à facteur d'impact. On examinera également un ECR portant sur l'application topique d'un gel préparé à partit de produits thermo-minéraux [2].

Lombalgies chroniques

10 ECR de lombalgies chroniques sont susceptibles d'être analysés [3-12]. Ces essais ont enrôlé 1192 patients dont 571 ont été analysés dans le bras cure et 575 dans le bras témoin : médiane 90 patients (60 ; 360). Les traitements ont associé plusieurs soins hydro-thermaux et de l'exercice (tableau I) ; la nature des eaux minérales est variable (tableau I) ; la durée habituelle du traitement a été de trois semaines. Le comparateur est le plus souvent les soins usuels ou un traitement physique, à deux reprises des soins comparables non-hydrothermaux. La douleur y est toujours évaluée par EVA sur 100 mm ; 6 fois il y a insu de l'évaluateur ; la durée médiane de suivi est de 4.5 mois (3 ; 12). Au suivi, dans le groupe thermal l'amélioration a été significativement supérieure à celle du comparateur dans les 10 essais ; dans tous les groupes thermaux un effet significatif de la cure sur la douleur mesurée par l'EVA est observé à l'issue de la cure ; six fois le traitement comparateur a procuré une amélioration significative. L'intensité médiane de la douleur avant la cure est de 57 mm (46 ; 70), après la cure de 37.5 mm (16 ; 50). Chez les témoins, la douleur médiane initiale est de 51.5 mm (42 ; 71) et au suivi de 46.5 mm (30 ; 72). Si l'on considère la différence entre curistes et témoins au suivi, la moyenne pondérée au suivi est de 19.66 (IC 95 % : 16.60 ; 22.80) en faveur des curistes. La taille d'effet différentielle pondérée a été calculées sur 640 patients (7 ECR) ; elle est de 1.10 (IC95 % : 0.82 ; 1.38) en faveur de la cure thermale.

Arthroses du genou

17 essais concernant l'arthrose du genou ont été retenus [13-29]. Ils ont enrôlé 1428 patients médiane 60 patients (44 ; 462) ; 639 curistes et 626 témoins ont été analysés. Ils ont été évalués en insu 14 fois avec un délai médian d'observation de 6 mois (3 ; 9). Les traitements reçus ont été i) le plus souvent, des bains ou des boues administrés de manière isolée, ii) plus rarement, des soins multiples éventuellement avec de l'exercice. Les comparateurs sont les soins usuels, des soins comparables non thermo-minéraux, un traitement physique ; la durée du traitement a été de deux ou trois semaines (tableau I) ; les eaux minérales utilisées sont diverses (tableau I). La douleur a été évaluée par EVA sur 100 mm (tableau II) ; deux fois un seuil a été choisi : i) « Minimum Clinical Important Improvement : MCII » dans un cas [20], ii) amélioration de 20 % dans l'autre cas [25]. Au suivi, dans le groupe thermal l'amélioration a été significativement supérieure à celle du comparateur dans 16 des

17 essais et, une fois, le groupe témoin a été plus efficace [29] ; dans tous les groupes thermaux un effet significatif de la cure sur la douleur mesurée par l'EVA est observé à l'issue de la cure ; quatre fois le traitement comparateur a procuré une amélioration significative. La douleur médiane avant la cure est de 53 mm (39 ; 87) et après la cure de 34 mm (15 ; 83). Chez les témoins, la douleur médiane initiale est de 55 mm (42 ; 88) et au suivi de 53 mm (27 ; 88). Si l'on considère la différence au suivi, entre curistes et témoins, la moyenne pondérée au est de 13.24 (IC 95 % : 5.52 ; 20.96) en faveur des curistes. La taille d'effet différentielle pondérée a été calculée sur 1152 patients rassemblés dans 14 essais ; elle est de 0.72 (IC95 % : 0.51 ; 0.93) en faveur de la cure thermale.

Fibromyalgie

On a pu retenir six essais [30-35] ayant enrôlé au total 398 patients : médiane : 53 (30 ; 134) ; 193 curistes et 187 témoins ont été analysés. La douleur y est toujours évaluée par EVA sur 100 mm ; le compte des points sensibles, aux sites spécifiques de la fibromyalgie, est une autre approche. L'insu de l'évaluateur a été retenu une fois sur deux ; le délai médian d'évaluation est de 3 mois (3 ; 6). 5 fois sur 6 le traitement a duré deux semaines, et 1 fois trois semaines. Il était fait i) de bains une fois sur deux, ii) de soins hydro-minéraux multiples dans les autres cas ; les eaux minérales étaient de nature diverse (tableau3) ; le comparateur était 5 fois sur 6 les soins usuels, une fois des bains en eau de réseau (tableau 2). Au suivi, dans le groupe thermal l'amélioration a toujours été significativement supérieure à celle du comparateur ; dans tous les groupes thermaux un effet significatif de la cure sur la douleur mesurée par l'EVA est observé à l'issue de la cure ; trois fois le traitement comparateur a procuré une amélioration significative. La douleur médiane avant les soins est de 70 mm (59-80) ; après les soins elle est de 48 mm (29 ; 70) chez les curistes. Chez les témoins, la douleur médiane initiale est de 66.5 mm (58 ; 87) et au suivi de 61.5 mm (42 ; 83). Si l'on considère la différence au suivi, entre curistes et témoins la moyenne pondérée est de 19.32 (IC 95 % : 10.62 ; 29.2) en faveur des curistes. La taille d'effet différentielle pondérée a été calculée sur 314 patients ; elle est de 0.79 (IC95 % : 0.27 ; 1.31) en faveur de la cure thermale. Le compte des points sensibles aux 18 sites spécifiques de la fibromyalgie montre également une amélioration : la médiane passe de 15 (13 ; 17) à 12.5 (9 ; 17) pour les groupe thermaux ; elle passe de 15 (14 ; 17) à 14.5 (13 ; 18) pour les groupes témoins ; l'amélioration du compte des points sensibles est patente cinq fois sur six pour les groupe thermaux contre une fois sur six pour les groupes témoins.

Evènements indésirables

On a identifié les articles mentionnant explicitement les évènements indésirables (EI), dénombré les EI entraînant l'arrêt de la cure, identifié ceux qui étaient en relation avec le traitement thermal. Dans la lombalgie chronique, les EI sont identifiés dans 8 essais, concernent 389 patients pris en charge dans le bras thermal ;

ils conduisent à l'arrêt de la cure dans 11 cas (2.8 %) ; dans 8 cas (2 %) le traitement thermal peut être incriminé (allergie au soufre : 1, infection fébrile : 1, poussée douloureuse articulaire : 6). Dans les autres essais il n'est pas fait mention d'EI, tous les patients auraient achevé leur cure. Dans la gonarthrose, quatre essais ne renseignent pas sur la survenue de EI, mais les curistes ont achevé leur traitement. Les autres essais sont explicites ; 564 curistes sont concernés : trois EI (0.5 %) ont conduit à l'arrêt de la cure, dont deux (0.35 %) liés au traitement (érésipèle, poussée douloureuse articulaire). Deux études de fibromyalgie évoquent le problème des EI [31 ; 32] ; aucun n'a été observé parmi ces 80 curistes ; les patients des autres essais ont achevé la cure. Globalement, pour 1033 patients ayant effectué une cure, on note 14 arrêts du traitement thermal (1.3 %) dont 11 liés au traitement thermal lui même (1 %) ; le motif le plus fréquent est la recrudescence douloureuse (0.7 %).

Rôle de l'élément minéral

Certaines études comparent des soins thermaux à des soins analogues réalisés avec de l'eau de réseau ou avec des boues inertes (boues lavées ou isolées dans une enveloppe imperméable, hot-packs). Le comparateur apporte des actions physiques voisines mais ne met pas en jeu d'élément minéral appréciable, voire organique. Ces études sont centrées sur la douleur. On a pu identifier 14 essais cliniques évaluant l'eau et/ou les boues ; ils concernent i) la gonarthrose (4 essais portant sur l'eau et 6 sur les boues), ii) la lombalgie (3 essais portant sur l'eau), iii) la fibromyalgie (1 essai portant sur l'eau). Les boues sont sulfurées (2 fois), salées (1 fois), bicarbonatées (3 fois) ; les eaux minérales sont i) sulfatées 2 fois, ii) sulfurées 2 fois, iii) bicarbonatées sodiques 2 fois, bicarbonatée calcique 2 fois.

Dans un seul essai, le traitement non thermal de référence s'est avéré supérieur au traitement thermal [29]. Dans tous les autres, le traitement thermal s'est avéré significativement supérieur au traitement non thermal. Une taille d'effet différentielle pondérée a pu être calculée à partir de six essais de gonarthrose regroupant 292 patients traités par des boues thermales [15 ; 19 ; 21 ; 25 ; 26 ; 28] ; elle est de 0.88 en faveur du traitement par péloïdes (IC95 % : 0.84 ; 0.92). Dans la gonarthrose toujours, pour la comparaison balnéation en eau minérale contre eau de réseau, sur 225 patients (4 ECR) [13 ; 24 ; 27 ; 29], la taille d'effet différentielle pondérée de 0.62 (IC95 % : 0.61 ; 0.63) en faveur du traitement minéral. Dans la lombalgie chronique (184 patients, 3 ECR) [3 ; 10 ; 12] la comparaison bains en eau minérale et bains en eau de réseau, la taille d'effet différentielle de 0.73 (IC95 % : 0.70 ; 0.76) en faveur des bains d'eaux minérales. On a également observé une plus grande précocité d'action chez le lombalgique [12], une durée d'action plus importante i) chez le lombalgique [3 ; 10], ii) chez le gonarthrosique [13 ; 28]. Enfin, en dehors des essais analysés plus haut, un gel préparé à partir de boues thermales améliore les douleurs de la gonarthrose ; le gel de comparaison préparé sans adjonction de boue ne produit aucune amélioration [2].

DISCUSSION

Globalement ces études suggèrent un intérêt clinique des cures thermales. Toutes ces études rapportent des résultats significatifs des traitements thermaux ; mais d'éventuelles études négatives pourraient avoir été retenues par les investigateurs ou refusées par les comités de lecture. La fluctuation de la symptomatologie, susceptible d'être rencontrée dans les lombalgies ou chez le gonarthrosique ne paraît pas, dans ces séries, un élément majeur ; en effet, la différence entre groupe témoin et groupes thermaux, faible avant le traitement mais forte au suivi, ne plaide pas en faveur d'un tel phénomène. Par ailleurs, les groupes témoins s'améliorent en général assez peu ; il semble bien que les comparateurs (soins usuels, une fois sur deux) ne génèrent pas l'effet placebo du médicament inactif de certains essais thérapeutiques médicamenteux ; on peut aussi penser que l'effet placebo des interventions complexes est particulièrement intéressant. Enfin l'insu de l'évaluateur est loin d'être constant ; la mesure de l'intensité de la douleur par EVA, ou la mesure de la qualité de vie sont des auto-évaluations, ce qui rend cet élément devient moins capital.

Chez les patients porteurs de lombalgie chronique l'efficacité clinique repose sur un recul et un nombre de patients appréciables même s'il n'existe pas de grand essai concluant. Dans la gonarthrose, la durée d'évaluation est plus longue et il existe un grand essai concluant avec maintien de l'amélioration au 9ème mois [20]. Dans la fibromyalgie, les douleurs et les points gâchettes des patients sont améliorés avec un recul médian limité à trois mois. Pour la fibromyalgie l'effet thérapeutique standard au suivi est mesuré à 1.27 par Langhorst [35] et à 0.84 par Naumann [37], valeurs assez voisines des nôtres. Dans les trois situations les tailles d'effet sont appréciables. Par ailleurs la cure thermale apparaît comme une thérapeutique bien tolérée, les chiffres de prévalence que nous avons retenus à partir des seuls essais qui les explicitent représentent des valeurs plafond ; la réalité se situe en dessous. Pour l'essentiel il s'agit de poussées douloureuses simples.

Ces données recoupent bien celles présentées dans les diverses « reviews » ou méta-analyses qui concluent globalement à l'intérêt de la cure thermale dans la lombalgie chronique [38-39], la gonarthrose [41 ; 42 ; 44], la fibromyalgie[45]. En tout cas elles sont suffisantes pour envisager une analyse plus poussée, de type méta-analyse. Il faut aussi mettre en exergue la faiblesse méthodologique de nombre d'essais [40 ; 43], en particulier le manque de puissance statistique ; l'insuffisance des effectifs recrutés est fréquente. La détermination d'un critère de jugement principal (CJP) pertinent et l'enrôlement d'une population de patients sur la base d'un nombre préalablement calculé sont les premières exigences. Le choix de l'intensité de la douleur est pertinent mais il doit pouvoir mettre en évidence un changement perçu comme caractéristique par le patient. D'où l'intérêt des scores et niveaux d'amélioration (plus petite amélioration cliniquement importante — minimum clinical important improvement, MCII —, « patient acceptable symptom state » : PASS) [20] seuils douloureux critiques lorsqu'ils existent. Ainsi, dans la fibromyalgie, la douleur dès

qu'elle dépasse le seuil de 30 sur 100 à l'EVA a un impact sur les activités [46]. La durée du suivi des patients doit être adaptée à la nature des affections ; une période d'observation d'au moins six mois est nécessaire. Il faut donc poursuivre l'évaluation du SMR par les cures thermales en réalisant des essais cliniques bien conduits, qui répondent aux critères méthodologiques actuels tels qu'ils sont établis par les méthodologistes et recommandés par les instituts de recherche, les agences de Santé ou l'Académie nationale de Médecine.

La variabilité des programmes thérapeutiques est un autre problème majeur. En effet, dans certains cas il s'agit de balnéation en eau minérale ou d'applications de boues utilisées de manière isolées, dans d'autres cas de soins hydro-thermaux multiples, plus rarement d'association de soins hydro-thermaux multiples à des pratiques de massages et exercice collectif en piscine d'eau minérale ; ce dernier modèle optimise le bénéfice clinique et doit être privilégié.

La nature des eaux fait apparaitre à part quasi égales des eaux bicarbonatées et des eaux contenant du soufre ; ceci correspond à la géologie de nombreux pays européens, où les ressources en eaux carbonatées sont prépondérantes.

Quinze essais permettent d'aborder le rôle de l'élément minéral ; ils sont tous en faveur de l'efficience du traitement thermal qui, en outre, n'est qu'une seule fois inférieur en efficacité à la thérapeutique du groupe témoin (balnéation en eau de réseau). Les eaux et boues utilisées sont sulfurées, sulfatées, salées, bicarbonatées. Les différences de taille d'effet thérapeutique entre éléments minéraux et témoins semblent plaider en faveur du traitement thermo-minéral. Ces travaux, en dépit du recours fréquent au double-aveugle, ont des limites méthodologiques : plusieurs proviennent d'une même équipe et leur puissance statistique est faible. On devait néanmoins exposer ces données qui, si elles ne tranchent pas définitivement le débat, permettent au moins de le poser.

CONCLUSION

Les données examinées suggèrent un effet analgésique durable de la cure thermale dans l'arthrose du genou, les lombalgies chroniques, la fibromyalgie. La cure thermale est une thérapeutique bien tolérée. L'élément minéral parait conférer au traitement une efficacité plus grande que celles de traitements homologues non thermo-minéraux. Les études manquent parfois de pertinence clinique et/ou de puissance statistique. L'intervention thermale doit être optimisée, associant soins hydro-thermaux multiples, pratiques rééducatives (massages et exercices aquatiques), interventions éducatives. Les investigations scientifiques doivent être poursuivies, d'abord en envisageant une analyse scientifique plus robuste des données existantes (méta-analyse conduite dans les meilleures règles de l'art). Il est aussi nécessaire de réaliser des « essais cliniques bien menés », conformément aux recommandations des instituts de recherche, agences de santé et de l'Académie, pour conforter la démonstration du service médical rendu sans oublier la nécessaire évaluation du service médico-économique rendu.

RÉFÉRENCES

[1] Tabone W, Dunand C, Auzanneau N, Lamerain E, Roques CF. Les curistes s'expriment sur la cure thermale : données d'exploitation d'une enquête par questionnaire effectuée à partir de la réponse de 112 419 curistes. Presse Therm Climat. 2009;146:75-83.

[2] Mahboob N, Sousan K, Shirzad A, Amir G, Mohammad V, Reza M et *al.* The efficacy of a topical gel prepared using Lake Urmia mud in patients with knee osteoarthritis. J Altern Complement Med. 2009;15:1239-42.

[3] Balogh Z, Ordögh J, Gasz A, Német L, Bender T. Effectiveness of balneotherapy in chronic low back pain — a randomized single-blind controlled follow-up study. Forsch. Komplementarmed. Klass. Naturheilkd. 2005;12:196-201.

[4] Constant F, Collin JF, Guillemin F, Boulangé M. Effectiveness of spa therapy in chronic low back pain: a randomizedclinical trial. J Rheumatol. 1995;22:1315-20.

[5] Constant F, Guillemin F, Collin JF, Boulangé M. Use of spa therapy to improve the quality of life of chronic low back pain patients. Med Care. 1998;36:1309-14.

[6] Gremeaux V, Benaïm C, Poiraudeau S, Hérisson C, Dupeyron A, Coudeyre E. Evaluation of the benefits of low back pain patients' education workshops during spa therapy. Joint Bone Spine. 2013;80:82-7.

[7] Guillemin F, Constant F, Collin JF, Boulangé M. Short and long-term effect of spa therapy in chroniclow back pain. Br J Rheumatol. 1994;33:148-51.

[8] Kesiktas N, Karakas S, Gun K, Gun N, Murat S, Uludag M. Balneotherapy for chronic low back pain: a randomized, controlled study. Rheumatol Int. 2012;32:3193-9.

[9] Konrad K, Tatrai T, Hunka A, Verekei A, Korondi I. Controlled trial of balneotherapy in treatment of low back pain. Ann Rheum Dis. 1992;51:820-2.

[10] Kulisch A, Bender T, Németh A, Szerkeres L. Effect of thermal water and adjunctive electrotherapy on chronic low back pain: a double blind, randomized, follow up. J Rehabil Med. 2009; 41:73-9.

[11] Nguyen M, Revel M, Dougados M. Prolonged effects of 3 week therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip osteo-arthritis: follow up after 6 months, a randomized controlled trial. Br J Rheum. 1997;36:77-81.

[12] Tefner IK, Németh A, Lászlófi A, Kis T, Gyetvai G, Bender T. The effect of spa therapy in chronic low back pain: a randomized controlled, single-blind, follow-up study. Rheumatol Int. 2012;32:3163-69.

[13] Balint G, Buchanan W, Adam A. The effect of the thermal mineral water of Nagybaracska on patients with knee joint osteo-arthritis — a double blind study. Clin Rheumatol. 2007; 26:890-4.

[14] Cantarini L, Leo G, Giannittti C. Therapeutic effect of spa therapy and short wave therapy in knee osteoarthritis : a randomised, single blind, controlled trial. Rheumatol Int. 2007; 27:523-9.

[15] Evcik D, Kavuncu V, Yeter A, Yigit I. The efficacy of balneotherapy and mud-pack therapy in patients with knee osteoarthritis. Joint Bone Spine. 2007;74:60-5.

[16] Fioravanti A, Giannitti C, Bellisai B, Iacoponi F, Galeazzi M. Efficacy of balneotherapy on pain, function and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee. Int J Biometeorol. 2012;56:583-90.

[17] Fioravanti A, Iacoponi F, Bellisai B, Cantarini L, Galeazzi M. Short and long-term effects of spa therapy in knee osteoarthritis. Am J Phys Med Rehabil. 2010;89:125-32.

[18] Fioravanti A, Bacaro G, Giannitti C, Tenti S, Cheleschi S, Gui Delli GM, et *al.* One-year follow-up of mud-bath therapy in patients with bilateral knee osteoarthritis: a randomized, single-blind controlled trial. Int J Biometeorol. 2014 Dec 17-DOI 10.1007/s00484-014-0943-0.

[19] Flusser D, Abu-Shakra M, Friger M, Codish S, Sukenik S. Therapy with mud compresses for knee osteoarthritis: comparison of natural mud preparations with mineral-depleted mud. J Clin Rheumatol. 2002;8:197-203.

[20] Forestier R, Desfour H, Tessier JM, Françon A, Foote AM, Genty C, et *al.* Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial. Ann Rheum Dis. 2010; 69:660-665.

[21] Güngen G, Ardic F, Fındıkoğlu G, Rota S. The effect of mud pack therapy on serum YKL-40 and hsCRP levels in patients with knee osteoarthritis. Rheumatol Int. 2012 ; 32 :1235-44.

[22] Karagülle M, Karagülle MZ, Karagülle O, Dönmez A, Turan M. A 10-day course of SPA therapy is beneficial for people with severe knee osteoarthritis. A 24-week randomised, controlled pilot study. Clin. Rheumatol. 2007;26:2063-71.

[23] Kovács I, Bender T. The therapeutic effects of Cserkeszölö thermal water in osteoarthritis of the knee: a double blind, controlled, follow-up study. Rheumatol Int. 2002;21:218-21.

[24] Kulisch Á, Benkö Á, Bergmann A, Gyarmati N, Horváth H, Kránicz Á, et *al.* Evaluation of the effect of Lake Hévíz thermal mineral water in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, single-blind, follow-up study. Eur J Phys Rehabil Med. 2014;50 :373-81.

[25] Odabasi E, Turan M, Erdem H, Tekbas F. Does mud therapy have any chemical effect? A randomized controlled trial. J. Altern. Complement. Med. 2008;14:559-65.

[26] Sarsan A, Akkaya N, Özgen M, Yildiz N, Atalay NS, Ardic F. Comparing the efficacy of mature mud pack and hot pack treatments for knee osteoarthritis. J Back Musculoskelet Rehabil. 2012; 25:193-9.

[27] Sherman G, Zeller L, Avriel A, Friger M, Harari M, Sukenik S. Intermittent balneotherapy at the Dead Sea for patients with knee osteo-arthritis. Israel Med Assoc J. 2009;12:88-93.

[28] Tefner IK, Gaál R, Koroknai A, Ráthonyi A, Gáti T, Monduk P, et *al.* The effect of Neydharting mud-pack therapy on knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind follow-up pilot study. Rheumatol Int. 2013;33:2569-76.

[29] Yurtkuran M, Yurtkuran M, Alp A, Nasircilar A, Bingöl U, Altan L, Sarpdere G. Balneotherapy and tap water therapy in the treatment of knee osteoarthritis. Rheumatol Int. 2006; 27:19-27.

[30] Buskila D, Abu-Shakra M, Neumann L, Odes L, Shneider E, Flusser D, Sukenik S. Balneotherapy for fibromyalgia at the Dead Sea. Rheumatol Int. 2001;20:105-8.

[31] Dönmez A, Karagülle MZ, Tercan N. SPA Therapy in fibromyalgia: a randomised controlled clinic study. Rheumatol. Int. 2005;26:168-72.

[32] Fioravanti A, Perpignano G, Tirri G. Effects of mud-bath treatment on fibromyalgia patients : a randomized clinical trial. Rheumatol. Int. 2007;27:1157-61.

[33] Kesiktas N, Karagülle Z, Erdogan N, Yaz1c1oglu K, Y1lmaz H, Paker N. The efficacy of balneotherapy and physical modalities on the pulmonary system of patients with fibromyalgia. J Back Musculoskelet Rehabil. 2011;24:57-65.

[34] Ozkurt S, Dönmez A, Zeki Karagülle M, Uzunoğlu E, Turan M, Erdoğan N. Balneotherapy in fibromyalgia: a single blind randomized controlled clinical study. Rheumatol Int. 2012 ; 32:1949-54.

[35] Zijlstra TR, van de Laar MA, BernelotMoens HJ. Spa treatment for primary fibromyalgia syndrome: a combination of thalassotherapy, exercise and patient education improves symptoms and quality of life. Rheumatology. 2005;44:539-46.

[36] Langhorst J, Musai F, Klose P, Haüser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome — a meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology. 2009;48:1155-9.

[37] Naumann J, Sadaghiani C. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Res Ther. 2014;16(4):R 141.

[38] Pittler MH, Karagülle MZ, Karagülle M, Ernst E. Spa therapy and balneotherapy for treating low back pain : meta-analysis of randomized trials. Rheumatology. 2008;45:880-4.

[39] Karagülle M, Karagülle MZ. Effectiveness of balneotherapy and spa therapy for the treatment of chronic low back pain: a review on latest evidence. Clin Rheumatol. 2015;34:207-14.

[40] Verhagen A, Bierma-Zeinstra S, Lambeck J. Balneotherapy for osteoarthritis. A Cochrane review. J Rheumatol. 2008;35:1118-23.

[41] Forestier R, Françon A. Crenobalneotherapy for limb osteoarthritis: systematic literature review and methodological analysis. Joint Bone Spine. 2008;75:138-48.

[42] Harzy T, Ghani N, Akasbi N, Bono W, Nejjari C. Short- and long-term therapeutic effects of thermal mineral waters in knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. Clin Rheumatol. 2009;28:501-7.

[43] Verhagen AP, Cardoso JR, Bierma-Zeinstra SM. Aquatic exercise and balneotherapy in musculoskeletal conditions. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26:335-43.

[44] Corbett MS, Rice SJ, Madurasinghe V, Slack R, Fayter DA, Harden M, Sutton AJ, Macpherson H, Woolacott NF. Acupuncture and other physical treatments for the relief of pain due to osteoarthritis of the knee: network meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21:1290-98.

[45] McVeigh JG, McGaughey H, Hall M, Kane P. The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. Rheumatol. Int. 2008;29:119-30.

[46] Straube S, Moore RA, Paine J, Derry S, Phillips CJ, Hallier E, et *al.* Interference with work in fibromyalgia — effect to treatment with pregabaline and relation to pain response. BMC Musculoskeletal Disorders. 2011;12:125-33.

DISCUSSION

Question de M André KAHAN

La présentation porte sur les études évaluant l'effet de la (des) médecine(s) thermale(s) sur 3 pathologies : arthrose des genoux, lombalgies chroniques, fibromyalgie.

Dans les études contrôlées, randomisées, les résultats ne devraient pas être montrés par la « différence avant-après la cure thermale », mais par la différence entre le groupe « médecine thermale » et le groupe contrôle.

Dans l'arthrose, l'étude de Doherty M, Dieppe P, Osteoarthritis Cartilage 2009 ; 17 : 1255-62, portant sur 198 études (193 avec groupe placebo, 16364 patients et 14 avec groupes non traités, 1167 patients) a montré une amélioration moyenne de la douleur entre le début et la fin de l'étude de 51 % dans le groupe placebo et de 3 % dans les groupes non traités.

Dans l'arthrose, si le résultat global est présenté (avant / après), il faut simultanément présenter l'effet dans le groupe comparateur. L'étude de Zou K, Ann Rheum Dis 2016 ; 16 février, on line, a évalué l'effet « contextuel » sur 215 études contrôlées, randomisées,

chez 41392 patients : l'effet « contextuel » représente en moyenne 75 % de l'amélioration de la douleur (extrêmes 47 % à 91 %).

Les 33 essais que j'ai analysés et présentés, montrent, dans tous les cas, une amélioration significative de la douleur après la cure thermale mais également — dans 32 études sur 33 — une supériorité statistiquement significative de la cure thermale sur le comparateur. J'ai également mentionné les études dans lesquelles il y avait, dans le groupe témoin, une amélioration significative de la douleur à l'issue de la prise en charge (13 études sur 33 au total).

L'effet placebo fait partie de l'effet thérapeutique ; il fait intervenir une médiation dopaminergique et opioïde ; il s'additionne à l'effet spécifique du traitement et à l'effet Hawthorne qui résulte de la considération portée au malade par les acteurs du traitement ; l'ensemble constitue l'effet thérapeutique d'une intervention. Ceci est particulièrement patent dans les interventions complexes, non pharmacologiques, dont la cure thermale est un exemple significatif. Les méthodologies d'évaluation cliniques actuelles permettent de mieux approcher, avec des paradigmes appropriés, la part de ces divers composants.

M. Daniel BONTOUX

La difficulté des études auxquelles vous vous référez est celle du comparatif. Il doit être « difficile », pour comparer les effets d'une balnéation en eau thermale et d'une balnéation en eau de réseau, de concevoir un protocole qui ne permet pas au patient ni au personnel de la station d'identifier l'une ou l'autre. Comment jugez-vous de ce point de vue la qualité des essais ?

La comparaison eu minérale naturelle versus eau de réseau peut se faire en double aveugle ; plusieurs études effectuées en Hongrie, en particulier, maitrisent plutôt bien ce type de paradigme d'investigation. La comparaison péloïdes versus boues neutres ou paquets chauds, peut également se faire en double aveugle. Le nombre de ces études est limité, le nombre de patients enrôlés est aussi limité, ces études manquent donc de puissance. Elles montrent globalement une supériorité des produits thermo-minéraux sur les produits comparables non thermo-minéraux ; ce sont des éléments qu'il faut bien accepter d'examiner ; mais il faut, bien sûr, poursuivre ce type d'étude en leur donnant la puissance scientifique nécessaire.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 589-596, séance du 22 mars 2016

INFORMATION

Le cancer chez les déficients intellectuels : épidémiologie et prise en charge

MOTS-CLÉS : DÉFICIENCE INTELLECTUELLE. TUMEURS

KEY-WORDS: INTELLECTUAL DISABILITY. NEOPLASMS

Jacques ROUËSSÉ [*], au nom de la commission III [1] (Cancérologie)

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

RÉSUMÉ

L'espérance de vie des personnes atteintes de déficience intellectuelle [PDI] s'est considérablement accrue avec comme corollaire une augmentation de leur risque de développer un cancer. Ces cancers ont des spécificités quant à leur épidémiologie, leur diagnostic et leur thérapeutique.

Globalement la fréquence de ces cancers est la même que celle de la population générale. Cependant la fréquence élevée de certains cancers est en rapport avec l'étiologie du déficit intellectuel, on observe aussi que l'influence de l'âge peut être différente de celle observée dans la population générale. Leur prise en charge pose des problèmes particuliers. Le déficit intellectuel crée des difficultés particulières de prise en charge et, au total, peut la rendre insuffisante.

SUMMARY

In France, people with intellectual disability (ID) account approximately for 2.5 % of the total population. Life expectancy of ID increased over the last years, and this raised the risk of cancers developing in this group of patients. Overall, the prevalence of cancers for those patients is much like that of the general population, but they have specificities regarding their epidemiology, diagnostic and treatment. The type of cancers occurring dif-

* Membre de l'Académie nationale de médecine

[1] La commission III de l'Académie nationale de médecine a auditionné plusieurs personnalités les 14 octobre et 2 décembre 2014 : le Dr Daniel Satgé anatomo-pathologiste, actuellement praticien hospitalier à l'hôpital de Rodez, co-fondateur de l'association ONCODEFI qui se consacre à l'amélioration les conditions de prévention, de dépistage et de traitement des cancers chez les personnes déficientes intellectuelles (PDI), puis Messieurs Pascal Jacob fondateur de l'association HANDIDACTIQUE et Alain Cordier ancien Directeur Général de l'AP-HP, membre du collège de la Haute autorité de santé, vice-président du Comité consultatif national d'éthique.

fers depending on the age and the etiology of the ID of the patient. ID may raise special difficulties for the management and the treatment of the cancer that may be, ultimately, non optimal.

DÉFINITION

On considère qu'il y a déficience intellectuelle lorsque le QI est inférieur à 70 et qu'il s'y associe des limitations adaptatives, ces troubles étant apparus entre la naissance et l'âge de 18 ans [1] [2]. Sont donc exclus de cette population les troubles cognitifs survenant au troisième âge ainsi que les troubles purement psychiatriques. Un même sujet peut cependant présenter, à des degrés divers à la fois un trouble psychiatrique et une déficience intellectuelle. En France, les PDI représentent 2,5 % de la population, soit environ 1 500 000 enfants et adultes.

ÉTIOLOGIES

Les causes des déficiences intellectuelles (DI) sont génétiques dans 20 à 30 % des cas qui correspondent alors à environ 2 000 maladies génétiques. Il peut s'agir d'anomalies chromosomiques : trisomie 21, del 22q11 etc. ou d'anomalies géniques : telles la sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome de Prader-Willi...

Les autres causes de DI peuvent être péri-natales, vasculaires, toxiques *in utero* ou post natales, infectieuses (encéphalites, méningites), ou traumatiques. Ces causes sont souvent intriquées particulièrement en cas de déficiences légères. S'y ajoute fréquemment le manque de soins et de stimulation. Enfin, il est fréquent que la cause ne soit pas établie.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les cancers des PDI sont mal connus, peu repérés, leur nature est souvent différente de ceux de la population générale. Du fait du contexte psychique, ils sont généralement difficiles à traiter. La fréquence des cancers varie *en fonction des tranches d'âge* et de *l'origine du déficit intellectuel.*

Fréquence

On a longtemps considéré que ces cancers étaient très rares. Mais l'espérance de vie de ces personnes était réduite : elles n'atteignaient pas l'âge du cancer et les cancers qui étaient intervenus étaient souvent méconnus.

[2] On trouvera une excellente revue générale avec une abondante bibliographie de l'ensemble des problèmes soulevés par cette thématique dans l'ouvrage édité par Daniel Satgé et Joav Merrick en 2011 [1].

Actuellement la durée de vie de ces sujets rejoint celle de la population générale. On évalue que leur risque de cancer est similaire du moins globalement.

Tous âges confondus, l'incidence standardisée (SIR = standardized incidence ratio [3]) est à 0.9 (IC : 0.8-1) dans une étude en Finlande [2] ; et en Australie [3] à 1,14 (IC : 0.93-1.38) pour les hommes et à 1,01 (IC : 0.82-1.23) pour les femmes. La mortalité par cancer a récemment été estimée à 0.94 (SMR = ratio de mortalité standardisé [4]) dans une étude au Royaume-Uni [4].

De façon globale, les cancers les plus fréquents chez les PDI sont les cancers digestifs, ceux de la thyroïde, du testicule, du système nerveux central, les lymphomes, les leucémies et peut-être les sarcomes. L'augmentation du risque des cancers (colon, sein etc.) est souvent imputable au surpoids et à la sédentarité. La fréquence du reflux gastro-oesophagien, lié aux troubles moteurs et aux médications neurotropes, explique celle du cancer du bas œsophage. Le contexte institutionnel explique le taux élevé de cancer du foie lié aux hépatites virales et celui des cancers gastriques lié au portage d'*hélicobacter pylori*. On explique difficilement la fréquence des lithiases vésiculaires qui favorisent le cancer vésiculaire.

En cas de déficiences sévère et profonde (QI<35) on note une augmentation des cancers du testicule, de la vésicule biliaire, de la thyroïde, du système nerveux central, et de l'œsophage. En revanche il est rapporté un moindre risque de cancers ORL et des bronches du poumon sans doute une moindre consommation de tabac et d'alcool.

Les cancers de la prostate s'avèrent peu fréquents [2] avec une incidence estimée à 0.2 (SIR = 0.2, 95 % CI = 0.0-0.5), de même que ceux du tractus urinaire (SIR = 0.3, 95 % CI = 0.1-0.7) et du poumon (SIR = 0.6, 95 % CI = 0.4-1.0) (2).

Chez les enfants et adolescents de 0-19 ans le risque de cancer est entre 3 et 5 fois plus élevé que celui de la population générale du même âge. En revanche, à partir de 60 ans, il est inférieur de 20 %.

En dehors des chiffres qui viennent d'être cités, on dispose de peu de données d'incidence pour les étiologies non génétiques, qu'elles soient périnatales, vasculaires, infectieuses ou toxiques. On a cependant la notion d'une augmentation du risque de cancer dans le syndrome d'alcoolisme fœtal.

En cas *d'infirmité motrice cérébrale*, la mortalité est augmentée pour les cancers de l'œsophage (SMR 5.40, IC 3.09-8.77), de la vessie (4.57, 2.09-8.68), du foie (2.21, 1.06-4.06), du colon (2.16, 1.35-3.27), et du sein (1.83, 1.24-2.62) [5].

ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

Certaines affections génétiques avec déficience intellectuelle sont liées à des risques de cancer nettement différents de ceux de la population générale.

[3] Ratio d'incidence standardisé, dans la population générale, il est coté 1.
[4] Ratio de mortalité standardisé, dans la population générale, il est coté 1.

En cas de trisomie 21, globalement les cancers sont aussi fréquents que dans la population générale [6, 7], mais leur nature en est différente et leur incidence varie en fonction de l'âge.

Certains cancers sont nettement plus fréquents. On estime que la fréquence des leucémies myéloblastiques et lymphoblastiques de l'enfance est multipliée par 20 [8]. Les cancers du testicule sont nettement plus fréquents chez les jeunes hommes trisomiques 21, et les dysgerminomes ovariens probablement un peu plus fréquents chez les adolescentes et jeunes femmes trisomiques 21 que dans la population générale. Les tumeurs cérébrales sont un peu plus fréquentes que dans la population générale avec une diminution des tumeurs neurales (médulloblastomes) alors que les tumeurs gliales (gliomes, glioblastomes) sont aussi fréquentes et les tumeurs germinales relativement plus nombreuses.

En revanche certains cancers sont nettement plus rares que dans la population générale. Il en est ainsi du cancer du sein comme le montre une étude d'incidence menée au Danemark [6] et une étude de mortalité conduite en France [9].

La moindre fréquence de certains cancers, particulièrement les tumeurs de l'enfance, neuroblastomes, néphroblastomes, pourrait être due à la présence de gènes suppresseurs de tumeurs sur le chromosome 21. Pour d'autres cancers (en particulier les cancers de la sphère ORL et les cancers bronchiques) la réduction de fréquence est vraisemblablement liée à des habitudes de vie plus saines.

La neurofibromatose de type 1 (maladie de Recklinghausen) s'accompagne parfois d'un déficit intellectuel. Elle implique un risque plus grand de tumeurs (souvent malignes) du système nerveux central et du système nerveux périphérique [10], de leucémie myélomonocytaire juvénile (350 fois supérieur à celui de la population générale), de GIST [5], de carcinoïde du duodénum, de phéochromocytome (rarement malin), de rhabdomyosarcome (20 fois supérieur à celui de la population générale) et de cancer du sein (4 fois supérieur à celui de la population générale).

L'explication de ces fréquences élevées est sans doute liée à l'implication de la voie RAS-MAPK qui intervient à la fois dans cette affection et dans la cancérogénèse.

À la sclérose tubéreuse de Bourneville est liée l'augmentation des tumeurs cérébrales et des tumeurs rénales (souvent bénignes) [11]. Deux loci majeurs ont été identifiés, l'un en 9q34 (TSC1), l'autre en 16p13 (TSC2) : il s'agit de gènes suppresseurs de tumeurs.

LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge des cancers chez les personnes déficientes intellectuelles ne peut être calquée sur celle de la population générale. Trop souvent mal connus des professionnels y compris des médecins, ces cancers sont souvent difficiles à traiter

[5] Tumeur stromale gastro-intestinale.

pour des raisons psychologiques et de communication et parfois pour des raisons biologiques : plus ou moins grande sensibilité à la chimiothérapie, à la radiothérapie ou du fait de particularités des contraintes anesthésiques.

La présentation clinique de ces patients est modifiée par la communication mal aisée, et l'évaluation des symptômes délicate. Il faut savoir gagner la confiance, écouter, expliquer aux patients qui peuvent souvent comprendre si on prend le temps d'une explication adaptée [12]. Ceci aidera fortement au parcours diagnostique et à la compliance thérapeutique. Il faut savoir faire des aménagements thérapeutiques spécifiques: adapter l'anesthésie, moduler ou parfois renoncer à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie... [13].

LES ACTIONS À ENTREPRENDRE SONT MULTIPLES

La prévention est à développer en fonction d'une bonne connaissance des facteurs de risque. Les actions visant à limiter le surpoids et l'obésité, la réduction de la sédentarité sont des enjeux le plus souvent accessibles.

Les PDI ne relèvent pas de dispositions spécifiques quant au calendrier vaccinal.

Le diagnostic est fait avec retard [16]. Une étude en France a montré un stade significativement plus avancé lors du diagnostic de cancer du sein [20] chez les PDI comparativement à la population générale. Des cas cliniques publiés rapportent des retards au diagnostic pour les cancers du testicule, du col utérin, du poumon et les tumeurs cérébrales.

Excepté chez les femmes atteintes de trisomie 21, le dépistage du cancer du sein doit être identique à celui des femmes DI non handicapées [2] [6]. Aux USA, Canada, Royaume-Uni, Corée, le dépistage du cancer du sein est 1,5 à 2 fois moins suivi que pour la population générale. En France dans la région PACA, il l'est 2 à 5 fois moins [14]. L'exemple norvégien d'une campagne de promotion du dépistage du cancer mammaire s'adressant directement aux femmes DI par un petit film explicatif doit être pris en considération.

Même si l'incidence du cancer du col est en général moindre chez les femmes DI, son dépistage est souhaitable en particulier chez les femmes à risque. Il s'avère qu'il est moins suivi que dans la population générale (de 8 à 28 %) malgré sa promotion, par exemple, au Royaume Uni [15]. Aussi les cancers du col sont parfois découverts à un stade très avancé chez les femmes avec déficience intellectuelle [16].

En ce qui concerne le cancer du testicule plus fréquent chez les hommes DI dont le handicap est lié à une atteinte génétique en particulier dans la trisomie 21 [17, 18], il faut recommander un examen systématique des testicules lors d'une consultation

[6] Le surpoids la sédentarité, la nulliparité qui augmentent le risque de ce cancer contrebalancent la fréquence de la ménopause précoce et de la moindre consommation de traitement substitutifs de la ménopause qui sont des facteurs de protection classiques.

médicale et une intervention chirurgicale en cas de cryptorchidie (situation relativement fréquente chez ces sujets).

Le dépistage du cancer colo-rectal devrait être réalisé comme dans la population générale, d'autant que l'évaluation de la douleur est difficile chez ces patients [19], et que, comme dans le cancer du sein [20], des tumeurs coliques et rectales sont plus souvent dépistées à un stade avancé que chez les personnes sans handicap.

De façon générale la mise en place du traitement nécessite de bonnes liaisons entre les équipes oncologiques et les professionnels de la déficience intellectuelle du secteur médico-social [21].

EN CONCLUSION

En sus des spécificités sémiologiques et cliniques qu'il peut induire, un handicap intellectuel nécessite le recours à divers professionnels de santé et sans oublier les aidants naturels. Les importants cloisonnements entre secteur sanitaire et secteur médico-social aboutissent à des défauts de coordination préjudiciables.

En attendant la solution de ces problèmes, certaines dispositions simples pourraient être prises :

Chaque ARS devrait mettre en ligne un répertoire de l'offre de soins et de santé dans son territoire, disponible sur son site, et s'assurer de sa mise à jour deux fois par an. Ainsi pourrait être donnée, en particulier, une visibilité des différentes compétences disponibles pour assurer la continuité des soins curatifs et de support 24 heures sur 24 jusqu'à la fin de vie à domicile. (cf. rapport de la commission de la réflexion sur la fin de vie [22]).

À terme, certaines initiatives sont hautement souhaitables :

Recenser les cas de cancers chez les DI.

Renforcer la compétence médicale et soignante des maisons d'accueil des handicapés quel que soit la nature du handicap.

Tenir compte dans les recommandations de prise en charge des cancers des particularités liées à la DI.

Créer des programmes de formation communs aux aidants naturels et aux équipes pluri-professionnelles ».

Mieux cibler et mieux coordonner des programmes de recherche concernant cette pathologie.

RÉFÉRENCES

[1] Satgé D, Merrick J. Cancer in Children and Adults with intellectual disabilities. Current research aspects. Nova Science Publishers New York, Mars 2011.

[2] Patja K, Eero P, Iivanainen M. Cancer incidence among people with intellectual disability. J Intellect Disabil Res. 2001a;45:300-7.

[3] Sullivan SG, Hussain R, Threlfall T, et *al.* The incidence of cancer in people with intellectual disabilities. Cancer Causes Control. 2004;15:1021-5.

[4] Kiani R, Tyrer F, Shaikh A, et al. Cancer deaths in people with moderate to profound intellectual disabilities: the Leicestershire experience 1993-2006. Int J Child Health Hum Dev. 2010;3:215-21.

[5] Day S.M, Brooks J, Strauss, et *al.* Cancer Mortality in Cerebral Palsy Update In Cancer in children and adults with intellectual disabilities. Current research aspects. Satgé D, Merrick J eds, Nova Science Publishers New York, Mars 2011 pp 220-9.

[6] Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. Lancet. 2000;355:165-9.

[7] Patja K, Pukkala E, Sund R, et *al.* Cancer incidence of persons with Down syndrome in Finland: a population-based study. Int J Cancer. 2006;118:1769-72.

[8] Taub JW. Relationship of chromosome 21 and acute leukemia in children with Down syndrome. J Pediatr Hematol Oncol. 2001;23(3):175-8.

[9] Satgé D, Sasco AJ, Pujol H, et *al.* Les tumeurs mammaires chez les femmes trisomiques 21. Bull Acad Natl Med. 2001;185:1239-54.

[10] Brems H, Legius E. Neurofibromatosis and tumors In Cancer in children and adults with intellectual disabilities. Current Resaerch Aspects. Satgé D. Merrick J eds Nova Science Publishers New York, Mars 2011 pp 237-48.

[11] Jones K.L. Tuberous sclerosis syndrome. In Smith's recognisable patterns of human malformation. Jones K.L 6th Ed. Elsevier Saunders Philadelphia, 2006 pp 586-7.

[12] Rethoré MO. How to talk to children with trisomy 21. Int J Disabil Hum Dev. 2006;5:333-6.

[13] Satgé D, Sasco AJ, Azema B, et *al.* Cancers in persons with intellectual deficiency: current data. In: Charleton MV, Ed. Mental retardation research focus. Nova Sciences Publisher New York 2007 pp 47-84.

[14] Verger P, Aulagnier M, Souvilel M, et *al.* Women with disabilities: general practitioners and breast cancer screening. Am J Prev Med. 2005;28:215-20.

[15] Emerson E, Malam S, Davies I, et *al.* Adults with learning difficulties in England 2003/4, London ; NHS Health Soc. Care Inform Centre 2005.

[16] Hogg J, Northfield J, Turnbull J. Cancer and people with learning disabilities: the evidence from published studies and experiences from cancer services. BILD Publications: Kidderminster ; 2001.

[17] Satgé D, Culine S, Sasco AJ, et *al.* A proposal for testicular surveillance in Down syndrome. J Applied Res Intellect Disabil 2006;19:274.

[18] Bjorge T, Cnattingius S, Lie RT, et *al.* Cancer risk in children with birth defects and their families: a population based cohort study of 5.2 million children from Norway and Sweden. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:500-6.

[19] Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the pain assessment in advanced dementia scale (PAINAD) ; J Am Med Dir Assoc 2003;4:9-15.

[20] Satgé D, Sauleau EA, Jacot W, et *al.* Age and stage at diagnosis: a hospital series of 11 women with intellectual disability and breast carcinoma. BMC Cancer. 2014;14:150-6.

[21] Kiani R, Vahabzadeh A, Hepplewhite EA, et *al.* Overcoming challenges in diagnosing and treating cancers in people with intellectual disability: a case analysis. Tizard Learning Disability Review 2014;19:51-8.

[22] Un projet global pour la stratégie nationale de santé, 19 recommandations du comité des « sages », juin 2013, La Documentation Française.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 597-599, séance du 1er mars 2016

COMMUNIQUÉ

Un communiqué exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie saisie dans sa séance du mardi 1er mars 2016, a adopté le texte de ce communiqué avec 50 voix pour, 14 voix contre et 11 abstentions.

À propos de la disparition du DESC douleur. Une Formation spécialisée transversale de la douleur chronique est nécessaire.

Patrice QUENEAU *, Alain SERRIE **, Bernard LAURENT ** et Richard TRÈVES ** (Rapporteurs)

Au nom du groupe de travail « Douleurs chroniques rebelles », rattaché à la Commission XV (Exercice médical en milieu hospitalier public et en milieu hospitalo-universitaire), avec la contribution de D. Bouhassira (Président de la Société Française d'Études et de Traitement de la Douleur) et de C. Maindet-Dominici (PH, Grenoble).

Les membres du groupe de travail déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de ce rapport.

Prise en charge actuelle de la douleur chronique en France

Le pourcentage de patients atteints de douleurs chroniques (durée supérieure à 6 mois) est évalué à 30 % de la population et le nombre de patients atteints de douleurs chroniques rebelles consultant en centre antidouleur (CAD) est de 300 000 d'après l'enquête de 2015 de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD). Le nombre des CAD est de 254 dont 91 référents pluridisciplinaires avec travaux de recherche dans les CHU et de grands Centre Hospitaliers Régionaux.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.
** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

Cette pathologie douloureuse a un coût sociétal majeur, responsable d'arrêts de travail prolongés. Elle est la première cause d'invalidité chez les patients de moins de 50 ans. Ces CAD sont différents des structures de soins palliatifs, même si certains praticiens peuvent avoir la double compétence « douleur et soins palliatifs ». Ce sont des pratiques et des besoins clairement différents. Si tout médecin doit pouvoir prendre en charge la douleur aiguë, la prise en charge des malades douloureux chroniques est complexe. Chaque spécialité doit pouvoir offrir un recours spécialisé pour la prise en charge des malades souffrant de douleurs rebelles.

L'enseignement universitaire de la douleur

Depuis 25 ans ont été organisés plusieurs enseignements : 14 capacités « *Douleur* », 25 diplômes interuniversitaires (DIU) ainsi que DESC actuel « *Douleur* ». Le contexte actuel est celui de la suppression des Diplômes d'Études Spécialisées Complémentaires (DESC) et des Capacités, avec une incertitude sur une *Formation spécialisée transversale (FST) « Douleur »* [1].

Or, on estime qu'environ 150 médecins de la douleur vont cesser leur activité dans les 10 ans, dont la moitié dans les 5 prochaines années. Il faudrait donc former 35 médecins /an pour assurer le maintien des structures. Pour tous les spécialistes, une formation complémentaire de douleur nécessite deux ans avec une part théorique et pratique dans des CAD. Pour remplacer le DESC une formation spécialisée transversale « *Douleur* » est donc urgente avec trois modalités :

— Pour les spécialistes de médecine générale, la formation doit pouvoir s'intégrer pour une année dans le cursus de l'internat et comprendre en outre une année d'assistanat.

— Pour les DES des autres spécialités, cette formation se fera le plus souvent en post-internat car le cursus de l'internat de spécialité ne permettra pas les 2 semestres en CAD.

— La médecine de la douleur est également souvent un choix plus tardif auquel répondait la capacité, avec des passerelles nécessaires en cours de carrière. Aussi, la FST doit pouvoir se faire plus tard par une formation théorique et une validation de compétence avec des stages spécifiques en CAD. Sans cela on perdra la majorité des doubles spécialistes cités plus haut.

[1] Depuis l'adoption de ce communiqué, une FST Douleur a été créée. Cependant cette FST a une durée d'un an, contrairement à notre préconisation de deux ans. Nous espérons, comme le souligne le Pr. Benoît Schlemmer, chargé de piloter la réforme du 3e cycle, que cette FST sera accessible en formation continue pour permettre à des médecins déjà en exercice spécifique d'aller vers la médecine de la douleur.

En conclusion, l'Académie nationale de médecine recommande :

1 – La création d'une Formation Spécialisée Transversale (FST) « Douleur » sanctionnant une formation théorique et pratique de durée équivalente à l'ancien DESC, réalisée au cours de l'internat ou après un internat effectué dans diverses Spécialités.

2 – La mise en place d'une filière spécifique pour cet enseignement dans chaque UFR, avec un coordinateur universitaire « Douleur » pour organiser l'enseignement et la recherche.

3 – Une action urgente de maintien des « Structures douleur », compte tenu des besoins et de la démographie rapidement déclinante des « praticiens de la Douleur ».

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 601-621, séance du 22 mars 2016

RAPPORT 16-03

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie saisie dans sa séance du mardi 22 mars 2016, a adopté le texte de ce rapport avec 68 voix pour, 1 voix contre et 3 abstentions.

L'alcoolisation fœtale

MOTS-CLÉS : ALCOOL. ALCOOLISATION FŒTALE. GROSSESSE. FŒTUS. PRÉVENTION. TROUBLES COGNITIFS

Fetal alcohol syndrome

KEY-WORDS: ALCOHOL. FETAL ALCOHOL SYNDROME. PREGNANCY. FETUS. PREVENTION. COGNITIVE DISORDERS

Gilles CRÉPIN *, Gérard BRÉART ** (Rapporteurs)

Au nom de la Commission X (Reproduction et Développement).

Membres de la Commission X : M^me^ RÉTHORÉ, MM. BÉGUÉ, CHAUSSAIN, CRÉPIN (Président), DAVID, DREUX, DUHAMEL (Secrétaire), HENRION, JOUANNET, MILLIEZ, SALLE, SPIRA, VERT.

M^mes^ BAROIS, ELÉFANT, MM. BRÉART, CARLES, HASCOËT, VILLE.

Membres invités : M^mes^ HERMANGE, SHENFIELD, M. DUBOUSSET.

Les membres de la commission déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec le contenu du rapport.

Des annexes peuvent figurer dans le Bulletin en ligne.

RÉSUMÉ

L'exposition prénatale à l'alcool touche un nombre grandissant de pays .La France n'est pas épargnée par ce fléau qui atteint les enfants de la naissance à l'adolescence. Elle se manifeste dans sa forme la plus grave et complète par le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale associant une dysmorphie cranio faciale, un

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

retard de croissance et un déficit mental. Il existe beaucoup d'autres aspects réunis sous la terminologie de Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale dominés par les troubles de l'apprentissage, de la mémorisation responsables de difficultés scolaires, de troubles cognitifs et du comportement.

Depuis le communiqué publié par l'Académie nationale de médecine en 2004, des progrès significatifs ont été accomplis dans les domaines de l'épidémiologie, de la connaissance des mécanismes de toxicité de l'alcool sur le cerveau et des méthodes de détection clinique et biologique de l'intoxication alcoolique.

La gravité des situations créées chez l'enfant à naître appelle une prise de conscience collective.

Les mesures rigoureuses d'encadrement qui s'imposent concernent :

— *l'information, par les médias, de tous les acteurs impliqués à commencer par les femmes enceintes elles- mêmes, mais aussi les adolescentes, les femmes en âge de procréer, le grand public.*

— *la formation de tous les professionnels de santé concernés par la grossesse, la naissance et l'enfant, ainsi que les enseignants.*

— *la prévention ciblée sur la modification du logo apposé sur les bouteilles de boissons alcooliques, la préparation et la surveillance de la grossesse, l'utilisation d'un auto questionnaire et des biomarqueurs modernes pour la détection de l'intoxication.*

Ces orientations font l'objet de recommandations conclues par un seul mot d'ordre : tolérance zéro alcool pendant la grossesse

SUMMARY

The prevalence of fetal alcohol syndrome is increasing worldwide. France is not spared from this scourge that affects children from birth to adolescence. It manifests itself in its most severe and complete form by combining cranio-facial anomalies, growth retardation and mental deficit. There are many other aspects gathered under FAS-related problems that are dominated by learning and memorization disorders responsible for learning difficulties as well as cognitive and behavioral disorders.

Since the release of a statement by the National Academy of Medicine in 2004, significant progress has been made in the fields of epidemiology, understanding of alcohol' toxicity on brain mechanisms as well as on clinical and laboratory detection methods of alcohol poisoning.

The severity of the condition passed on the unborn child calls for collective awareness.

Strict supervision measures are required and include:

— *information by the media, of all actors involved, starting with pregnant women themselves, but also adolescents, women of childbearing age and the general public ;*

— *training of all health professionals involved with pregnancy, delivery and children, as well as teachers ;*

— *prevention targeting on changing the logo on liquor bottles, planning and monitoring of pregnancy, the use of a self-administered questionnaire and modern biomarkers for the detection of poisoning.*

These guidelines are subject to recommendations concluded by a single watchword: zero tolerance for alcohol during pregnancy.

INTRODUCTION

De nombreux pays du Sud Est Asiatique, de l'Europe de l'Est se préoccupent de l'incidence croissante de l'exposition prénatale à l'alcool. De même les pays anglo-saxons (plusieurs États des États Unis et provinces du Canada, le Royaume Uni) lancent régulièrement de vastes programmes d'information et de prévention. La France s'en tient aux sommes dérisoires consacrées aux programmes de recherche en Alcoologie là où les Etats Unis consentent un financement par habitant 27 fois plus élevé [1]. Elle se satisfait aussi des mesures administratives énoncées dans l'arrêté du 02 octobre 2006 [2]

— L'obligation d'apposer sur les bouteilles de boissons alcooliques [1] un pictogramme représentant une femme enceinte, un verre à la main dans un cercle barré. Mais « son inscription est si petite et si difficile à lire que cela confine souvent à un véritable détournement de cette disposition » J. Costentin [3]

— Information complémentaire « la consommation de boissons alcooliques[1] pendant la grossesse, même à faible quantité, peut avoir des conséquences graves sur la santé des enfants ». Mais le message est de moins en moins diffusé voire totalement oublié.

L'Académie nationale de médecine s'est préoccupée du sujet en 2004, dans le rapport de R. Nordmann intitulé « La consommation d'alcool, de tabac et de cannabis au cours de la grossesse ». Il précise que le syndrome d'alcoolisation fœtale représente la plus fréquente cause de déficit mental non génétique [4]

Il est apparu souhaitable d'appréhender à nouveau la question en raison de trois éléments déterminants :

— L'augmentation des troubles du comportement et d'apprentissage en début de scolarité et chez les adolescents ;

— Les informations tout aussi inquiétantes en provenance de France, d'Europe et de nombreux pays quant à la fréquence de consommation de boissons alcooliques par les femmes enceintes [5].

— Les progrès accomplis par la recherche, tendant à préciser les mécanismes d'action particuliers de l'alcool sur les structures sensibles du cerveau en développement.

[1] Boissons alcoolisées dans le texte officiel.

UN CONCEPT EN ÉVOLUTION

Historique

C'est en France que pour la première fois l'intoxication alcoolique du fœtus a été décrite avec la publication de Paul Lemoine en 1968 « Les enfants des couples alcooliques » [6]. Aucun comité de lecture des grandes revues médicales françaises ne l'ayant accepté, le document est finalement publié dans « l'Ouest Médical ». Les américains Smith, Jones et Streissguth reprennent le concept en 1973 sous le sigle de FAS (Fetal Alcohol Syndrome) ou Syndrome de Jones. [7].

Il a fallu attendre les années 70 pour qu'en France, Ph. Dehaene à Roubaix réactualise le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF) en documentant avec précision les ravages provoqués par la consommation d'alcool au cours de la grossesse. [8] Il est suivi par d'autres auteurs français : M Kaminski, C Rumeau-Rouquette [9] [10].

Ses travaux personnels, en association avec A. Streissguth à Seattle, ont contribué à la reconnaissance définitive du tableau.

Au cours des dernières années, la recrudescence de troubles importants du comportement des enfants en âge scolaire et des adolescents a conduit les pédiatres et neuropédiatres à envisager une relation de cause à effet entre ces troubles et l'usage de substances toxiques au cours de la grossesse, de l'alcool en particulier.

Ces dernières acquisitions ont abouti à un concept plus général englobant tous les troubles observés à la naissance mais aussi les anomalies comportementales de l'enfant, de l'adolescent et même de l'adulte, le SAF n'étant que la partie émergée d'un iceberg regroupant tous les troubles non extériorisés, cognitifs et comportementaux (D. Lamblin).

On distingue désormais :

— Le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF) proprement dit.
— Les Syndromes partiels ou incomplets.
— Les Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale (TCAF) s'exprimant de la naissance à l'adolescence.

1. Le SAF

Apparaissant dès la naissance dans les formes complètes et sévères, le SAF comporte trois types de symptômes :

— La dysmorphie cranio faciale caractéristique : fente oculaire étroite, racine du nez effondrée, philtrum allongé, lèvre supérieure fine et étroite, menton petit en retrait, hypertélorisme ;

— Une hypotrophie globale avec retard de croissance ;
— Un retard mental avec déficit intellectuel.

Le tableau malformatif est identifiable dès la naissance et devrait conduire à la recherche à postériori d'une consommation d'alcool jusque-là ignorée ou banalisée par la femme enceinte.

La dysmorphie est irréversible mais peut évoluer :

— S'atténuer, sans toutefois perdre les caractéristiques permettant de l'identifier ;
— Se transformer, par exemple, en hypertrophie du menton visible (et confirmée par les experts), dans le tableau de Toulouse Lautrec. « Salon de la Rue des Moulins » (1894) au Musée d'Albi.

Par contre le retard de croissance va en s'accentuant et peut conduire à un véritable nanisme sans dysmorphie.

Il en est de même du déficit intellectuel. P. Lemoine a publié, 20 ans après son article princeps (1992) [11] le devenir de 105 enfants nés de mères alcooliques. Le constat est sans appel : retard intellectuel et effondrement du QI, état d'arriération profonde, délinquance, débilité, tentative de suicide.

Les mêmes conclusions ont été rapportées par Steinhausen H.C et *al.* en 1993 [12] et Famy C. et *al.* 1998 [13].

La prise en charge de ces enfants dans des structures comme les CAMSP (Centre d'Action Médico-Sociale Précoce) permet de réduire les conséquences sociales par un accompagnement spécifique du sujet et de sa famille mais ne peut supprimer les déficits.

2 Les SAF incomplets ou partiels

Ils réunissent toutes les situations ou un seul ou un petit nombre de stigmates du SAF sont constatés à la naissance. Ils devraient cependant permettre d'évoquer l'intoxication durant la grossesse. Par contre, les déficits, et en particulier les déficits intellectuels, sont eux toujours présents.

3. L'ETCAF (Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale)

Appellation à laquelle on tend à substituer celle de TSAF (Troubles du Spectre de l'Alcoolisation Fœtale) correspondant au Fetal Alcohol Spectrum Discorder (FASD) des Anglo-saxons (2004).

Ces appellations regroupent tous les troubles qui résultent d'une consommation inappropriée d'alcool pendant la grossesse et qui se manifestent de la naissance à l'âge adulte.

— **À la naissance** :

- Troubles d'inadaptation qui peuvent se confondre avec les signes du sevrage.
- Difficultés d'allaitement et d'alimentation.
- Troubles du sommeil.

— **À l'âge scolaire** :

- Anomalies du comportement, troubles cognitifs retentissant sur l'apprentissage scolaire.
- Déficit intellectuel avec un QI abaissé de 20 points (1 à 2 écarts type)
- Difficultés d'apprentissage de la lecture (dyslexie) et plus encore du calcul (dyscalculie).
- Troubles de l'attention accompagnés d'hyperactivité ou d'hypercinésie. Ils sont connus sous le nom de Syndrome Déficitaire de l'Attention avec Hyper kinésie (SDAH) ou pour les anglo-saxons : Attention Deficit Hyperactivity Desorder (ADHD).

Ces enfants de 5 à 6 ans peuvent être pris en charge dans des structures adaptées. Dans ces Centres Spécialisés (Centre de Référence des Troubles des Apprentissages) qui accueillent tous les enfants atteints de difficulté scolaire, d'apprentissage, et de troubles du comportement et cognitifs, une étiologie génétique est évoquée dans environ 20 % des cas [14] mais l'incidence de facteurs toxiques (tabac, alcool, cannabis) durant la gestation n'est pas précisée car elle n'est malheureusement pas documentée dans le bilan d'entrée.

— **À l'adolescence** : on retrouve en plus des troubles du comportement :

- Déficit de l'attention avec hyperactivité.
- Attitudes oppositionnelles avec provocation (TOP).
- Intolérance avec frustration.
- Défiance de l'autorité.
- Agressivité avec violence verbale et/ou physique.
- Comportement destructif.
- Difficulté d'intégration à l'école.

— **Chez l'adulte** : les conséquences de l'alcoolisation fœtale à l'âge adulte ont été rapportées à partir de 1990 dans les publications de Streissguth [15], Lemoine [11], Steinhauser [12] Famy [13].

Elles convergent toutes vers des conclusions extrêmement péjoratives :

- Retard intellectuel (QI abaissé).
- Troubles du comportement.

- Troubles du jugement, délinquance, prostitution.
- Impulsivité, instabilité.
- Troubles du sommeil, désordres émotionnels.
- Dépendance à l'alcool et/ou aux drogues.

Au total, pour Lemoine en 1992, le pronostic chez l'adulte est très défavorable avec un risque accru d'abus de substances toxiques, d'addictions, d'altérations de la santé mentale voire de comportements criminels [11]. Ces résultats demanderont à être confirmés.

DES AVANCÉES SIGNIFICATIVES

Elles ont été observées dans trois domaines :

— L'épidémiologie ;
— La recherche des mécanismes de toxicité ;
— Les méthodes de détection de l'alcoolisation.

Épidémiologie

En l'absence de méthodes de détection spécifiques et généralisées, et en raison des difficultés à disposer des informations pertinentes durant la grossesse, l'estimation exacte des effets de l'alcool sur le fœtus est délicate et approximative. Mais les spécialistes sont unanimes pour affirmer que les chiffres annoncés sont largement sous-estimés quel que soit le pays.

En France, le SAF concerne au moins 1 % des naissances (1 ‰ pour les formes graves de SAF complet) (Dehaene) soit environ 8000 nouveau-nés par an ; ce qui signifie que près de 500 000 Français souffrent à des degrés divers de séquelles de l'alcoolisation fœtale selon le communiqué de presse de l'ARS de Haute Normandie publié à l'occasion de la Journée Mondiale du SAF (International FAS occurrence Day) du 9 septembre 2015.

L'incidence est appréciée différemment d'un pays à l'autre :

— 1 % au Canada (28000 enfants atteints) ;
— 2 à 4 % en Italie ;
— 6,5 % en Croatie ;
— Jusqu'à 10 % dans certaines communautés en Australie.

Si ces estimations sont imparfaites, les données sur les consommations de boissons alcooliques par les femmes enceintes sont beaucoup plus informatives.

En France (mais les chiffres des autres pays européens sont concordants voire plus importants), 23 % des femmes enceintes continuent de consommer de l'alcool pendant leur grossesse (BEH) (5). Elles étaient 50 % il y a une douzaine d'années (2003-2004).

Ces chiffres sont confirmés par l'INPES [16] qui précise que si 25 % des femmes considèrent que toute consommation d'alcool pendant la grossesse peut représenter un risque pour l'enfant à naitre, 37 % sont par contre convaincus que le danger n'existe que si la consommation est quotidienne.

La toxicité de l'alcool pour le fœtus

1. **L'éthanol** est le facteur toxique.
   - — Après avoir été absorbé par le tube digestif, l'alcool ingéré par la mère passe directement dans le placenta, puis gagne le secteur fœtal par diffusion trans placentaire passive.
   - — Le taux d'alcoolémie est identique chez la mère et le fœtus sans gradient de diffusion.
   - — Contrairement à la mère, en raison de son immaturité hépatique, le fœtus est dans l'incapacité de métaboliser l'éthanol et de se détoxiquer. L'alcool diffuse donc dans tous les tissus fœtaux à la même concentration que l'alcoolémie maternelle.
   - — L'effet toxique de l'alcool est double :
     - tératogène en période embryonnaire.
     - neurotoxique puissant tant chez l'embryon que chez le fœtus, tout au long de la gestation.

2. **Le support de l'éthanol**

Toute boisson contenant de l'alcool peut conduire à une alcoolisation fœtale et peut avoir des effets embryo-fœto-toxiques.

Il n'y a donc pas à dénoncer ou stigmatiser une boisson plutôt qu'une autre. Aucune n'est exempte d'effet, la toxicité ne dépend que de la quantité d'alcool exprimée en grammes d'alcool pur.

La boisson incriminée varie d'un pays, d'une région à l'autre en fonction des habitudes locales :

— La bière dans le Nord de la France ;
— Le Calvados dans l'Ouest ;
— Le vin, plutôt dans les milieux défavorisés ;
— Le rhum à la Réunion et aux Antilles ;
— La vodka en Russie et les pays de l'Est (etc.).

Il n'y a pas de toxicité spécifique en rapport avec la nature de la boisson alcoolisée. Par contre, l'effet toxique est directement lié à :

— La chronicité de la consommation ;
— L'ingestion de doses massives (Binge Drinking) ;
— La susceptibilité individuelle très variable d'un fœtus à l'autre ;

— Et surtout à la quantité d'alcool ingérée. À titre indicatif, la prise d'un verre de bière ou de vin pendant les 270 jours de la grossesse représente 2,7 litres d'alcool pur !

3. Les mécanismes de toxicité

Le cerveau est sensible à l'alcool durant toute la grossesse. Des travaux récents, en particulier en France, permettent de mieux appréhender l'impact de l'alcool sur les structures cérébrales [17].

On distingue trois périodes de la vie fœtale :

— Au tout début de la gestation :
  - pendant les 5 premiers jours, c'est la loi du tout ou rien (mort de l'œuf ou poursuite normale de la grossesse) ;
  - pendant les 13 premiers jours, les événements embryologiques sont pauvres et l'organogénèse ne commence que vers J17 /J18 (après la gastrulation) ;

— de la 3^{e}-5^{e} semaine à la 9^{e} semaine, c'est la période d'embryogénèse au cours de laquelle se développent tous les organes. Il y a un véritable calendrier de périodes sensibles au cours desquelles l'alcool induit les malformations observées : c'est en particulier le cas de la dysmorphie cranio-faciale qui se constitue très précocement (5^{e}-7^{e} semaine) ;

— à partir de la 10/12^{e} semaine et jusqu'au terme l'alcool a un double impact :
  - sur le développement et la croissance responsables du retard staturo-pondéral, par action directe sur la croissance cellulaire, et perturbations de l'hormone de croissance ;
  - sur le cerveau.

4. La toxicité cérébrale

C'est dans ce domaine, que les travaux de recherche, en particulier français, ont fortement progressé.

— **les malformations**

Elles sont étroitement liées au calendrier précis de l'embryogénèse entre la 3^{e} et la 9^{e} semaine, avec une incidence quasi horaire de l'exposition. La chronicité et l'intensité de l'alcoolisation maternelle expliquent la multiplicité et la disparité des lésions.

— **les lésions du cerveau**

L'incidence de l'alcool se traduit dès la 3^{e} semaine et jusqu'au terme de la gestation. Sur le plan macroscopique on connait de longue date (Clarren et *al.* en 1978) [18] que dans le SAF complet on observe :

- une atrophie du cerveau ;
- une atrophie du corps calleux ;
- une hypoplasie cérébelleuse ;
- une agénésie du vermis ;
- une réduction de la taille des ganglions de la base ;
- une atteinte ciblée de l'hippocampe (Riikonen-1999) [19].

— **sur le plan cellulaire**

Les chercheurs français ont largement contribué au progrès des connaissances sur les mécanismes sous tendant les effets délétères de l'exposition prénatale à l'alcool (M. Naassila, O. Pierrefiche, V. Mezger, B. Gonzales, B. Sylvestre de Ferron). Ils mettent en perspective :

- une diminution du nombre des neurones par augmentation de l'apoptose impliquant les récepteurs N-MDA (N. Méthyl-DAspartate) (Ikonomidou 2000 [20], Naassila et Daoust 2002) [21] ;
- une diminution des épines dendritiques affectant plus particulièrement l'hippocampe ;
- une altération de la plasticité synaptique qui perturbe les taches comportementales hippocampo-dépendantes (Richardson 2002) [22] et entraîne des déficits de mémorisation (Oshiro 2014) [23].

Il n'est pas exclu que des essais thérapeutiques avec des inhibiteurs (type bumétanide, pour normaliser la neurotransmission GABAergique qui a été altérée par l'alcool) permettent d'envisager à moyen terme le traitement des déficits cognitifs des enfants atteints de TCAF (Sylvestre de Ferron 2015).

- des troubles de l'angiogénèse (B. Gonzales-S. Jegou 2012) [24] : l'alcoolisation prénatale altère l'adhésion des facteurs proangiogéniques, impacte la survie des cellules endothéliales et perturbe l'organisation micro-vasculaire de l'enfant.

Il est donc de mieux en mieux démontré que l'exposition prénatale à l'alcool par des mécanismes cellulaires complexes dont certains ne sont pas définitivement éclaircis modifie des structures cérébrales sensibles et en particulier l'hippocampe. Elle explique la survenue à long terme des troubles cognitifs, du comportement et de la mémorisation, voire de tendances addictives dans lesquels interviennent aussi des mécanismes épigénétiques [25].

5. Les consommations modérées ou excessives (Binge drinking)

— les doses modérées.

La controverse persiste pour les consommations modérées. Aucune étude expérimentale ou épidémiologique incontestable n'a, à ce jour, été publiée. Celles qui indiquent qu'une consommation modérée (< à 2 U/j) ou faible (< 1 U/j)

n'est pas associée à une augmentation de l'incidence des problèmes scolaires sociaux ou comportementaux ne sont pas exemptes de critiques (caractéristiques démographiques, modes de consommation...). Aucune étude n'a par ailleurs démontré une relation dose/effet, faute d'effectifs homogènes.

Pour le fœtus il n'y a aucune preuve de risque zéro ou de quantité d'alcool « tolérable ».

Cette incertitude ne fait que conforter la recommandation d'une abstinence totale durant tout le déroulement de la grossesse (et de l'allaitement).

— la beuverie express ou binge drinking.

En ce qui concerne ce mode de consommation (50 à 60 g d'alcool pur en moins de 2 heures), les publications récentes (2015) apportent des données intéressantes au moins chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Selon B. Silvestre de Feron [17], chez le rat jeune adulte, le binge drinking entraine « des perturbations des mécanismes de plasticité synaptique au niveau de l'hippocampe. Un tel mode de consommation peut entraîner à moyen terme des perturbations comportementales qui peuvent s'aggraver si ce type d'exposition est répété ».

N. Naassila et *al.* [26] à partir d'une cohorte de sujets de 18 à 24 ans, comparée à un groupe témoins et étudiée par IRM de diffusion et tests cognitifs retrouvent des altérations de l'intégrité de la substance blanche associées à une atteinte de certains segments du corps calleux, responsable des perturbations de la connectivité, des troubles cognitifs avec diminution de la mémoire de travail nécessaire à la compétence des raisonnements, à la lecture, à la recherche d'informations... Des différences ont été notées entre hommes et femmes (les hommes étant plus touchés par les répercussions anatomiques).

Ces récentes mises au point scientifiques concernent des jeunes adultes. S'il faut éviter des extrapolations hâtives, il n'est cependant pas interdit d'envisager que des menaces identiques pèsent sur le fœtus dont le cerveau est en pleine maturation et donc plus exposé à des consommations massives (1 à 2 % de femmes enceintes) [27]. Ces menaces mériteront plus que jamais d'être étudiées au cours de futurs travaux scientifiques.

Les moyens de détection de l'alcoolisation (au cours de la grossesse et après la naissance)

Par la clinique

— **chez la femme enceinte**.

L'aveu d'une consommation d'alcool, par le simple interrogatoire, en consultation prénatale, n'est pas toujours obtenu. Il peut faire naître chez la femme enceinte, un sentiment de culpabilité, et entrainer le déni, la fuite au questionnement, les réponses trompeuses ou erronées.

Pourtant, par la détection précoce et l'arrêt de la consommation, il est possible d'interrompre la poursuite des conséquences fœtales.

Pour les auteurs confrontés à la vulnérabilité alcoolique pendant la grossesse, il est préférable de procéder par l'intermédiaire d'un auto-questionnaire.

En France, D. Subtil et *al.* (Lille) [28] ont fait appel à un auto-questionnaire, standardisé et validé, construit à partir du test TACE [29] dans la version francophone canadienne.

Dans l'étude de 2015 [28] portant sur près de 2 000 femmes enceintes, 80 % ont rempli l'auto-questionnaire et parmi celles qui ont un test TACE + (consommation > à 20 g/jour), une grande majorité (88 %) n'a pas été repérée par l'interrogatoire enregistré dans le dossier obstétrical. 20 % n'ont pas rempli l'auto-questionnaire soit par incompréhension du texte soit par refus de donner l'information.

— **Chez l'enfant, de la naissance à l'adolescence**

— Il s'agit de repérer et d'identifier les signes qui après la naissance peuvent être rattachés à l'intoxication pendant la grossesse.

Encore faut-il que :

- Les professionnels de santé aient une connaissance avisée du problème
- La recherche des habitudes de vie durant la grossesse soit effectuée, devant les symptômes évocateurs,
- Tout en sachant qu'une relation de cause à effet peut être difficile à établir, compte tenu des autres facteurs responsables de manifestations voisines ou identiques.

— Quand penser à la possibilité d'une alcoolisation fœtale?
À chaque fois, qu'à la naissance, à l'âge scolaire ou à l'adolescence, le praticien (gynéco obstétricien, pédiatre, psychiatre), l'éducateur, le psychologue se trouve confronté à des troubles du comportement familial, scolaire ou social, sans rapport avec une cause identifiable.

— Il est par contre extrêmement difficile d'établir une relation formelle entre ces manifestations multiples et disparates et un seul facteur toxique, car peuvent se surajouter ou se substituer tous les autres facteurs, familiaux, environnementaux et sociétaux ou d'autres toxiques.

Par les biomarqueurs

— **Les tests biologiques classiques** (gamma GT — tests hépatiques — hémogramme) sont des marqueurs indirects, peu sensibles, peu fiables au cours de la grossesse et à l'origine de nombreux faux positifs. [30]

— **L'alcoolémie** ne représente qu'un instantané et ne traduit pas nécessairement une alcoolisation chronique.

D'où l'intérêt des nouveaux bio marqueurs directs qui mesurent la concentration des métabolites dérivés de l'éthanol. Deux catégories font consensus (Consensus SOHT Bordeaux juin 2014) [31] :

— EG : Ethyl Glucuronide
— FAEEs : Esters Ethyliques d'Acides Gras (Fatty Acid Ethyl Esters,) [32]

Ils sont décelables :

— Chez la mère dans le sang, les urines et les cheveux. Dans un segment de 0 à 3 cm de cheveux ils permettent de déceler une alcoolisation chronique. Ils sont présents plusieurs semaines après la consommation.
  Interprétation dans les cheveux maternels (Consensus SOHT, Bordeaux, Juin 2014) :
  — EG > 7 pg/mg = consommation répétée ;
  — EG > 30 pg/mg = consommation excessive répétée ;
  — FAEEs > 0.2 ng/mg =consommation répétée ;
  — FAEEs > 0.5 ng/mg = consommation excessive répétée.

— Chez le nouveau-né dans le méconium avec une très grande précision : (le méconium est l'étalon or du Consensus International).
  Interprétation dans le méconium :
  — EG > 30 pg/mg
    • = alcoolisation chronique ;
    • = consommation maternelle d'alcool à 19 semaines ou au-delà avec une sensibilité de82 %et une spécificité de 75 % ;
    • = dosage corrélé à l'alcool maternel consommé ;
  — FAEEs > 600 ng/mg
    • = consommation excessive répétée.

— **Les nouveaux biomarqueurs** ont un intérêt majeur en permettant de déceler à postériori avec précision et fiabilité :
  — Une alcoolisation maternelle avec consommation excessive (consommation excessive répétée) ;
    • Par une simple analyse capillaire.
  — Une exposition du fœtus pendant la grossesse ;
    • Par un dosage dans le méconium.

Par l'IRM

Les progrès de l'IRM et le développement de l'IRM fonctionnelle chez le fœtus in utero, comme chez le nouveau-né sont du domaine de la recherche et de l'avenir, pour localiser les zones cérébrales impactées par l'intoxication à l'alcool.

POUR UNE POLITIQUE VIGOUREUSE D'ENCADREMENT : LES ACTIONS À PRIVILÉGIER

Les stratégies ambitieuses visent toutes les catégories de la société (femmes en âge de procréer, professionnels de santé, public en général).

Elles ont pour objectif de les sensibiliser ;

— À la gravité des troubles morphologiques cognitifs et mentaux liés à l'exposition fœtale ;
— À la survenue de troubles du comportement et de l'apprentissage secondaires à tout type de consommation alcoolisée régulière, modérée ou occasionnelle durant la gestation ;
— Elles doivent faire appel à tous les moyens disponibles :
  — L'information ;
  — La formation ;
  — La prévention ;
  — Sans oublier les aspects éthiques particulièrement délicats.

L'information

Au moment où tout est fait pour nier les effets délétères de l'alcool chez l'adulte, il peut apparaître vain d'attirer l'attention sur les conséquences néfastes de ce même alcool sur des sujets (les embryons et les fœtus) juridiquement non responsables.

Les incidences sociales ne peuvent être prévenues que par une information volontariste dans l'ensemble de la population, aux différentes étapes de la vie [33].

— En milieu scolaire :
  Un sujet intitulé « la consommation de boissons alcooliques au cours de la grossesse : un effet désastreux pour l'enfant à naitre » devrait légitimement trouver sa place dans les programmes scolaires (par ex. Les « Sciences de la Vie et de la Terre »).

— Chez les jeunes femmes, en âge de procréer :
  La contraception se prête parfaitement au cours des visites programmées à une information documentée pouvant même s'étendre aux autres substances fœto toxiques (tabac, cannabis).

— Au cours d'une consultation préconceptionnelle :
  L'Académie nationale de médecine réclame depuis plusieurs années l'instauration de cette visite prénatale supplémentaire.
  L'argument selon lequel 20 à 25 % de grossesses surviennent sans avoir été programmées ne résiste pas aux bénéfices que procure une visite « préalable à la grossesse » par la mise en perspective de toutes situations pré ou périnatales, susceptibles de perturber le déroulement normal de la

gestation. Elle peut parfaitement correspondre à la consultation d'arrêt de contraception en vue d'une future grossesse.

— L'information destinée au grand public :
Les campagnes de presse et d'information ont le devoir de privilégier, de façon répétée, l'aspect pédagogique en évitant à tout prix de stigmatiser, de diaboliser et encore plus de susciter un sentiment de culpabilité chez les femmes enceintes.
Les manifestations de ce type existent dans le monde entier. Le 9 septembre est célébrée comme « La Journée Mondiale du SAF ».
De nombreux pays, organismes de santé, l'OMS participent à cette campagne. Qu'en est-il en France ? Seuls deux communiqués de presse (exemplaires) ont été diffusés, sans grand retentissement en provenance de deux ARS. Les médias français ont été particulièrement discrets en 2015.
La télévision et tous les médias en général sont pourtant les mieux placés, à l'initiative des tutelles et des organismes de santé, pour atteindre le grand public et promouvoir une diffusion de masse
Cette information peut également provenir de parents ou de proches qui ont eu à faire face, dans leur environnement immédiat, à ces troubles causés par l'exposition prénatale à l'alcool, et qui s'expriment par l'intermédiaire de livres à la fois personnels et pédagogiques comme « Maija, le petit volcan » [34] ou « La tête en désordre » [35].

La formation

Elle doit trouver sa place et s'imposer

— Au cours des études médicales
De même que l'addiction est enseignée dans plusieurs programmes de pathologie, l'alcoolisation fœtale devrait être programmée dans les cursus, consacrés à la nutrition, à la gynécologie obstétrique et à la pédiatrie.

— Chez les praticiens en exercice, généralistes et spécialistes, dans le cadre du développement professionnel continu (DPC)
Les tableaux cliniques du SAF incomplets, partiels ou purement comportementaux sont très peu connus, ce qui peut expliquer leur sous-estimation.

— Dans l'enseignement des professions de santé concernées par :
  - la grossesse, la naissance, le nouveau-né et l'adolescence (et en particulier les sages-femmes)
  - les troubles psychologiques ou comportementaux des enfants scolarisés et des adolescents ;

— Dans les programmes d'enseignement des professeurs des écoles et des professeurs des Sciences de la Vie et de la Terre.

La prévention

Il n'y a pas de traitement curatif du SAF.

La prévention représente une donnée essentielle mais délicate car l'alcool reste en France, un sujet tabou, particulièrement chez la femme enceinte.

Elle est d'autant plus impérieuse que tout arrêt d'alcoolisation au cours de la grossesse, réduit d'autant les conséquences fœtales, notamment neuro toxiques.

Par ailleurs, la détection précoce chez le nouveau-né permet d'envisager une prise en charge spécifique pour lui-même, pour son environnement familial mais aussi en vue de futures grossesses.

Entrent dans le champ de la prévention :

— la réactualisation et le renforcement des mesures administratives de 2006 [1], insuffisamment efficaces :
  - Le logo sur les bouteilles de boissons alcoolisées à totalement reconsidérer dans sa taille, son symbole, son positionnement, sa lisibilité).
  - Le message sanitaire rappelant les dangers de l'alcool pour l'enfant à naître.

— La visite pré-conceptionnelle.

— L'auto questionnaire à généraliser le plus tôt possible au cours de la grossesse.

— La consultation prénatale du 4e mois qui permet avec la sage-femme un bilan complet du vécu de la grossesse, une préparation aux échéances de l'accouchement et de la naissance. Cette période de la grossesse est idéale pour la mise en place de staffs de parole et l'intervention d'addictologues.

— La mise en application des biomarqueurs biologiques modernes de l'alcoolisation déjà considérés comme une avancée majeure dans d'autres pays. Leur large utilisation témoignerait de la volonté des pouvoirs publics de lutter avec détermination contre un fléau qui atteint la fraction sensible, vulnérable et sans défense de la société : le fœtus.

Les aspects éthiques et juridiques

1. — L'alcoolisation fœtale crée une situation singulière. Elle concerne deux sujets inter actifs :
   a. La mère, censée être à l'origine du désordre sans pour autant toujours en connaitre l'existence ou subir elle-même de conséquences perceptibles ;
   b. Le fœtus, victime d'effets délétères, parfois sévères et importants, sans en être responsable.

Le risque de plainte contre la mère n'est pas hypothétique. Au Royaume Uni, un directeur d'établissement pour handicapés a assigné en justice la mère d'un enfant gravement atteint après avoir été convaincue de consommation d'alcool durant la grossesse. Des cas similaires ont été rapportés aux États Unis.

2. — Que faire des éléments de détection
L'auto questionnaire est proposé après explications détaillées aux parturientes. Les échecs proviennent en réalité des femmes qui ne savent ni lire ni parler le français. Ils rendent nécessaire d'adapter les documents.

Des difficultés peuvent surgir avec les biomarqueurs, alors qu'ils apportent la certitude d'une consommation d'alcool même ancienne. En fait, pour éviter l'obstacle éthique, l'alcoolisation fœtale doit être considérée, au même titre que le diabète gestationnel et l'hypertension gravidique, comme une maladie chronique qui impose chez la mère une surveillance, des contrôles et des dosages biologiques afin de prévenir les désordres fœtaux.

Les biomarqueurs trouvent alors légitimement leur place dans la surveillance de la grossesse et leur indication ne peut être considérée comme un non-respect de la vie privée, tout en répondant aux obligations d'une mesure contraignante : justification, proportionnalité, transparence.

RECOMMANDATIONS

Considérant :

— L'extrême gravité des désordres provoqués chez l'enfant à naitre par la consommation d'alcool au cours de la grossesse ;

— L'inquiétante fréquence des consommations de boissons alcooliques pendant la grossesse ;

— Les avancées significatives de la recherche qui attestent de l'effet neurotoxique de l'alcool sur les structures sensibles du cerveau ;

— Les possibilités de détection de l'alcoolisation maternelle et fœtale par des auto-questionnaires validés et des dosages de biomarqueurs spécifiques et fiables ;

— L'exposition prénatale à l'alcool comme une maladie chronique qui nécessite au même titre que le diabète gestationnel et l'hypertension gravidique une prise en charge préventive et curative.

L'Académie nationale de médecine recommande :

1. — À l'occasion de la nouvelle Loi Santé, de modifier immédiatement l'arrêté du 02 octobre 2006 :
   a. Agrandir et assurer une meilleure mise en valeur du logo.
   b. Repositionner le message sanitaire.
2. — Recourir à un vaste plan d'information et de formation :
   a. Chez les femmes en âge de procréer au cours des consultations de contraception et de préparation à la naissance.
   b. Auprès de tous les professionnels de santé impliqués dans la naissance : gynécologues, obstétriciens, sages-femmes, pédiatres, médecins généralistes, pharmaciens, pendant les études initiales et spécialisées.
   c. En direction du public, par des campagnes répétées d'information dans les médias, et en particulier la télévision, sous l'égide des ARS, sans stigmatiser ou culpabiliser.
   d. Auprès des pouvoirs publics confrontés à l'importance des conséquences sociales et humaines comparées aux bénéfices économiques du commerce de l'alcool.
   e. Inscription des « effets de l'alcool au cours de la grossesse » dans les programmes scolaires.
3. — Instaurer une politique de prévention pour la grossesse.
   a. Promouvoir la consultation pré-conceptionnelle :
      - à l'arrêt de la contraception pour les grossesses désirées ;
      - chez l'adulte jeune (voire à l'adolescence) pour les 25 % de grossesses imprévues.
   b. Accorder avec la Sage-Femme une place privilégiée à la consultation prénatale du 4e mois, afin de conseiller l'arrêt de l'alcool pour la suite de la grossesse, faire intervenir l'addictologue et assurer la parturiente d'un accompagnement approprié.
   c. Généraliser l'auto-questionnaire et utiliser les dosages de biomarqueurs par prélèvement capillaire chez la mère et méconial chez le nouveau-né.
4. — Développer un réseau sanitaire de prise en charge des enfants atteints de TCAF avec ;
   a. Les différentes structures existantes (CAMSP, CMPP, CMP) ;
   b. La création, dans le cadres des ARS ou des Nouvelles Régions, de Centres Ressources Régionaux pour la Prévention de l'Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale, d'abord expérimentaux puis généralisés pour assurer aux familles un accompagnement

psychologique éducatif et social et, favoriser l'insertion sociale et scolaire des enfants.

5. — Entreprendre une Action Nationale de Recherche dédiée à l'« Alcoolisation Fœtale ».

   a. En soutenant et coordonnant les sites de recherche existants.
   b. En orientant les programmes sur :

      - Les effets neurotoxiques de l'alcool aux différentes périodes de la grossesse.
      - L'incidence des consommations modérées ou excessives type Beuverie express.
      - La place des biomarqueurs.

6. — Déclarer l'alcoolisation fœtale : **« GRANDE CAUSE NATIONALE »** dont l'ambition est de protéger la jeunesse et son avenir avec un seul mot d'ordre :

   « Tolérance zéro alcool pendant la grossesse ».

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES (par ordre d'audition)

D. LAMBLIN (Pédiatre à la Réunion, Président de SAF France), MJ. SAUREL CUBIZOLLES (Unité INSERM U1153 Paris équipe EPOPE), D. SUBTIL (Gynécologue Obstétricien Hôpital Jeanne de Flandre CHRU Lille), D. GERMANAUD (Neuro-radiologue CHU Robert Debré Paris), L. VALLEE (Neuropédiatre CHRU Lille), V. MEZGER (Directeur de Recherche CNRS Hôpital Pompidou Paris), O. PIERREFICHE (Unité INSERM ERi24 Université Picardie Jules Verne Amiens), M NAASSILA (Directeur de Recherche INSERM ERi24 Université Picardie Jules Verne Amiens, Président de la Société Française d'Alcoologie, Membre de l'Académie de pharmacie), B. GONZALÉS (Directeur de Recherche INSERM Unité ERi28 Université de Rouen), M.F. MAMZER (Présidente du Comité d'Éthique au CHU Necker Paris).

PERSONNALITÉS CONSULTÉES (au nom de la Commission VI : Addictions)

G. DUBOIS (Président, Membre de l'Académie Nationale de Médecine), J.P. GOULLÉ Secrétaire, Membre de l'Académie Nationale de Médecine) M. HAMON (Membre de l'Académie Nationale de Médecine).

RÉFÉRENCES

[1] Étude de la Fondation pour la recherche en alcoologie. Communiqué de presse du 26 janvier 2016. [En ligne] Disponible sur : http://www.fondationrecherchealcoologie.org/resultats-de-recherches (consulté le 22 mars 2016).

[2] Arrêté du 2 octobre 2006 relatif aux modalités d'inscription du message à caractère sanitaire préconisant l'absence de consommation d'alcool par les femmes enceintes sur les unités de conditionnement des boissons alcoolisées. JORF nº 229 du 30 octobre 2006 page 14626. Mission consolidée au 7 janvier 2016, texte nº 16.

[3] Costentin J. Le vin parmi les boissons alcooliques, l'alcool parmi les drogues. La lettre du Centre National de Prévention, d'Études et de Recherches sur en toxicologie. Lettre Nº XXXIII, déc. 2014;1-3.

[4] Nordmann R. Consommation d'alcool, de tabac ou de cannabis au cours de la grossesse. Bull Acad Med. 2004;188(3):519-521.

[5] Saurel-Cubizolles MJ, et *al.* Consommation d'alcool pendant la grossesse et santé périnatale en France en 2010. L'alcool, toujours un facteur de risque majeur pour la santé en France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2013; numéro thématique 16-17-18.

[6] Lemoine P, Harousseau M, Barteyru J, Menuet JC. Les enfants des parents alcooliques. Anomalies observées : à propos de 127 cas. Ouest Med. 1968;6:476-82.

[7] Jones K, Smith DW, Streissguth AP. Pattern of malformation of chronic alcoholic mothers. Lancet;173(1):1267-1271.

[8] Dehaene Ph. La grossesse et l'alcool. Presse universitaire de France. 1995;127 p.

[9] Kaminski M, Rumeau-Rouquette C, Schwartz D. Alcohol consumption among pregnant women and outcome of pregnancy. Rev Epidémiol Med Soc Santé Publique. 1976;24:27-40.

[10] Kaminski M, Rumeau C, Schwartz D. Alcohol consumption in pregnant women and the outcome of pregnancy. Alcohol Clin Exp Res. 1978;2(2)155-63.

[11] Lemoine P, Lemoine H. Avenir des enfants de mères alcooliques (étude de 105 cas retrouvés à l'âge adulte) et quelques considérations d'ordre prophylactique. Annales de Pédiatrie (Paris). 1992;39;226-235.

[12] Steinhausen HC. Long term psychopathological and cognitive outcome of children with fetal alcohol syndrome. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychology. 1993;32:990-994.

[13] Famy C, Streissguth AP, Unis AS. Mental illness of adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects. Am Journ Of Psy. 1998;155:552-554.

[14] Delteil F. Parcours de soins des enfants présentant de troubles du langage et des apprentissages. Séance Académie Nationale de Médecine. Mardi 30 juin 2015.

[15] Streissguth AP et *al.* Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. JAMA. 1993;265, 15:1961-1967.

[16] Enquête INPES et MILDELA réalisée par BVA du 25 au 27 juin 2015. « Perception du risque de la consommation d'alcool pendant la grossesse ».

[17] Silvestre De Ferron B. Alcool et mémoire : implication de la sous unité GluN2B et de KCC2 dans les perturbations de la plasticité synaptique bidirectionnelle dans l'hippocampe après exposition précoce à l'éthanol. Thèse de doctorat, Université de Picardie Jules Verne, Amiens le 22 septembre 2015.

[18] Clarren SK, Alvard EC, Suvri SM, Streissguth AP. Brain malformation related to prenatal exposure of ethanol. J. Pediat. 1978;92:64-67.

[19] Riikonen R, Salonen I, Partanen K, and Verho S. Brain perfusion SPECT and MRI in fetal alcohol syndrome. Rev Med Child Neuro. 1999;41:652-659.

[20] Ikonomidou C. Ethanol induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. Science. 2000;287:1056-1060.

[21] Naassila M and Daoust M. Effect of prenatal and postnatal exposure on the developmental profile of mRNAs encoding NMDA receptor subunits in rat hippocampus. Neurochem. 2002; 80:850-860.

[22] Richardson DP, et *al.* Impaired acquisition in the water maze and hippocampal long term potentiation after chronic prenatal ethanol exposure in the guinea pig. Europ J Neurosc. 2002; 16:1593-1598.

[23] Oshiro WM et *al.* Selective cognitive deficits in adult rats after prenatal exposure to inhaled ethanol. Neurotoxicol Teratol. 2014;45:44-58.

[24] Jegou S, Gonzales B. Prenatal alcohol exposure affects vasculature development in the neonatal brain. Ann Neurol. 2012;72(6)952-60.

[25] Vall D and al. Alcohol consumption during pregnancy and advise neurodevelopmental outcomes.. Epidemiol Community Health. 2015;61(10):927-9.

[26] Smith K, Naassila M, et *al.* Altered white matter integrity in whole brain and segments of corpus collosum, in young social drinkers with binge drinking pattern. Addict Biol. 2015;doi 10.1111/adb, 12332.

[27] de Chazeron I, Lloran PM, Ughetto S, Venditelli F, Boussiron D, Sapin V, et *al.* Is pregnancy the time to change alcohol consumption habits in France? Alcohol Clin Exp Res. 2008; 32(5):863-73.

[28] Fline-Barthes MH, Vandendriessche D, Gaugue J, Urso L, Therby D, Subtil D. Dépistage des situations de vulnérabilité psychosociale et toxicologique pendant la grossesse : évaluation d'un auto questionnaire par comparaison aux données du dossier médical. Journal de Gynécologie Obstétrique et Reproduction. 2015;44:433-42.

[29] Varescon IGJ, Wendland J. Alcool et grossesse. Première utilisation du questionnaire T-ACE dans une population française. Alcool Addictol. 2007;29:221-6.

[30] Le Roux P, Le Luger B, Goullé JP, Chabrolle JP. Alcoolisme fœtal. Un marqueur biologique, la gamma glutamyl-transferase. La Presse Médicale. 1987:444-45.

[31] Consensus of the Society of Hair Testing (SOHT). Consensus for the use of alcohol markers in hair for assessment of both abstinence and chrome excessive alcohol consumption. Congrès de Bordeaux 13 juin 2014.

[32] Hines SK, Huestis MA et *al.* Clinical sensitivity and specificity of meconium fatty acid ethyl ester, ethyl glucuromide and ethyl sulfate of detecting maternal drinking during pregnancy. Clin Chem. 2015;61(3):523-32.

[33] Crépin G, Dehaene Ph. Le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale. Journée bi-académique médecine/pharmacie du 14/03/2014.

[34] Faudou-Souvrisse V. Maya, petit volcan 2015, 40 pages. 20 illustrations, Edit. Attrape Lune.

[35] Dartiguenave C, Toutain S. La tête en désordre 2014, 24 pages. Edit. L'Harmattan.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 623-637

VIE DE L'ACADÉMIE

Ce rapport présenté en séance le mardi 9 février 2016.
Ce texte a été mis à jour le 24 mars 2016.

Observations et propositions sur le coût des nouveaux traitements et solidarité nationale

Mots-clés : Coûts des soins. Dépenses de santé. Contrôle des coûts.

Economic relevance of new treatments

Key-words: Health care costs. Health expenditure. Cost control.

Michel HUGUIER *, Gérard MILHAUD *, Renaud DENOIX de SAINT MARC*, Gilles BOUVENOT* (Rapporteurs)

Au nom de la Commission VIII (Assurance maladie)**.

Les membres de la Commission déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de ce rapport.

Des annexes figurent dans le Bulletin en ligne.

RÉSUMÉ

Le coût de certains médicaments issus des biotechnologies devient considérable et leur prise en charge par l'assurance maladie problématique. Ainsi, en 2013 le coût du traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge a été de 429 millions ; celui des hépatites C les plus graves (F3 et F4) est estimé à 1,7 milliard. Le coût du traitement des mélanomes cutanés métastasés par deux anticorps monoclonaux est, aux USA, de 296 000 $ par malade. Ces coûts justifient une extrême rigueur dans les prescriptions médicales et leur contrôle. En tout état de cause, des études médicales bénéfice/risques robustes et des avis éthiques autorisés sont indispensables pour fonder les choix politiques qui deviendront nécessaires. Dans ces

* Membre de l'Académie nationale de médecine.
** La commission comprend en outre : D Bertrand, G Dubois, C Géraut, JP Giroud, G Nicolas, C Rossignol, membres de l'Académie nationale de médecine.

évaluations médicales, l'exploitation des données de façon indépendante des laboratoires est indispensable pour assurer leur intégrité scientifique. Les choix seront moins difficilement acceptés par la société civile qu'elle sera sensibilisée aux études scientifiques. Par ailleurs, à côté de l'Agence européenne du médicament, une Agence de fixation des prix et une centrale d'achats européenne auraient plus de poids dans les discussions avec les laboratoires pharmaceutiques que chacun des pays de l'Union.

SUMMARY

Healthcare expenditures for biotechnology drugs are considerable and paid by the public health insurance with increasing difficulties. For instance in 2013 the cost for neovascular age-related macular degeneration was € 429 million ; for the most virulent forms of hepatitis C (F3 and F4) cost was estimated at about € 1.7 billion. In the USA, drugs expenditures for previously untreated melanoma without BRAF mutation with two monoclonal antibodies average $ 296.000 per patient. When these costs are considered it appears that an independent evaluation of the data gathered during randomized testing are more important than any possible conflict of interest. The prescription and control of these high-cost drugs should therefore be extremely rigorous. Next to the European Committee of Health and Medical Products, a European Agency for price determination and a Central European Purchase Agency would carry more weight with laboratories than each EU country individually. In any case, political choices will be necessary and all the more accepted that they are based on strong medical studies and authorized ethical advices. These decisions will also be more readily accepted if civil society is involved in that debate.

La motivation des médecins les pousse à mettre toutes les ressources disponibles au service de leurs patients y compris les progrès marginaux obtenus à un coût élevé [1]. Ces coûts étaient acceptables par l'Assurance maladie (AM) qui les prend en charge en totalité (dans le cadre d'affections de longue durée) ou presque, tant qu'ils étaient limités ou bien qu'ils concernaient une population peu nombreuse [2].

Aujourd'hui, nous disposons de plus en plus de médicaments plus efficaces, mieux tolérés, mais infiniment plus chers, en particulier ceux qui sont issus des biotechnologies. De plus, ils concernent des populations importantes [3]. Les conséquences

[1] Même si un accord cadre du 16 décembre 2011entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et l'Industrie officialise des ristournes secondaires.

[2] Ainsi, dans certaines indications de la mucoviscidose, le traitement par l'ivacoftor (Kalydeco® de Vertex pharmaceutical) avait un coût mensuel de l'ordre de 19 500 euros, remboursés à 65 %. Mais il concernait moins de cent cas en France. Un autre exemple est celui de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne dont le coût de traitement par eculizumab (Soliris® d'Alexion) atteint 300 000 euros par an. Mais cela ne concerne qu'une cinquantaine de malades.

[3] Par exemple, une étude de l'Institut Curie a montré que, pour les cancers du sein dans les années 80, le coût de six mois de traitements était d'environ 150 euros ; au début des années 90, il était estimé à 760 euros ; et en 2002, avec le traitement par un anticorps monoclonal, il s'élevait en moyenne à 18 000 euros [Perez A. Cancer : le prix de nouvelles chimiothérapies risque de limiter leur diffusion. Les Échos 26 03 2003].

économiques de ces innovations thérapeutiques pour l'AM ne peuvent plus être éludées [4].

Aussi l'Académie nationale de médecine s'est préoccupée de cette évolution tout en gardant à l'esprit les valeurs de solidarité, de responsabilité, de liberté, d'humanisme et d'éthique qui sont les fondements de notre système d'AM.

Ce rapport prolonge la réflexion menée en 2011 sur les traitements anticancéreux [1]. Son objectif est, à partir d'exemples, d'essayer de répondre aux deux questions suivantes : quels éléments scientifiques médicaux permettent de fonder les décisions et jusqu'où les régimes d'AM pourront-ils prendre en charge le coût de ces traitements [5] ?

LA DÉGÉNERESCENCE DE LA MACULA LIÉE À L'AGE (DMLA)

Épidémiologie et traitement

La DMLA atteint 2 % à 2,5 % de la population âgée de 65 à 87 ans soit environ 1 700 000 personnes. Elle est sèche, dans 60 % des cas et humide (avec néo vaisseaux) dans 40 % des cas [2]. Elle peut alors être traitée efficacement par des injections intra-oculaires d'anticorps monoclonaux (anti *vascular endothelium growth factor,* VEGF) qui stabilisent ou font régresser les lésions. En 2011, 300 000 personnes ont été ainsi soignées.

Schématiquement, le traitement dure deux ans à raison de huit à dix injections la première année et, en moyenne, huit injections la seconde année.

Coûts

En France seul un fragment d'anticorps monoclonal, le ranibizumab (Lucentis® du laboratoire Novartis) avait reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la DMLA. Le coût du produit pour une injection a baissé de 1 200 euros en 2012 à 816 euros en mars 2015 [6]. Ces coûts expliquent que le Lucentis® ait été le médicament le plus cher des prescriptions extrahospitalières publiques en 2013. Pris en charge à 100 % par l'AM [7] il lui en a coûté 182 millions d'euros en 2009,

[4] Ainsi, en 2014, l'objectif de croissance de l'ONDAM était de 2,7 %. Les estimations ont montré qu'elle serait de 3,3 % et même de 3,8 % pour la médecine de ville. Or cette augmentation a été attribuée, essentiellement, au coût du traitement de l'hépatite C.

[5] Ces questions se posent aussi, à un moindre degré, pour les investigations diagnostiques : le raffinement des moyens d'exploration dont nous disposons contribue aux progrès diagnostiques, mais les coûts unitaires augmentent de façon plus proche d'une exponentielle que d'une croissance linéaire, de l'échographie à la scannographie avec émission de positons ou encore de la biochimie à la génomique.

[6] Il existe d'autres médicaments voisins comme l'aflibercept (Eylea® de Bayer) qui coûte 807 euros par injection.

[7] Il était cette année-là, le 9e en termes de coûts pour l'AM.

chiffre en progression de 30 % par rapport à l'année précédente et 429 millions d'euros en 2013.

La question du bevacizumab

L'anticorps anti VEGF, le bevacizumab (Avastin® de Roche) qui a une AMM pour le traitement de certains cancers (colorectaux, seins, etc.) a fait la preuve dans la DMLA d'une efficacité similaire à celle du ranibizumab [8] [3]. Son prix unitaire était d'environ 50 euros. Mais le laboratoire n'a pas fait de demande d'AMM pour la DMLA. De plus, pour traiter de façon consécutive plusieurs malades atteints de DMLA, l'Avastin® nécessite un reconditionnement qui doit se faire dans de parfaites conditions d'asepsie [9]. Pour ces raisons, son utilisation dans la DMLA a été interdite en juillet 2012. Néanmoins, elle a fait l'objet d'un arrêté de recommandation temporaire d'utilisation pour les ophtalmologistes hospitaliers dans cette indication à partir de septembre 2015 [10].

L'HÉPATITE C

Épidémiologie et traitement

La prévalence de l'hépatite virale C en France est estimée à 200 000 cas. L'incidence est difficile à préciser en raison du caractère pauci symptomatique de sa phase aigüe. Elle est de l'ordre de 5 000 cas par an [11]. Le principal mode de contamination était, il y a une vingtaine d'années la transfusion sanguine ; actuellement ce sont les injections chez les toxicomanes [4].

L'histoire naturelle montre un passage à une forme chronique dans 70 % à 80 % des cas, peu active pour la moitié des malades (100 000 cas ± 10 000), modérément pour 30 % (60 000 ± 10 000), et très active pour 20 % (40 000 ± 10 000). Ces deux dernières formes évoluent vers une cirrhose et dans 30 % des cas vers un carcinome hépato-cellulaire, tous deux responsables d'environ 3 000 décès par an. L'hépatite C augmente par ailleurs le risque relatif de lésions cardio-vasculaires, rénales, diabétiques, etc.

---

[8] Sur le plan médical, un essai randomisé portant sur 1 185 patients n'a pas montré de différence entre l'effet bénéfique des deux molécules, Lucentis® et Avastin® (New Eng J Med 2011) Les taux d'effets secondaires étaient de 19 % pour le Lucentis® et de 24 % pour l'Avastin®, différence qui n'était pas statistiquement significative avec une bonne puissance du test.

[9] Expérience de l'Hôtel Dieu de Paris dans le reconditionnement du produit utilisé en cancérologie.

[10] On a estimé que cet atermoiement de près de trois ans a coûté près de 600 millions d'euros à l'AM. En mars 2014, les laboratoires Roche et Novartis ont été condamnés à 182 millions d'amende pour accord illicite par la justice italienne.

[11] Des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) donnent une réponse en 30 min, mais doivent être validés ensuite.

Un examen morphologique (élastométrie) permet d'apprécier la fibrose hépatique avec une très bonne valeur prédictionnelle et de classer les lésions de F1 à F4, les plus sévères.

Des antiviraux à action directe, essentiellement à base de sofosbuvir (Sovaldi® de Gilead), ont révolutionné l'efficacité des traitements antérieurs. Inférieure à 50 % avec l'interféron seul, elle est passée à plus de 90 % avec le sofosbuvir [12]. La durée du traitement est réduite à trois mois ; les effets indésirables sont limités avec, à l'inverse, un effet symptomatique bénéfique, notamment sur l'asthénie.

Coûts

Le coût du traitement par le Sovaldi, initialement de 80 000 euros, est de 41 000 euros depuis novembre 2014. Traiter tous les malades reviendrait, en France, à près de 8 milliards d'euros, somme un peu supérieure au déficit du régime général de l'AM en 2015.

Aussi, un rapport de l'Association française d'étude du foie (AFEF) de 2014 a-t-il proposé une stratégie thérapeutique consistant, jusqu'à fin 2016, à limiter ce traitement aux malades dont les lésions hépatiques sont les plus graves (F3 et F4), soit environ 40 000 malades [4]. Le coût en est estimé à 1,7 milliard d'euros [13]. L'éradication virale dans ces formes devant permettre, dans une étape ultérieure proche, de traiter des formes moins graves à enveloppe financière constante.

CANCÉROLOGIE : LES THÉRAPIES CIBLÉES

L'évolution des traitements en cancérologie a été marquée 1) par la complexité de leurs indications faisant intervenir la notion de thérapie ciblée, 2) par l'immunothérapie, 3) enfin par le fait que la notion de traitement d'anomalies génomiques tende à se substituer à celle de traitements de cancers par organes.

Les coûts de plus en plus élevés de ces traitements sont particulièrement préoccupants [5]. Leur prise en charge par l'AM doit prendre en compte le bénéfice apporté en termes de survie et de qualité de vie, l'éthique, mais aussi les contraintes économiques afin de ne pas aggraver le déficit de l'AM. Ainsi, les centres anticancéreux ont dû adapter, depuis 2013, leurs indications thérapeutiques sur des critères

[12] L'AMM de deux nouveaux médicaments le Viekirax® et l'Exviera® des laboratoires Abbvie l'été 2015 devrait encore modifier ces données.

[13] En fait, le Sovaldi®, pour être plus efficace, doit être associé à un autre médicament, Daklinza® ou Olysio®, qui coûte près de 35 000 euros portant le coût total du traitement à 75 000 euros. Un autre médicament, le Harvoni® de Gilead assure une bithérapie intégrée qui nécessite seulement deux mois de traitements pour un coût de 32 000 euros. Enfin, le Viekirax® d'Abb-Vie qui associe aussi deux molécules coûte pour 12 semaines de traitement 39 000 euros ce qui suffit pour le sous type 4 du virus, mais nécessite d'être associé à l'Exviera® pour le sous type 1, le plus répandu, pour un prix de 42 500 euros. L'apparition de traitements encore plus efficaces sur l'ensemble des virus et mieux tolérés devrait encore modifier ces données.

économiques, en fonction des variations de prise en charge financière par les tutelles [14].

Un exemple ancien : la chimiothérapie intra-artérielle dans les métastases hépatiques de cancer colorectaux [6].

Dans les métastases hépatiques de cancers colorectaux, il avait été montré expérimentalement et sur de petites cohortes de patients que la chimiothérapie intra-artérielle hépatique délivrée de façon continue par une pompe implantable était plus efficace que l'administration intraveineuse. Mais le coût de la pompe était très élevé à l'époque (fin des années 1980), de l'ordre de 10 000 euros. Une étude prospective contrôlée sur les deux modes d'administration a prouvé un bénéfice statistiquement significatif de la chimiothérapie intra-artérielle sur la survie, mais un taux de complications graves (cholangites sclérosantes, hépatites chimiques) très important et une augmentation moyenne de durée de survie limitée à quatre mois. Cette étude a autorisé l'AM à cesser de prendre en charge le financement de ces pompes implantables, ce qui a été bien accepté par la communauté médicale.

D'autres exemples

Des essais randomisés multicentriques ont montré des progrès apportés en termes de médianes de survie et de meilleure tolérance aux médicaments dont les coûts onéreux paraissaient, cependant, encore supportables pour l'AM.

Ainsi, dans les cancers de la prostate avec métastases osseuses symptomatiques, résistant à la castration, un essai randomisé sur le bichlorure de radium (Xofigo® de Bayer) a montré que la médiane de survie globale passait de 11,2 mois (placebo) à 14 mois [7]. Le traitement nécessite une injection mensuelle dont le coût était de l'ordre de 4 900 euros (février 2014), pendant six mois. Dans les cancers du pancréas métastasés, l'association de Nab-paclitaxel à la gemcitabine augmente la médiane de survie par rapport à la gemcitabine seule de 6,7 mois à 8,5 mois, au prix d'effets secondaires (notamment des neutropénies) non négligeables [8].

Dans d'autres cancers, les coûts sont beaucoup plus élevés. Un essai randomisé dans les mélanomes métastasés, sur près d'un millier de malades, a montré que le temps moyen sans progression tumorale passait de 2,9 mois avec le traitement de référence qui était l'ipilimumab (Yervoy® des laboratoires BMS) à 6,9 mois avec le nivolumab (Opdivo® de BMS) et à 11,5 mois avec l'association des deux [9]. En revanche, celle-ci entraine plus d'effets secondaires, notamment de complications digestives, et surtout le coût est de l'ordre de 296.000 $. Un autre essai vient de montrer la supériorité et la meilleure tolérance du pembrolizumab (Keytruda® des laboratoires Merck, Sharp et Dohme) par rapport à l'ipilimumab, mais le coût en est notablement plus élevé [10].

[14] C'est la question actuelle (février 2016) de la révision de la « liste en sus » des budgets hospitaliers.

Dans les cancers du poumon non épidermoïdes, non à petites cellules le nivolumab s'est avéré supérieur en termes de survie et de tolérance au docetaxel (Taxotère® de Sanofi-Aventis) [11]. Il en est de même dans les cancers du rein métastasés, du docetaxel par rapport à l'évérolimus (Afinitor® de Novartis) [12].

D'autres agents immunostimulants onéreux sont en cours d'évaluation pour traiter d'autres cancers, (tête et cou) comme le penbrolizumab dans les cancers de l'ovaire ou de la prostate, etc.

Conclusion

Les résultats des essais contrôlés montrent que si des gains sont prouvés en termes de médianes de survie ils restent assez limités. Ces résultats s'expliquent par le fait qu'une faible proportion de patients a une survie prolongée ouvrant ainsi la notion de chronicisation des affections malignes.

Ces expériences montrent aussi que les laboratoires obtiennent pour un médicament l'AMM, le plus souvent sur la base d'études montrant leur efficacité pour une forme peu fréquente de cancer. La recherche, l'élaboration du produit permettent d'obtenir du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) des prix élevés. Des études ultérieures sur le même médicament, montrant un bénéfice en termes de médianes de survie et de tolérance dans d'autres cancers qui touchent beaucoup plus de malades, augmentent alors considérablement le coût pour l'AMM qui les prend en charge. L'exemple des mélanomes montre encore qu'une baisse limitée du prix des médicaments, est compensée par le fait qu'au coût des monothérapies, se substitue et s'ajoute celui d'associations médicamenteuses plus efficaces mais encore plus onéreuses.

Pour ces raisons, à côté des essais randomisés, une importante voie de recherche est l'identification, avec une bonne probabilité, des sous-groupes de patients qui bénéficieraient le plus, en termes de survie, de ces nouveaux traitements, notamment par des études génomiques, comme cela avait été amorcé pour les cancers colorectaux [13].

L'IMMUNOSUPPRESSION DE LA TRANSPLANTATION RÉNALE

Épidémiologie et traitement

Les 30 000 insuffisants rénaux qui ont une transplantation rénale fonctionnelle doivent avoir un traitement immunosuppresseur à vie. Les traitements de référence sont la ciclosporine A et le tacrolimus dont la néphrotoxicité chez les greffés hépatiques ou cardiaques est prouvée : elle entraîne une insuffisance rénale dans environ 10 % des cas à 10 ans. Une protéine de fusion produite sur des cellules ovariennes de hamster, le belatacept (Nulojix® de Bristol-Myers Squibb) exempt de

néphrotoxicité, retarde de deux ans l'altération fonctionnelle du rein greffé et la nécessité du recours à la dialyse [14].

Coûts

Le coût du traitement par le Nulojix® est d'environ 13 000 euros par an ; celui du tacrolimus de 5 000 euros par an, celui de la dialyse de 100 000 euros par an. Les estimations montrent que le traitement pendant 12 ans d'un malade de 70 Kg par le belatacept coûte près de 160 000 euros. Le traitement pendant la même durée d'un malade par le tacrolimus revient à 60 000 euros. Celui d'un malade traité dix ans par le tacrolimus, puis deux ans par dialyse coûte 250 000 euros. Ainsi, le différentiel entre les deux stratégies thérapeutiques sur douze ans pour dix malades d'un poids moyen de 60 Kg est de l'ordre de 500 000 euros.

COMMENTAIRES

D'ordre médical

Évolutions épidémiologiques

Les exemples de la DMLA et de l'hépatite C ont en commun les coûts élevés de leurs traitements. En fait, ils diffèrent notablement dans leurs évolutions : il est logique de prédire que l'incidence de l'hépatite C diminuera avec l'accompagnement des toxicomanes et l'éradication du virus avec les antiviraux. Inversement, la prescription du ranizumab ou de ses homologues va considérablement s'accroitre pour traiter la DMLA en raison du vieillissement de la population et du fait de l'extension de ses indications au très grand nombre de patients atteints de rétinopathies diabétiques (estimé à un million en France) ou d'occlusions veineuses rétiniennes.

Bénéfice-risque

Les bénéfices apportés par un nouveau médicament sont fondés sur des essais randomisés « de supériorité » [15]. Dans ces essais, les contreparties médicales sont évaluées par des critères de jugement secondaires au sens statistique. Dans les exemples cités, les bénéfices des traitements en termes à la fois d'efficacité et de tolérance ont été prouvés par de tels essais randomisés. Mais l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu par le Comité de transparence de la Haute autorité de santé, importante pour la DMLA et l'hépatite C, est plus limitée pour l'immunosuppression de la transplantation rénale [15].

[15] Qui diffèrent dans leur principe de base (hypothèses nulles différentes) des essais dits « d'équivalence ».

Coût-efficacité

Nos exemples montrent qu'il est nécessaire de relier le coût des traitements à leurs résultats en termes de santé exprimés en unités physiques comme le nombre d'années de vie gagnées pondérées par leur qualité (*quality-adjusted life-years,* QALY) [16] [16-18]. Le traitement de la DMLA, par exemple, apporte une inestimable amélioration de qualité de vie (autonomie et possibilités offertes par la vision) sans modifier la durée de vie. Le traitement de l'hépatite C augmente à la fois la qualité de vie et sa durée, grâce aux complications qu'il évite.

Coût-bénéfice

Un autre type d'études dit « coût-bénéfice », tenant compte de maladies évitées, évalue par rapport à une situation de référence la somme des différences entre les coûts des prises en charge dans cette situation de référence et en cas de nouveau traitement (encore peut-on distinguer les études coût-bénéfice absolu et coût-bénéfice relatif). Par exemple, dans l'hépatite C, on tiendra compte des coûts induits des traitements des cirrhoses et des carcinomes hépato-cellulaires par des transplantations hépatiques [17] ou des chimiothérapies des carcinomes que le traitement antiviral permet d'éviter. En cas de divergences entre les résultats d'études coût-efficacité et coût-bénéfice, des méthodes d'aide à la décision (agrégation coût-efficacité en moyenne ou coût-efficacité marginale) ont été développées.

Les prix

De façon générale, les travaux de recherche amènent les industries biomédicales et pharmaceutiques à développer des offres technologiques toujours plus sophistiquées, plus efficaces, mais plus coûteuses. La détermination des prix fait l'objet d'âpres discussions entre les industriels et les pouvoirs publics, en l'occurrence le CEPS après avis de la Commission de transparence de la Haute autorité de santé (HAS) sur le service médical attendu et l'amélioration que le nouveau traitement apporte par rapport aux traitements de référence. Dans ces discussions, les pouvoirs publics sont en situation d'infériorité pour des produits innovants en situation de monopole. Néanmoins, l'importance des marchés fait que cette situation est rarement très prolongée. L'arrivée de nouveaux produits d'activité similaire permet alors de faire jouer une certaine concurrence [18].

---

[16] De très nombreux questionnaires de qualité de vie ont été proposés, les uns généraux, les autres adaptés à telle ou telle maladie. Ils utilisent des échelles visuelles analogiques ou des scores qui doivent être validés. Le site du *MAPI Research Institue* [www.qolid.org] comporte 558 traductions validées.

[17] 250 à 300 transplantations hépatiques par an pour cette indication. Néanmoins, en situation de pénurie de donneurs, les transplantations évitées dans l'hépatite C se reporteront sur d'autres indications.

[18] Comme le Viekirax® du laboratoire AbbVie par rapport au Sovaldi® dans l'hépatite C.

Les médecins ne fondent leurs prescriptions que sur le rapport bénéfice-risque pour les malades, doivent être conscients que des incidences économiques considérables sont en jeu. Ainsi, le nivolumab (Opdivo® des laboratoires Bristol-Myers Squibb) avait montré son efficacité dans le traitement des mélanomes sans mutation de BRAF [19] [19]. Son homologation par la *Food and Drug Administration* pour le traitement de certains cancers du poumon en mars 2015 a porté la valeur de l'action à la bourse de New York à son plus haut niveau depuis 14 ans. Autre exemple, en 2014, les ventes de sofobusvir se sont montées à 9,2 milliards d'euros [20].

Les biosimilaires

S'il est raisonnable de penser que ces médicaments seront une source de moindres dépenses médicamenteuses, cet effet se fera peu sentir à brève échéance car ils ne peuvent être mis sur le marché que pour des produits dont le brevet est tombé dans le domaine public. Ils doivent faire l'objet d'essais cliniques de non infériorité qui nécessitent l'inclusion d'un nombre plus élevé de malades que les essais habituels (de supériorité) pour des raisons biostatistiques. Ainsi, leur développement est de l'ordre de sept à huit ans, pour 3 à 4 ans pour les génériques. Ceci, et leur fabrication expliquent qu'ils permettent des baisses de prix de l'ordre de 25 % en moyenne alors que cette baisse est d'environ 70 % pour les génériques. Pour ces raisons, la loi de financement de la sécurité sociale de 2015 n'avait prévu que 30 millions d'économies de ces biosimilaires.

Les premières autorisations de mise sur le marché de biosimilaires en Europe datent de 2006. Il s'agit surtout de facteurs de croissance des granulocytes et l'érythropoïétine. En 2015, seul l'infliximab (Remicade® de Shering Plough) est tombé dans le domaine public. Un biosimilaire, (le Remsima® de Biogaran) d'usage hospitalier n'a entrainé une baisse de prix que de 15 %, et même moins en euros courants [21].

LES CHOIX POLITIQUES

Des exemples étrangers

Certains pays comme le Canada, la Suisse et la Grande-Bretagne disposant du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) se sont préoccupés depuis plusieurs années de ces évolutions des coûts, aboutissant à une stratégie politique [20]. En Grande-Bretagne, le *National Health Service* (NHS) a décidé de ne pas prendre en charge les médicaments dont le rapport coût/QALY était supérieur à

[19] Les traitements des cancers font l'objet de l'Annexe 1.

[20] Benkimoun P. Valse des prix dans le traitement de l'hépatite C. Le Monde 28 octobre 2015.

[21] Le prix de 100mg de Remicade® était en 2010 de 509 euros et de Remsima® en 2015 de 434 euros, soit un différentiel de 75 euros pour 100mg ou de 225 euros pour un patient de 60kg sachant que la posologie est de 5mg/Kg.

30 000 £ (environ 40 000 euros). Cette politique de « seuil de principe » a conduit le NHS à rejeter certains traitements en oncologie comme le cetuximab (Erbitux® de Merk Serono), l'irinotécan (Campto® d'Actavis) ou le panitumumab (Vectibix® d'AMGEN) bien qu'ils aient fait la preuve d'un bénéfice médical [18]. La Grande-Bretagne a encore refusé initialement le remboursement d'un anticorps monoclonal, le trasteuzumab (Herceptin® du laboratoire Roche) dans le traitement des cancers du sein qui surexprimaient la protéine HER2 [20] [22]. En France, ce médicament a coûté en 2012 près de 270 millions à l'AM.

Aux États-Unis, le prix du médicament est libre (voir Annexe 2 sur le *Bulletin en ligne*).

En France

Les Mécanismes de négociations possibles par les pouvoirs publics sur les prix font l'objet de l'Annexe 1 (voir Annexe 1 sur le *Bulletin en ligne*)..

De façon générale, les analyses médico-économiques permettent de faire pression sur les fabricants, pour faire baisser les prix [21]. Mais il convient d'être conscient que les fabricants peuvent aussi utiliser ces outils pour définir leurs prix afin de conserver un rapport coût-efficacité acceptable, alors même que les coûts de production et de développement ne justifient pas de tels prix [22].

Le rôle des médecins

Les médecins ont un double rôle, en tant que scientifiques et que prescripteurs.

Scientifiques : situés à l'interface entre les patients et les organismes payeurs, les médecins sont les mieux placés pour réaliser des évaluations scientifiques qui éclairent des choix qui relèveront ensuite de décisions politiques [16]. L'exemple du traitement de l'hépatite C montre qu'en s'appuyant sur des données scientifiques robustes, il est possible de mettre en œuvre une stratégie de prise en charge par l'AM d'un traitement onéreux s'adressant à des populations numériquement importantes. Il en a été ainsi parce que le maître d'œuvre a été une société savante (l'AFEF). Cette stratégie n'avait pas, jusqu'ici (fin 2015), soulevée d'oppositions importantes, probablement parce que des représentants de la société civile ont participé aux études et aux réflexions.

Prescripteurs : le coût des nouveaux médicaments rend la juste prescription plus impérative que jamais. En effet, les AMM sont obtenues à partir de résultats d'essais randomisés pour des indications précises [23]. Les médecins ont ensuite tendance à élargir ces indications avec des dérapages qui sont assez mal contrôlés par les pouvoirs publics.

[22] Cette politique se traduit encore par le refus de transplantation pulmonaire à un cancéreux toujours fumeur ou d'une 2e greffe médullaire à un enfant atteint d'une hémopathie maligne grave.

[23] Par exemple, le traitement des hépatites C par l'association Exviera® et Viekirax®, dont le coût pour 12 semaines est de 42 515 euros, doit être réservé au génotype 1.

Convergences et divergences d'intérêt

Il existe indéniablement une convergence d'intérêt entre le médecin qui prescrit un médicament pour améliorer l'état du malade qui se confie à lui et les laboratoires qui investissent dans la recherche pour mettre sur le marché des médicaments de plus en plus efficaces et mieux tolérés. En revanche, il y a divergence entre d'une part les laboratoires qui ont intérêt à augmenter leurs marges et d'autre part le CEPS et les organismes payeurs, en France l'AM, qui s'efforcent de veiller au « juste prix ». Les discussions qui en résultent sont déséquilibrées en faveur des premiers, surtout si leur médicament est en situation de monopole.

PROPOSITIONS

Rappelons que les octrois européens des AMM sont, en très grande majorité, diligentés par l'Agence européenne de médecine (*European medicines agency*), les études étant réalisées par une des Agences nationales de l'Union européenne [24]. En France, une autorisation temporaire d'utilisation peut cependant être donnée à un médicament avant AMM [25].

1. La commission de transparence

Sauf exception justifiée, les estimations du service médical attendu d'un nouveau médicament doivent se fonder sur des essais les comparant à un traitement de référence. La validation et l'exploitation des données doivent être indépendantes du laboratoire dont le médicament est évalué afin d'assurer leur intégrité scientifique.

2. Les évaluations médicales.

Indispensables aux décisions politiques, elles doivent aller plus loin que les études bénéfice-risque, notamment en pondérant toujours le gain de survie par sa qualité.

3. Une Agence économique des produits de santé et une centrale d'achats européennes.

Actuellement, même si les prix français des médicaments ayant obtenu une ASMR I, II ou III par la commission de la transparence font l'objet d'un dépôt de prix européen (dans la fourchette des prix britanniques, allemands, espagnols et italiens, les prix sont généralement négociés par chaque pays ce qui entraine un déséquilibre entre un laboratoire pharmaceutique unique et des acheteurs multiples et dispersés, qui ont moins de poids pour des négociations dans lesquelles entrent en compte les volumes de prescription.

[24] En France, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé.
[25] Ce fut le débat du bevacizumab dans le traitement de la DMLA.

Pour cette raison, il serait souhaitable de créer une Commission économique européenne des produits de santé pour fixer des prix. Une tentative a été faite à l'initiative de l'Union des caisses d'AM avec celles d'Allemagne et d'Italie [26].

Cette structure devrait être complétée par une Centrale européenne d'achats [27].

Ces deux institutions auraient d'autant plus de chances d'être acceptées que l'adhésion des pays membres serait volontaire.

4. Les suivis de cohortes

Les médicaments dont le coût dépasse un certain seuil devraient faire l'objet d'un suivi de cohortes afin de passer de l'évaluation du service médical attendu à celui du service médical rendu [15]. Cela permettrait de mieux apprécier non seulement le bénéfice pour le patient en termes d'années de vie gagnées et de qualité de vie mais aussi les effets indésirables dont l'évaluation pharmaco-épidémiologique ne peut être qu'incomplète en début de commercialisation.

5. Les recommandations de bonne pratique et leur contrôle

Afin que les prescripteurs suivent au mieux les recommandations de bonne pratique, il est préférable qu'elles émanent directement des sociétés savantes plutôt que des autorités administratives comme l'a montré l'exemple de l'ancienne Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale [28].

Des contrôles de la juste prescription doivent ensuite être effectués par le service médical des caisses d'AM. Ils peuvent nécessiter une spécialisation que les praticiens-conseils ne possèdent pas toujours. C'est la raison pour laquelle il conviendrait d'élargir leur recrutement à des praticiens hospitaliers qui viennent de prendre leur retraite ou de praticiens hospitalo-universitaires consultants dont la compétence serait difficilement contestée comme cela a déjà été proposé à plusieurs reprises par l'Académie de médecine [23, 24].

6. Sensibilisation de l'opinion publique et décisions politiques

La prise en charge de médicaments de plus en plus onéreux par l'AM sera de plus en plus problématique [29]. Ces évolutions devraient imposer que les pouvoirs publics, éclairés par des études scientifiques pertinentes, incluant une dimension éthique [30] et une sensibilisation des assurés, élaborent une stratégie de choix au lieu de les subir au grès de l'apparition des nouveaux traitements.

---

[26] Elle a échoué pour des raisons qui n'étaient pas liées à des obstacles réglementaires.

[27] À l'image, en France, de la centrale d'achat des centres hospitaliers.

[28] Transformée en Agence nationale d'accréditation et d'évaluation pour la santé, qui a ensuite donné naissance à la Haute autorité de santé.

[29] Godeluk S. Ces médicaments qui menacent la Sécurité sociale. Les Echos 15 octobre 2015.

[30] Qui peut être exprimée par le Comité consultatif national d'éthique ou de l'Académie nationale de médecine via son Comité d'éthique.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le coût des médicaments onéreux risque, indépendamment du problème de déficits non soutenables longtemps de l'assurance maladie, de mettre à mal la solidarité nationale au sens « sociologique » du terme : il existe d'une part une éventualité que le « petit risque » ne soit plus couvert à l'avenir par des décisions plus ou moins larvées des autorités de santé et d'autre part qu'un mouvement se fasse jour dans le grand public pour que la collectivité ne prenne plus en charge le financement de maladies rares et trop coûteuses.

RÉFÉRENCES

[1] Rouëssé J, Bouvenot G, Meyer F, Rochaix L, Tubiana M, Woronoff-Lemsi MC. Prescription des molécules onéreuses en cancérologie. Bull Acad Natle Med 2011;195:699-727.

[2] Leveziel N, Delcourt C, Zerbid J et *al.* Epidémiologie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. J Fr Ophtalmo 2009;32:440-51.

[3] Kadjikian L, Souied EH, Mimoun G et *al.* Ranibizumab versus bevacizymab for neovascular age-related macular degeneration. Results from GEFAL non inferior randomized trial. Ophthalmology 2013;120:2300-9.

[4] Dhumeaux D, ANRS, AFEF. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Les Ulis : EDP Sciences 2014:511 pages.

[5] Wolchok J. Communication à l'ASCO, Chicago, juin 2015.

[6] Rougier P, Huguier M, Laplanche A et *al.* Hepatic arterial infusion of fluoridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. Long-term results of a prospective randomized trial. J ClinOncol 1992;10:1112-8.

[7] Parker C, Nilsson S, Helle SL et *al.* Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369:213-23.

[8] Von Hoff DD, Ervin TE, Arma FP et *al.* Increased survival in pancreatic cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691-703.

[9] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et *al.* Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Eng J Med 2015;37:13-34.

[10] Robert C, Schachter J, Long GV et *al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015;372:1521-32.

[11] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et *al.* Nivolumab versus Docetaxel in advanced non squamous non small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373:1627-39.

[12] Motzger RJ, Escudier B, Mc Dermott DF et *al.* Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-13.

[13] Barrier A, Boelle PY, Roser F, Gregg T, Tse C, Huguier M et *al.* Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling. J Clin Oncol 2006;24:4685-91.

[14] Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J et *al.* Belacept and long-term outcomes in kidney transplantation. N Engl J Med 2016;374:333-43.

[15] Bouvenot G. L'évaluation du médicament à la Haute autorité de santé. Bull Acad Natle Med 2005;189:1683-91.

[16] Auer R, Rodondi N, Cornuz J, Wasserfallen JB, Aujesky O. Etudes coût-efficacité : ce que devraient retenir les médecins. Rev Med Suisse 2009;5:2402-8.

[17] Huguier M, Boëlle PY. Biostatistiques pour le clinicien. Paris : Springer 2013 : pages 233-40.

[18] Zambrowski JJ. Coût/efficacité des traitements du cancer colorectal métastatique. Bull Acad Natle Med. 2015;199:231-9.

[19] Robert C, Long GV, Brady B et *al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015;372:320-30.

[20] Steinbrook R. Saying no isn't NICE — the travails of Britain's National Institute for Health and Clinical Excellence. N Engl J Med 2008;359:1977-81.

[21] Pearson SD, Rawlins MD. Quality, innovation, and value for money: NICE and the British National Health Service. JAMA 2005;294:2618-22.

[22] Detsky AS, Laupacis A. Relevance of costs-effectiveness analysis to clinicians and policy makers. JAMA 2007;298:221-4.

[23] Milhaud G, Huguier M, Rossignol C et *al.* Propositions pour une réforme de l'Assurance maladie. Bull Acad Natle Med 2011;195:1121-32.

[24] Vésale J. Sauver l'Assurance maladie. Paris : l'Harmattan 2012 : pages 130-1.

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

Pr Dominique **CHAUVAUD,** professeur d'ophtalmologie, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine (10 mars 2015).

Pr Daniel **DHUMEAUX**, professeur d'hépato-gastro-entérologie (31 mars 2015).

Frédéric **VAN ROECKEGHEM**. Ancien directeur de l'Union des caisses d'assurance maladie (4 mai 2015).

Pr Yvon **LEBRANCHU**, professeur de néphrologie, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine (12 mai 2015).

Pr Jean-Yves **BLAY**, Directeur général du centre anticancéreux de Lyon, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine (6 octobre 2015).

Remerciements : nous remercions vivement pour leurs remarques sur ce rapport nos confrères Jean-François **MATTEI,** Jean-Paul **TILLEMENT** et Jacques **ROUËSSÉ.**

Les annexes figurent dans le Bulletin en ligne :

ANNEXE 1. Mécanismes possibles de négociations par les pouvoirs publics sur les prix

ANNEXE 2. L'envolée des prix, aux États-Unis.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 639-650

INFORMATION

Cette information a été présentée en séance le mardi 9 juin 2015.

La France se dote d'une agence nationale de santé publique. Illustrations de ses principales missions et enjeux

France creates a national public health agency. Illustrations of its main missions and challenges

François BOURDILLON *

L'auteur déclare être le directeur général de Santé publique France, l'agence nationale de santé publique

RÉSUMÉ

En 2016, la France s'est dotée d'une Agence nationale de santé publique : Santé publique France. Ses missions sont présentées : la veille, l'alerte, la surveillance, la prévention-promotion de la santé et la réponse en cas de situation sanitaire exceptionnelle. Quatre enjeux majeurs pour cette nouvelle agence sont décrits : l'enjeu du continuum entre les différentes fonctions de santé publique pour faire en sorte de donner toute la cohérence à la fusion de trois établissements publics ; l'enjeu de la gestion des grandes bases de données ; l'enjeu de donner une nouvelle impulsion à la prévention — promotion de la santé et enfin l'enjeu de la présence de l'Agence sur tous les territoires de métropole et d'Outre-Mer.

SUMMARY

In 2016, France has established a national public health agency: '' Santé publique France ''. Its missions are presented: epidemic intelligence, alert, surveillance, prevention and health promotion and response in the event of exceptional health situations.

* Directeur général de Santé publique France, francois.bourdillon@santepubliquefrance.fr, 12 rue Val d'Osne, 94415 Saint Maurice cedex

Tirés à part : Professeur François Bourdillon, même adresse
Article reçu le 8 janvier 2017 et accepté le 16 janvier 2017

Four major challenges for this new agency are presented: the challenge of the continuum between its different public health functions in order to ensure the coherence of the merger of three public agencies ; The challenge of managing large databases; The challenge to give a new impetus to prevention — health promotion and finally the challenge of the presence of the Agency in all the metropolitan and overseas territories.

En 2016, la France s'est dotée d'une agence nationale de santé publique : Santé publique France. Il s'agissait, à l'instar des grands pays : USA (Centers for Disease Control), de l'Angleterre (Public Health England), de l'Allemagne (Robert Koch institut) et de bien d'autres pays de disposer d'une agence regroupant l'ensemble des fonctions de santé publique, intégrant la veille, l'alerte, la surveillance, la prévention-promotion de la santé et la réponse en cas de situation sanitaire exceptionnelle. Plusieurs rapports parlementaires, d'inspection, d'évaluation et d'expertise sur les agences sanitaires, et plus généralement sur les agences de l'État, ont été publiés au cours des dernières années qui concluaient à une nécessaire réorganisation et redéfinition du périmètre des agences sanitaires [1-5]. Ainsi, il s'agissait de mettre fin au mille-feuille d'agences caractérisé par l'existence d'une agence par grand fonction de santé publique : l'épidémiologie pour l'Institut de veille sanitaire (InVS), la prévention — promotion de la santé pour l'Institut national d'éducation pour la santé (INPES), la mobilisation de la réserve sanitaire pour l'Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS).

La ligne de force de Santé publique France est construite autour de l'axe populationnel. C'est la marque de fabrique de la nouvelle Agence, ce qui permet clairement de la différencier des agences chargées de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM [1]), de l'évaluation des risques (ANSES [2]) ou de la qualité des pratiques (HAS [3]). L'ambition portée est bien celle d'être au service des populations sur l'ensemble du champ sanitaire, de la production de connaissance à l'action de prévention ou en réponse à une situation de crise en d'autres termes « *de connaître, d'expliquer, de préserver, de protéger et de promouvoir l'état de santé des personnes* » [6]. Le présent article a pour objet de décrire les missions de l'Agence nationale de santé publique et ses enjeux.

LES MISSIONS

Les missions de Santé publique France sont :

La veille sur les risques sanitaires menaçant les populations et le lancement de l'alerte sanitaire (missions 1 et 2)

[1] Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé
[2] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
[3] Haute autorité de santé

La veille sanitaire consiste à : « *collecter, analyser, interpréter de manière systématique, continue et réactive tous les signaux pouvant représenter un risque pour la santé publique dans une perspective d'anticipation, d'alerte et d'action précoce* » [7]. La veille sanitaire permet d'anticiper les menaces en amont de leur impact sur le territoire français. Ainsi Santé publique France analyse-t-elle, en temps réel, de multiples signaux qui permettent d'identifier de possibles menaces pour la santé. Pour cela, elle s'appuie sur des systèmes propres de surveillance : des systèmes spécifiques par pathologies ou non spécifiques réactifs tel que le suivi informatisé et en temps réel des passages aux services d'urgence, des décès en France ou de l'activité des SOS Médecins.

Cette veille doit permettre d'alerter et proposer des options de gestion adaptée aux décideurs.

L'alerte. Santé publique France produit tous les jours un bulletin quotidien des alertes transmis au ministère de la santé. Toutes les alertes sont discutées chaque semaine en réunion de sécurité sanitaire présidée par le directeur général de la santé et en présence de toutes les agences sanitaires ; chaque agence présente les alertes de son champ : l'ANSM pour les produits de santé, l'ANSES pour la santé animale et les risques (alimentation, produits phytosanitaires...), l'IRSN sur les radiations, Santé publique France pour la santé humaine...

En moyenne, Santé publique France lance une alerte une à deux fois par semaine. Ces alertes sont de différents niveaux le plus souvent dans le champ des maladies infectieuses et tropicales. Santé publique France alerte par exemple sur la survenue de cas groupés de de méningite, de tuberculose, d'infections associées aux soins... mais aussi sur le passage en situation épidémique des pathologies saisonnières : la grippe, la gastro-entérite, la bronchiolite... ou sur les risques liées aux maladies émergentes dont les plus récentes survenues sur notre territoire sont les épidémies de dengue, de Chickungunya, de Zika mais aussi le coronavirus (Mers-cov).

Santé publique France analyse également avec ses partenaires le type de virus en cause dans les épidémies ce qui lui permet d'apprécier pour la grippe par exemple l'adéquation du virus circulant et de la souche vaccinale ou la potentielle gravité du virus circulant.

L'observation épidémiologique et la surveillance de l'état de santé des populations (mission 3)

La surveillance en santé publique est un « *processus de collecte systématique, organisé et continu de données de santé ainsi que leur analyse, interprétation et dissémination dans une perspective d'aide à la décision et d'évaluation* » [7]. Ses objectifs vont de la détection des menaces pour la santé à l'alerte ; de l'estimation de l'importance d'un phénomène de santé, son suivi dans le temps et l'espace à l'évaluation des actions. Organisée en systèmes, elle peut être spécifique à un champ ou un sujet de santé donné (cancer, tuberculose, tabagisme...) ou non spécifique (surveillance

syndromique), cibler la population générale ou des populations spécifiques identifiées comme vulnérables ou prioritaires. Elle s'adresse à tous les champs et phénomènes de santé (mortalité, morbidité, entités nosologiques spécifiques ou syndromiques, expositions, déterminants de santé, comportements, connaissances, attitudes et pratiques en matière de santé, perception...).

Ce travail de surveillance permet aux décideurs de disposer d'informations sur l'état de santé de la population, sur les déterminants de santé, sur l'évolution des maladies infectieuses, non transmissibles, traumatiques et enfin les perceptions et comportements des français. Elle se traduit par la production d'indicateurs.

Le champ de la santé étant universelle, il convient de faire des choix dans les thématiques de surveillance. Ces choix ont été établis sur la base de multiples critères :

— la sécurité sanitaire pour répondre aux alertes et urgences sanitaires et pouvoir faire face aux risques épidémiques et aux situations sanitaires exceptionnelles : surveillance des maladies infectieuses, des maladies émergentes...

— le « burden of disease » (le fardeau des maladies) : surveillance des maladies non transmissibles tels les cancers, le diabète, les maladies cardio-vasculaires, pulmonaires, neurodégénératives et enfin les traumatismes ;

— la nécessaire description de l'état de santé de la population aux âges de la vie ;

— le poids des déterminants de santé (figure 1) : tabac, alcool, nutrition, environnement (y compris en milieu de travail). Il s'agit de déterminer les facteurs qui ont un impact sur la santé, leur importance et s'ils peuvent faire l'objet d'intervention ;

— les habitudes et comportements de la population en matière de santé. L'épidémiologie des comportements et des habitudes de vie donne des repères et permet d'établir les stratégies d'information et d'éducation pour la santé ; elle permet de mesurer des évolutions et d'une certaine façon elle fournit ainsi des indicateurs de résultats des politiques publiques ;

— l'évaluation des politiques publiques (réglementation, interventions de prévention — promotion de la santé...) sur la base des indicateurs de santé.

La promotion de la santé et la réduction des risques pour la santé — Le développement de la prévention et de l'éducation pour la santé (mission 4 et 5)

Le champ est vaste : il intègre la prévention des maladies, la prévention des risques, mais aussi la promotion de la santé qui vise à créer des environnements favorables à la santé et de donner les moyens aux personnes et aux groupes de population d'agir pour améliorer comportements et conditions de vie.

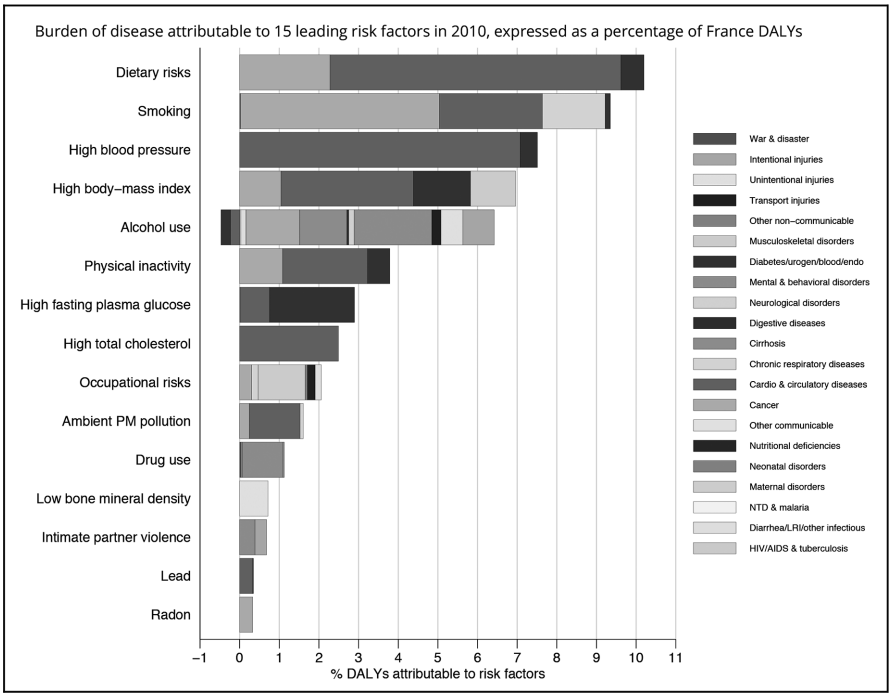


Fig. 1. — Le fardeau en santé publique exprimé en DALYS pour les 15 facteurs de risques dominant, France 2010.

L'Agence, n'étant pas un opérateur, s'est naturellement positionnée comme une agence d'expertise. Un de ses objectifs est de promouvoir l'innovation, l'expérimentation, l'évaluation pour le développement d'interventions de prévention qui ont fait leurs preuves, y compris dans de nouveaux champs comme ceux des évaluations d'impact sur la santé. Elle intervient très classiquement en croisant les approches par population (aux âges de la vie), par déterminants (tabac, alcool, autres addictions, nutrition, santé sexuelle, bien vieillir... et par milieux : école, famille, environnement. Charge à l'Agence de faire du plaidoyer sur les interventions qu'elle souhaite promouvoir car efficace et efficiente ; le financement est assuré par les Agences régionales de santé.

L'Agence assure également plusieurs activités cruciales d'information du public et des professionnels. Parmi elles il faut souligner :

— la préparation des campagnes nationales d'information et de prévention dont les thématiques sont celles de programmes nationaux de santé publique : lutte contre le tabagisme, promotion de la santé sexuelle, promotion de l'activité physique ou de repères nutritionnels, messages de prévention pour les épisodes hivernaux ou caniculaires... L'Agence propose généralement 3 à 4 campagnes par an ;

— l'aide à distance en santé (sites internet et téléphonie santé). Ainsi l'Agence :

  • crée et met à jour de nombreux sites Internet d'information dont les plus connus sont mangerbouger.fr (nutrition), tabac-info-service.fr, onsexprime.fr (sexualité des ados), alcool-info-service.fr, drogues-info-service.fr, bien-veillir.fr, vaccination-info-service...

  • finance la plupart des organismes de téléphonie santé : Sida info service, tabac info service. Santé publique France assure elle-même la gestion d'alcool-info-service et drogues-info-service, joueurs-info-service...

— la création de documents de prévention et d'éducation pour la santé qui décline l'ensemble des programmes de l'agence.

La préparation et la réponse aux menaces, alertes et crises sanitaires (mission 6)

L'agence dispose d'une capacité opérationnelle en situation sanitaire exceptionnelle. Elle dispose d'un établissement pharmaceutique et est en capacité de mobiliser la réserve sanitaire.

L'établissement pharmaceutique est chargé de l'importation, l'acquisition, le transport, le stockage de produits de santé et de matériels médicaux (8 plateformes logistiques réparties sur le territoire national — zones de défense) et la distribution des produits de santé du stock « stratégique » de l'État : antiviraux, antibiotiques, antidotes, vaccins, comprimés d'iode permettant de faire face à une crise de type naturelle, industrielle, humaine...

La réserve sanitaire est constituée de 2 000 professionnels de santé (médecins, infirmiers, aides-soignants, sages-femmes, ambulanciers, directeurs d'hôpitaux, ingénieurs sanitaires, ...) mobilisables en France ou à l'étranger en cas de situation sanitaire exceptionnelle. La réserve sanitaire peut être mobilisée par le ministre en charge de la santé ou par un directeur général d'ARS s'il justifie l'insuffisance des moyens habituellement disponibles. L'Agence recrute, forme, anime le réseau, mobilise en cas de crise et assure l'ensemble de l'intendance en formation et en mission (transport, hébergement, assurance, ...). Ainsi la réserve est-elle mobilisée pour faire face à des événements à cinétique rapide de type catastrophique, pour renforcer les structures d'urgence, pour participer à la cellule interministérielle d'aide aux victimes, pour faire face à des maladies infectieuses émergentes (Ébola, Zika), pour mieux répondre à des événements à cinétique prévisibles : canicule, grand froid, grippe, dispositif prudentiel...

Il existe trois grands cadres de missions de renforcement en ressources humaines :

— En France, en situation de crises sanitaires ou de besoins aigus. Ainsi en 2016 la réserve a-t-elle été mobilisée pour les attentats de Nice, en Outre-Mer à Mayotte (maternités), dans les départements français d'Amérique (épidémie de Zika) et à Calais (migrants) ;

— En France pour les dispositifs prudentiels développés à l'occasion d'évènements exceptionnels (G8 ; G20 ; cérémonies du D day, Paris-Arras...). Dans ce cadre la réponse s'appuie simultanément sur la mise en œuvre sur le terrain des éléments de renfort nécessaires à cet évènement (réserve sanitaire, stocks stratégiques) et sur le recueil et l'analyse des signaux requis pour la couverture de cet évènement.

— À l'international. Dans ce cadre, la réponse se fait soit dans le cadre de l'aide humanitaire d'État, soit dans le cadre de la coopération avec des organismes internationaux (OMS) ou en appui de la politique étrangère de la France pour la protection des ressortissants français et l'aide sanitaire à des situations de crises sanitaires. En 2016, la réserve est intervenue dans le cadre des attentats de Bruxelles, de Grand-Bassam en Côte d'Ivoire et en Haïti.

Les missions de Santé publique France, l'agence nationale de santé publique

— 1. La veille sur les risques sanitaires menaçant les populations ;
— 2. Le lancement de l'alerte sanitaire.
— 3. L'observation épidémiologique et la surveillance de l'état de santé des populations ;
— 4. La promotion de la santé et la réduction des risques pour la santé ;
— 5. Le développement de la prévention et de l'éducation pour la santé ;
— 6. La préparation et la réponse aux menaces, alertes et crises sanitaires.

LES ENJEUX [8]

Les enjeux sont multiples. Plusieurs doivent être soulignés : l'enjeu du continuum entre les différentes fonctions de santé publique pour faire en sorte de donner toute la cohérence à la fusion de trois établissements publics ; l'enjeu de la gestion des grandes bases de données (prise en compte des big datas) ; l'enjeu de donner une nouvelle impulsion à la prévention — promotion de la santé et enfin l'enjeu de la présence sur tous les territoires de métropole et d'Outre-Mer.

Construire un continuum entre les différentes fonctions de santé publique

La construction de ce continuum est cruciale car au-delà de la production de données épidémiologiques il faut construire la réponse que cela soit en prévention ou pour faire face à des situations sanitaires exceptionnelles (mobilisation de l'établissement pharmaceutique et de la réserve sanitaire). Si la stratégie et la gestion sont de la responsabilité de l'État (ministère et agences régionales de santé), l'agence, dans le champ de la prévention, agit comme une agence d'expertise. L'enjeu, en cohérence avec les données produites et le contexte sanitaire est de promouvoir des interventions qui ont fait leurs preuves ainsi que des stratégies d'information et de

communication et des messages en direction du grand public ou des professionnels de santé les plus adaptées possibles.

La récente épidémie de Zika a permis de souligner la très forte intrication des missions entre-elles. Ainsi Santé publique France a-t-elle lancé l'alerte mi-décembre 2015 dans les départements français d'Amérique en signalant la survenue des premiers cas en Martinique et en Guyane ; elle a mis en place une surveillance afin de suivre la dynamique de l'épidémie (figure 2), puis un système ad hoc de surveillance des femmes enceintes Zika positive et des naissances [4] ; elle a communiqué auprès du grand public et des professionnels de santé à travers deux « Repère pour sa pratique » en direction des professionnels de santé pour faire connaitre les modalités de prévention, de diagnostic et de prise en charge du Zika et sur la réalité et les conséquence d'une transmission sexuelle ; elle a enfin renforcer les services de soins en mobilisant 102 réservistes différents (1688 jours/homme) sur l'année 2016.

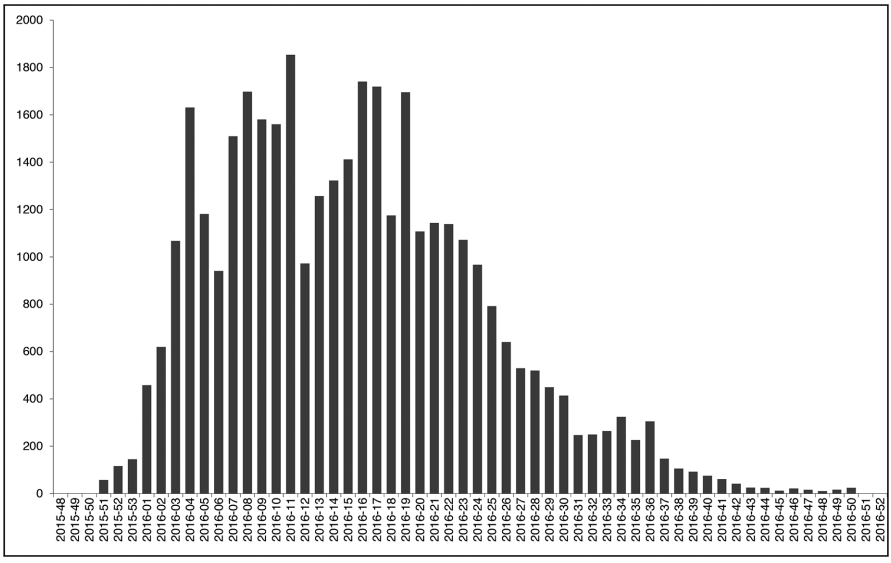


Fig. 2. — Nombre hebdomadaire estimé de cas cliniquement évocateurs de Zika, Martinique, S2015-53 à S2016-50 (nombre total cumulé sur la période=36 680)

La veille et la surveillance à l'aune des grandes bases de données et du numérique

Santé publique France dispose de l'accès au Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM), au Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI) et au fichier national des Causes médicales de décès de l'INSERM. Il dispose par ailleurs de nombreuses bases de données : celles des

[4] Le Zika peut entraîner des malformations congénitales lorsque l'infection survient en période de grossesse.

registres co-financés avec l'INCA et l'INSERM mais aussi liées à ses propres travaux, notamment le programme de surveillance syndromique SURSAUD qui recouvre respectivement 86 % de l'activité des services d'urgences de France, 90 % de l'activité SOS Médecins et 80 % des décès quotidiens.

L'enjeu pour l'agence est d'être en capacité d'exploiter ces données dans une logique de big datas et leur donner du sens pour l'action. Pour donner un exemple concret, l'utilisation des banques de données administratives (BDMA) pour la surveillance du cancer en France impose une approche rigoureuse faite d'étapes successives d'analyse, d'appariement et de validation dont la qualité dépend notamment du site du cancer considéré du fait des caractéristiques épidémiologiques et de sa prise en charge clinique. Dans ce champ, les registres du cancer constituent la référence indispensable. Ils permettent l'étalonnage des données issues des BDMA. Ainsi, l'utilisation de modèle mathématiques a permis, pour de nombreuses localisations de cancer chez la femme et l'homme, de produire des indicateurs d'incidence départementaux valides alors que les registres des cancers couvrent, chez l'adulte, moins de 20 % du territoire (cf. figure 3)

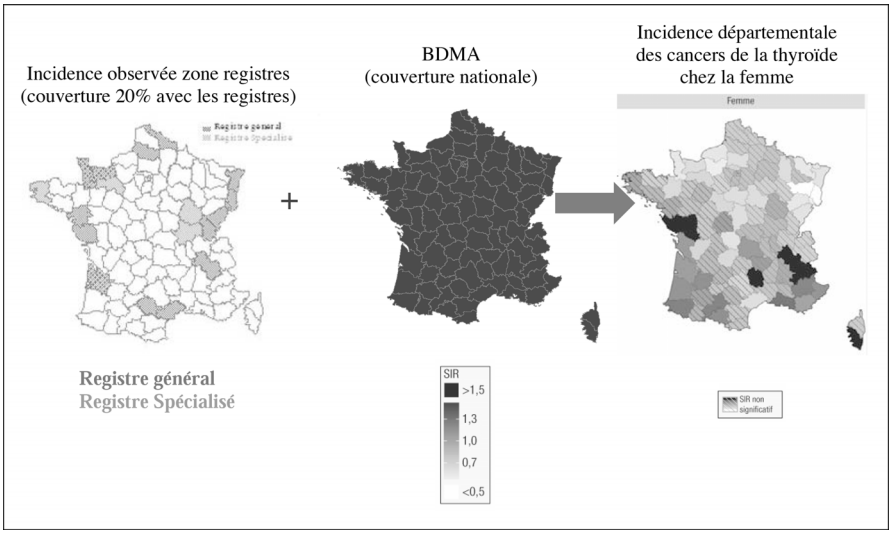


Fig. 3. — Estimations départementales de l'incidence des cancers. Exemple : incidence départementale du cancer de la thyroïde à partir du croisement PMSI-ALD, 2007-2011, France métropolitaine, femmes. Source : partenariat Francim-HCL6SpFrance-INCA

Donner une nouvelle impulsion à la prévention — promotion de la santé

La prévention — promotion de la santé est considéré comme trop peu développée dans notre pays faute de moyens financiers suffisants et de professionnels capables

de la mettre en œuvre. Le besoin d'expertise dans ce contexte est crucial. Nous avons développé plus haut l'enjeu de promouvoir des interventions efficaces et d'être en capacité de les promouvoir pour que les opérateurs les utilisent. L'autre grand enjeu est à l'image des anglo-saxons de développer de nouvelles stratégies de communication en santé publique, du marketing social qui ne soit plus assimilé à de la simple communication institutionnelle.

Le marketing social [9] est une démarche de santé publique, une démarche globale qui s'appuie sur des données scientifiques et qui mobilise l'ensemble des outils disponibles pour donner un maximum de cohérence aux messages et aux interventions de prévention-promotion de la santé. C'est un formidable moyen pour développer la pédagogie et l'accompagnement, renforcer la capacité à agir pour arrêter de fumer, pour réduire la consommation d'alcool, pour inciter à se faire dépister, pour aider à amener son partenaire à mettre un préservatif...

Les enjeux pour la nouvelle Agence nationale de santé publique, sur un champ vierge, sont ici multiples :

— ancrer sa stratégie dans la science de la communication en santé [10] qui a émergé depuis plusieurs décennies avec de nombreux articles et revues scientifiques,

— distinguer le marketing social de celui de la communication institutionnelle, le reconnaitre comme un métier et donc recruter des professionnels du marketing social en intégrant une large palette de métiers (communicants, stratèges digitaux, aides à la téléphonie santé, webmasters, community managers...).

— enfin, développer une stratégie d'intervention intégrée en prévention et promotion de la santé mobilisant les diverses modalités d'actions individuelles et collectives : campagne de marketing social, aide à distance, actions de proximité, actions de plaidoyer....

C'est dans cette optique qu'une première grande opération de marketing social, d'envergure a-t-elle était lancé en novembre 2016 en France : Moi(s) sans tabac. Cette initiative a fait ses preuves en Angleterre et a permis d'augmenter très sensiblement les tentatives de sevrage de tabac.

Une présence indispensable dans tous les territoires de métropole d'Outre-Mer

Le système national d'alerte et de surveillance repose sur des dispositifs de surveillance mis en place sur l'ensemble du territoire. Il assure sa cohérence et permet de disposer de données nationales. Ce travail est assuré par les cellules d'intervention en région (CIRe), délégation de Santé publique France en région placée au sein même des agences régionales de santé (ARS). Elle travaille en étroite relation avec les ARS qui ont la responsabilité du traitement du signal et de la gestion des alertes de portée régionale.

Un des enjeux est de disposer de données de surveillance répondant à des problématiques de santé présentes sur l'ensemble du territoire et déclinées de manière

homogène dans toutes les régions. Il s'agit aussi d'être en capacité de prendre en compte des spécificités régionales (maladies congénitales en Antilles-Guyane, maladies de Lyme ou maladies à tiques, surveillance des intoxications liées à la consommation de coquillages, etc.) ou des priorités régionales (surveillances des maladies prioritaires: par exemple les maladies à transmission vectorielle dans les départements français d'Amérique, expositions professionnelles aux pesticides, conséquences de l'exposition au chlordécone aux Antilles).

Enfin, une attention toute particulière est faite pour les Outre-mer pour accompagner la stratégie de santé Outre-Mer. La nouvelle agence s'est engagée à renforcer sa présence, à systématiquement s'interroger sur la pertinence d'un volet Outre-Mer pour toutes nouvelles études engagées, et à développer la surveillance comparable à celle mise en œuvre en métropole. Il est crucial que nous disposions de données pour mieux induire des actions de prévention et contribuer à réduire les inégalités sociales de santé.

CONCLUSION

Santé publique France, l'Agence nationale de santé publique, est dorénavant créée. Elle est pleine d'ambitions. Au service des populations, elle doit permettre de répondre aux urgences de la sécurité sanitaire ou de situations sanitaires exceptionnelles mais aussi elle doit permette à notre pays de prendre le tournant de la prévention — promotion de santé en s'affirmant comme une agence d'expertise et de marketing social pour relayer au mieux les programmes nationaux de santé publique

RÉFÉRENCES

[1] Tabuteau D. Les agences sanitaires : balkanisation d'une administration défaillante ou retour de l'État hygiéniste ? Les Tribunes de la santé. 2003;1:34-46.

[2] Bricq N. Rapport d'information nº 365 sur les agences sanitaires, Commission des finances du Sénat, juin 2007.

[3] Bur Y. Rapport d'information nº 3627 sur les agences sanitaires, Commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale, 2011.

[4] Inspection générale des finances. L'État et ses agences, 2012.

[5] Conseil d'État. Étude annuelle 2012, Les agences : une nouvelle gestion publique ? La Documentation française, 2012.

[6] Bourdillon F. Brücker G. Tabuteau D. Traité de santé publique. Lavoisier médecine 3e édition 2016. 716 pages.

[7] Dabis F. Desenclos JC. Epidémiologie de terrain John Libbey Eurotext. 2017. 757 pages.

[8] Bourdillon F. Agence nationale de santé publique. Rapport de préfiguration. La documentation française. 184 pages. [En ligne] Disponible sur : http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/154000365/

[9] Lee N. Kotler P. Social Marketing: Influencing Behaviors for Good, Sage, 2015.

[10] Arwidson P. Communication et marketing en santé publique. Tribunes de la santé. 2014; 45:25-30.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 651-661, séance du 1er mars 2016

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 1er mars 2016

Présidence de M. Pierre Bégué, président

ORDRE DU JOUR

Élection

Dans la 4e division, santé publique

— **d'un membre titulaire libre**
Candidature : M. Antoine Durrleman

Présentation et vote du communiqué

À propos de la disparition du Diplôme d'Études Spécialisées Complémentaires (DESC) « Douleur ». Une formation spécialisée transversale de la douleur chronique est nécessaire par Patrice Queneau, Alain Serrie, Bernard Laurent, Richard Trèves, au nom d'un groupe de travail rattaché à la Commission XV

Présentation et vote du rapport

Demande de l'établissement thermal de Divonne-les-Bains pour une orientation thérapeutique « rhumatologie » par Richard Trèves au nom de la Commission XII (Thermalisme et eaux minérales)

Communications

Angioplastie coronaire, coronarographie et pontage aorto-coronarien en France : une approche géographique par Emmanuel Vigneron (Professeur de géographie et d'aménagement sanitaire, Université de Montpellier)

Traits phénotypiques, origines bio-géographiques et législation française par Bertrand Ludes (Université Paris Descartes, INTS et CNRS UMR 5288, Institut de médico-légal de Paris)

Chirurgie aortique totalement laparoscopique ou par laparotomie : comparaison des résultats après appariement par un score de propension par Jean-Baptiste Ricco (Service de chirurgie vasculaire, CHU de Poitiers)

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes :

— une place de membre titulaire dans la 3e division, section des sciences biologiques, à la suite de l'accession à l'éméritat du Pr Henri Rochefort ;

— une place de membre titulaire dans la 4e division, section médecine et société, à la suite de l'accession à l'éméritat du Pr Marc Gentilini.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr François-Xavier Maquart (Reims) remercie pour son élection comme membre titulaire dans la 3e division, section des sciences biologiques.

Le Pr Nathalie Rives (Rouen) remercie pour son élection comme membre correspondant dans la 3e division, section des sciences biologiques.

ÉLECTION

L'ordre du jour appelle

— **l'élection d'un membre titulaire libre dans la 4e division, section médecine et société** (place créée, nouveaux statuts).

Conformément à l'article 19 du règlement, le Conseil d'administration présente aux suffrages de l'Académie la candidature de M. Antoine Durrleman.

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	72
suffrages exprimés :	67
majorité (absolue) :	34
M. Antoine Durrleman	64
Bulletins blancs marqués d'une croix	3
Bulletins nuls	5
	72

M. Antoine Durrleman, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire libre dans la 4e division, section médecine et société.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 651-661, séance du 8 mars 2016

Séance du mardi 8 mars 2016

Présidence de M. Pierre Bégué*, président*

ORDRE DU JOUR

Séance dédiée :
« L'autisme, aux confins de la psychiatrie du développement et de la neurologie : évolution des modèles et des pratiques »

Organisatrices : M^mes^ Catherine Barthélémy et Marie-Christine Mouren

Matinée

Introduction et modération de la matinée par Jean-Pierre Olié (Membre de l'Académie nationale de médecine)

L'autisme, de Kanner à Asperger par Catherine Barthélémy (Membre correspondante de l'Académie nationale de médecine)

Autisme et périnatalité par Olivier Baud (Réanimation et pédiatrie néonatales, Hôpital Robert Debré, Paris)

Dépistage, orientation, réseaux quels dispositifs pour les jeunes enfants ? par Richard Delorme (Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Robert Debré, Paris)

Après-midi

Introduction et modération de l'après-midi par Paul Vert (Membre de l'Académie nationale de médecine)

Vers un abord neuro-psychologique de l'autisme par Jean Cambier (Membre de l'Académie nationale de médecine)

L'autisme une autre intelligence par Laurent Mottron (Laboratoire d'étude du traitement de l'information dans les troubles envahissants du développement, Hôpital Rivière des Prairies, Montréal, Canada)

Évolution des pratiques — Le point de vue de Joseph Schovaneck (Philosophe et écrivain)

Conclusion, recommandations par Marie-Christine Mouren (Membre correspondante de l'Académie nationale de médecine)

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La ministre de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche, remercie, par lettre du 3 mars 2016 sous la signature de sa cheffe de cabinet Éléonore Slama, pour l'envoi du communiqué sur la valorisation des revues médicales en langue française, adopté par l'Académie.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr Jean-Claude Dussaule sollicite le parrainage de l'Académie pour le Congrès de la Société de Physiologie Française jumelé au Congrès de la Fédération européenne des sociétés de Physiologie (FEPS) qui se tiendra à Paris, du 29 juin au 1er juillet 2016, sur le site universitaire des Cordeliers.

Le Pr Martin Danis (Paris), membre correspondant dans la 4e division, section médecine et société, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

Le Pr Jean-Baptiste Ricco (Poitiers) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Pr Denis Malvy (Bordeaux) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 4e division, section médecine et société.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 651-661, séance du 22 mars 2016

Séance du mardi 22 mars 2016

Présidence de M. Pierre Bégué*, président*

ORDRE DU JOUR

Éloge

Éloge de M. Henry Hamard (1933-2015) par Jean-Louis Dufier

Présentation et vote du rapport

L'alcoolisation fœtale par Gilles Crépin, au nom de la Commission X (Reproduction et développement)

Information

Le cancer chez les déficients intellectuels : épidémiologie et prise en charge par Jacques Rouëssé, au nom de la commission III (Cancérologie)

Communications

Immunothérapies innovantes des maladies allergiques respiratoires par Pascal Demoly (Explorations des allergies — Maladies respiratoires, Hôpital A. de Villeneuve, Montpellier. Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine)

Les cellules innées lymphoïdes : des nouveaux acteurs de l'immunité par Éric Vivier (Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Aix Marseille Université UM2, Inserm, U1104, CNRS UMR7280, Marseille. Immunologie, Hôpital de la Conception, Assistance Publique — Hôpitaux de Marseille. Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine)

Médecine thermale et douleurs musculo-squelettiques chroniques par Christian-François Roques (Association Française pour la Recherche Thermale (Paris), Université Toulouse Sabatier)

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

M. Alain Milon, président de la commission des affaires sociale du Sénat, remercie pour l'envoi du rapport sur « le burn out », adopté par l'Académie.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M^me^ Claire Bertrand, M & M Conseil, informe de la tenue à la Maison de la Chimie, le mercredi 30 mars prochain, des sixièmes Rencontres parlementaires pour la santé au travail, sur le thème « Le bien-être au travail : contrainte ou opportunité d'efficacité ? ».

Christian Géraut assistera à cette réunion.

Le Pr Jean-Louis Guéant informe que, par arrêté de la ministre des affaires et de la santé, il vient d'être nommé président de la Commission nationale de biologie médicale.

Suite à sa demande de parrainage, le Pr Jean-Claude Dussaule adresse le programme prévisionnel du Congrès de la Société de Physiologie Française jumelé au Congrès de la Fédération européenne des sociétés de Physiologie (FEPS) qui se tiendra à Paris, du 29 juin au 1^er^ juillet 2016.

Le parrainage est accordé.

Le Pr Jean-Louis Pourriat (Paris) renouvelle sa candidature à une place de membre correspondant dans la 4^e^ division, section médecine et société.

Le Pr Jean-Pierre Vaillancourt (Québec) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 4^e^ division, santé publique.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 3, 651-661, séance du 29 mars 2016

Séance du mardi 29 mars 2016

Présidence de M. Pierre Bégué*, président*

ORDRE DU JOUR

Présentation du projet de redéfinition et de dénomination des commissions permanentes par Daniel Couturier et Jean-François Allilaire

Élections

Dans la 3e division, sciences biologiques et pharmaceutiques

— **d'un membre associé étranger** (place créée nouveau règlement).
Candidate retenue par le Conseil d'administration sur proposition de la division :
Mme Niki Agnanti (Ioannina — Grèce)

— **d'un membre associé étranger** (place créée nouveau règlement).
Candidat retenu par le Conseil d'administration sur proposition de la division :
M. Rémi Quirion (Montréal — Québec)

— **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Jean Dumoulin, décédé.
Candidat retenu par le Conseil d'administration sur proposition de la division :
M. Constantin Pangalos (Athènes — Grèce)

Dans la 4e division, section médecine et société

— **d'un membre correspondant libre**
Candidat retenu par le Conseil d'administration sur proposition de la section :
M. Emmanuel Vigneron (Montpellier)

Dans la 4e division, santé publique

— **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Alfred Sand, décédé.
Candidat retenu par le Conseil d'administration sur proposition de la division :
M. Michaël Hiesmayr (Vienne — Autriche)

— **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Dimitrios Tricopoulos, décédé.
Candidat retenu par le Conseil d'administration sur proposition de la division :
M. Pham Van Thuc (Haïphong — Vietnam)

Séance dédiée :
« L'élimination du paludisme dans le monde est-elle possible ? Médecins et chercheurs dans cette lutte »

Organisateurs : Marc Gentilini et Martin Danis

Introduction par Marc Gentilini

Communications

Espoir d'un contrôle en Afrique, vers l'élimination du paludisme par Ogobara Doumbo (Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme, Faculté de Médecine, Université de Bamako, Mali). *Présentation faite par Martin Danis (en l'absence de M. Ogobara Doumbo, empêché).*

Élimination du paludisme en Asie du Sud-Est ? Moyens médicamenteux par François Nosten (Shoklo Malaria Research Unit, Mahidol-Oxford University Research Unit, Thaïlande)

Résistance de l'agent du paludisme, *Plasmodium falciparum* aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACTs) : Craintes d'une chimiorésistance généralisée par Françoise Benoit-Vical (Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, Équipe « Nouvelles molécules antipaludiques et approches pharmacologiques », UPR8241, Toulouse)

Conclusions

Un monde sans paludisme : aperçu du programme stratégique de la fondation Bill et Melinda Gates par Sophie Allauzen (Senior Program Officer Integrated Development, Global Health, Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, États-Unis)

Élimination du paludisme, un objectif envisageable ? Coordonner les actions, anticiper les obstacles par Pierre Buffet et Martin Danis (Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses de Paris, Inserm U1135, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6)

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Cannes le 15 mars 2016 du Professeur Guy CABANEL, membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Le Professeur Guy Cabanel est né à Alger le 7 avril 1927. Il a fait ses études de médecine à la faculté de médecine d'Alger. Après son clinicat il fut professeur agrégé de médecine et chef de service des hôpitaux d'Alger. Il partit à la Faculté de médecine de Grenoble en 1963. Il consacra son activité médicale et d'enseignement à la médecine interne, à la rhumatologie et à l'hydrologie. Titulaire de la chaire d'hydrologie en 1965, il fut chef du service de rhumatologie du CHU de Grenoble en 1967 puis professeur de clinique rhumatologique en 1971. Il exerça les fonctions de Doyen de la faculté de médecine de Grenoble de 1969 à 1973.

On compte parmi ses travaux plus de 200 publications, dont 128 en rhumatologie, 48 en médecine interne et 13 pour l'hydrologie. Il a dirigé 63 thèses de médecine. Il a publié plusieurs ouvrages dont un traité de thérapeutique thermale et climatique édité chez Masson en 1972 et un livre intitulé « médecine libérale ou nationalisée » en 1977.

Parallèlement à cette à cette activité universitaire et médicale Guy Cabanel eut aussi un parcours politique très important. Il fut en effet député de l'Isère en 1973, puis sénateur en 1983. Il assura deux mandats de Maire pour la ville de Meylan et fut conseiller général et conseiller régional en 1974. Dans les diverses assemblées il eut de nombreuses présidences de commissions parlementaires pour la santé et pour l'enseignement en particulier.

Le Professeur Cabanel fut élu membre correspondant de notre compagnie en 1978 et devint membre correspondant honoraire en 2000.

Il était Commandeur dans l'ordre national de la Légion d'honneur et Officier des palmes académiques.

Il est décédé à Cannes le 15 mars 2016.

Je vous demande un moment de recueillement en sa mémoire.

DISTINCTIONS

Ordre national de la Légion d'honneur

— M. Maurice Laude est promu au grade d'officier.

— M. Yves Levi est nommé chevalier.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

— **l'élection d'un membre associé étranger dans la 3e division, sciences biologiques et pharmaceutiques** (place créée nouveau règlement).
Mme Niki Agnanti (Ioannina — Grèce) est élue.

— **l'élection d'un membre associé étranger dans la 3e division, sciences biologiques et pharmaceutiques** (place créée nouveau règlement).
M. Rémi Quirion (Montréal — Québec) est élu.

— **l'élection d'un membre correspondant étranger dans la 3e division, sciences biologiques et pharmaceutiques,** en remplacement de M. Jean DUMOULIN, décédé.
M. Constantin Pangalos (Athènes — Grèce) est élu.

— **l'élection d'un membre correspondant libre dans la 4e division, section médecine et société**.
Le candidat n'a pas obtenu la majorité requise.

— **l'élection d'un membre correspondant étranger dans la 4e division, santé publique,** en remplacement de M. Alfred Sand, décédé.
M. Michaël Hiesmayr (Vienne — Autriche) est élu.

— **l'élection d'un membre correspondant étranger dans la 4e division, santé publique,** en remplacement de M. Dimitrios Tricopoulos, décédé.
M. Pham Van Thuc (Haïphong — Vietnam) est élu.

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

La **longueur des textes** ne doit pas dépasser 10 pages dactylographiées en Times New Roman, taille des caractères 12, interligne simple (figures, tableaux, références inclus).

Le bulletin s'adressant à des lecteurs qui, pour la plupart, ne sont pas des spécialistes du thème retenu, **l'introduction** doit : donner les informations nécessaires et suffisantes à la compréhension de la suite de l'article ; exposer l'intérêt spécifique du travail.

Les **références** doivent répondre aux normes internationales (dites « Convention de Vancouver »), c'est-à-dire être appelées suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

En assurant le respect des consignes aux auteurs, le questionnaire disponible dans les « consignes détaillées » sur le site internet de l'Académie permettra de réduire les délais de publication de votre travail.

Nous vous remercions d'avance de suivre scrupuleusement ces recommandations.

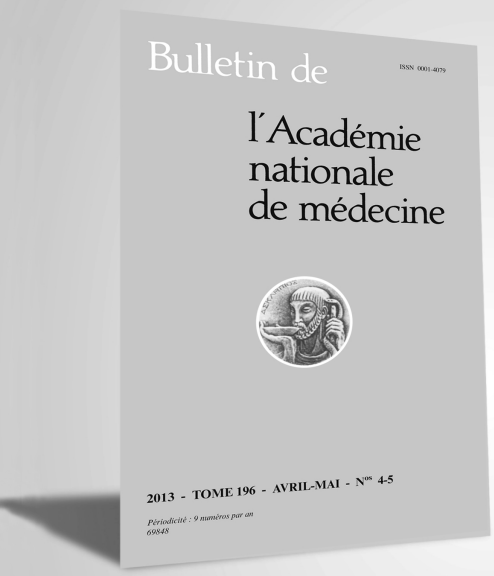
Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités
à se procurer les « Consignes détaillées », sur le site internet de l'Académie :
http://www.academie-medecine.fr/articles-du-bulletin/
ou à l'adresse ci-dessous

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. Daniel COUTURIER.

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).

© 2016, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 2e trimestre 2017 — No 0190.
commission paritaire no 787 AD