Tome 201 — Septembre-octobre-novembre-décembre — N°s 7-8-9 2017

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-Noël Fiessinger
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-Noël FIESSINGER
Adjointe à la Rédaction : Sibylle du CHAFFAUT

sommaire

Rapports

941 Rapport 17-06. Addictions en milieu professionnel
Jean-Pierre Goullé, Françoise Morel (rapporteurs) au nom d'un groupe de travail rattaché à la Commission V (Santé mentale — Neurosciences — Addictions)

957 Rapport 17-07. La médecine scolaire en France
School Medicine in France
Pierre Bégué (rapporteur) au nom d'un groupe de travail rattaché à la Commission XIV (Déterminants de santé — Prévention — Environnement)

973 Rapport 17-08. Améliorer le suivi des patients après chirurgie bariatrique
Claude Jaffiol, Jacques Bringer, Jean-Paul Laplace, Catherine Buffet au nom de la Commission XI (Appareil digestif — Alimentation — Nutrition — Maladies métaboliques)

983 Rapport 17-09. Le passage à l'échelle industrielle de la production de cellules souches à usage thérapeutique
Transition to an industrial scale of human stem cell production for therapeutic use
Raymond Ardaillou, Bruno Jarry et Jean-François Soltz, au nom d'un groupe de travail commun de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie des technologies

Communiqué

1019 Tatouages, la diffusion de la pratique et la diversité des produits utilisés justifient de nouvelles précautions
Martine Bagot, Brigitte Dréno, Jean Claude Beani, Jacques Bazex (rapporteurs)

Actualité scientifique

1023 Immunothérapie par anticorps monoclonaux : ingénierie, indications et perspectives
Patrice Debré, Francis Galibert, au nom de la commission I (Biologie, génétique technologie biomédicale)

Information

1037 Une introduction aux Mathématiques et *Big Data* en cancérologie
Bernard Nordlinger

Séance dédiée : « La chirurgie robotique » »

1041 Éditorial : La chirurgie robot-assistée
Michel Huguier

Communications

1045 Chirurgie assistée par robot : principes et indications ; formation et évaluation des compétences
Robotic-assisted surgery: principles and indications ; learning and assessment of compentencies
Jacques Hubert

1059 Les raisons du succès de la chirurgie robot assistée en urologie
Jean-Luc Descotes, J.A. Long, G. Fiard

1071 Sur quels arguments peut-on prendre en charge un acte de chirurgie robotique sans preuves de sa supériorité ?
Jacques Belghiti, Evangelos Xylinas

Séance dédiée : « La dysplasie fibromusculaire artérielle »

Communications

1079 Dysplasie fibromusculaire : définition, épidémiologie et génétique
Arterial fibromuscular dysplasia: Nosology, epidemiology and genetics
Xavier Jeunemaitre, Juliette Albuisson, Michel Azizi, Pierre-Francois Plouin, Nabila Bouatia-Naji

1091 Atteintes des artères rénales et viscérales dans la dysplasie fibromusculaire : histoire naturelle et prise en charge
Renal and visceral presentations in fibromuscular dysplasia: Natural history and management
Pierre-François Plouin, Antoine Chedid, Michel Azizi, Xavier Jeunemaitre

1103 Atteintes artérielles cervicales et intracrâniennes dans la dysplasie fibromusculaire : présentations cliniques, diagnostic, pronostic, et prise en charge
Cervical and intracranial fibromuscular dysplasia : clinical presentations, diagnosis, prognosis, and management
Emmanuel Touzé, Charlotte Arnaud, Damien Laneelle

Séance thématique : « Les maladies professionnelles, de la clinique et de l'épidémiologie à l'étude scientifique des postes de travail en vue de prévention et de réparation ».

1113 Éditorial
Christian Géraut

Communications

1117 Dermatoses professionnelles dans les métiers de la construction : de la clinique et de l'épidémiologie à l'étude détaillée des postes de travail en vue de prévention
Occupational contact dermatitis in construction workers : from clinical data to detailed study in the workshop in the view of prevention
Christian Géraut, Linda Bensefa-Colas, Laurent Géraut

1137 Les asthmes professionnels en France et le syndrome de Brooks
Occupational asthma in France and Brooks syndrome
Jean-Dominique Dewitte

1149 Actualités concernant les troubles musculo-squelettiques du membre supérieur en relation avec le travail répétitif
Yves Roquelaure

1161 Les lymphomes non hodgkiniens et les pesticides
Non-Hodgkin's lymphoma and pesticides
Gérard Lasfargues

1175 Considérations sur le *burn out* en milieu de travail
Alain Chamoux, Audrey Vilmant

Séance commune de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie d'Agriculture de France : « Émergence des maladies infectieuses : causes, détection, prévision »

Communications

1189 Les causes de l'émergence des maladies infectieuses
The causes of the emergence of infectious diseases
Barbara Dufour

1197 Système de veille automatique pour la détection de maladies animales émergentes
An automatic surveillance system for emerging animal disease detection
Mathieu Roche

1203 Conclusions
Pierre Bégué
André Laurent Parodi

Séance commune de l'Académie nationale de Pharmacie et de l'Académie nationale de médecine : « Actualités sur la prise en charge du diabète »

Communications

1209 Diabète de type 2 : les médicaments hypoglycémiants et leurs risques cardiovasculaires
Type 2 diabetes : hypoglycaemic drugs and their cardiovascular risks
Bernard Bauduceau, Lyse Bordier

1227 De l'enregistrement glycémique continu au pancréas artificiel biomécanique : Quand ? Pour qui ? Quels délais ?
Jacques Bringer, Jérôme Place, Éric Renard

1237 Le pancréas bioartificiel : du mythe à la réalité clinique
The bioartificial pancreas: from myth to clinical reality
Séverine Sigrist

1255 Nouvelles insulines : innovations moléculaires, galéniques et biopharmaceutiques
New insulins: molecular, galenic and biopharmaceutical innovations
François Chast

Séance : « Marie Curie, de la rue Cuvier à la rue Bonaparte »

Communications

1269 Marie Curie, la reconnaissance institutionnelle, des Nobels aux Académies
Biography History of Science Marie Curie
Natalie Pigeard-Micault

1281 De la découverte scientifique à l'application médicale : modernité et postérité de Marie Curie
From the scientific discovery to the medical application : modernity and posterity of Marie Curie
Marie Dutreix

1289 Hommage à Marie Curie-Sklodowska : une si longue absence...
Claude Huriet

Séance dédiée : « De la maladie de Maurice Ravel à Théophile Alajouanine en passant par Jean-Louis Signoret »

1290 Éditorial
Bernard Lechevalier

Communications

1293 Une maladie singulière : la maladie de Maurice Ravel
Bernard Lechevalier, Fausto Viader

1305 De la maladie de Pick aux Atrophies Lobaires Circonscrites Dégénératives
Fausto Viader, Vincent De La Sayette

1315 De l'art de la neurologie à la neurologie des arts : Alajouanine, Maurice Ravel, Jean-Louis Signoret et les autres
Jean Cambier

Communications

1323 L'hypercholestérolémie familiale
Familial Hypercholesterolemia
Éric Bruckert, Antonio Gallo

1335 Créativité et découvertes scientifiques après 65 ans. Science, Art et Vieillesse
Creativity and scientific discoveries after 65 years. Science, Art and Aging
Natale Gaspare de Santo

1349 Le baclofène est-il efficace dans le traitement de l'alcoolisme ? L'étude Bacloville
Is baclofen an efficient treatment for alcoholism? Bacloville study.
Philippe Jaury, Stéphanie Sidorkiewicz, Jean-Roger Le Gall

1361 L'hyperoxalurie primitive, aujourd'hui et demain
Primary hyperoxaluria, today and tomorrow
Pierre Cochat, Élodie Cheyssac, Anne-Laure Sellier-Leclerc, Aurélia Bertholet-Thomas, Justine Bacchetta, Cécile Acquaviva-Bourdain

1377 Athérome et insuffisance rénale : la revascularisation peut-elle améliorer la fonction rénale ?
Atherosclerotic renovascular disease. May revascularization improve renal function?
Jacques Rottembourg

1385 Cardio-oncologie : un partenariat indispensable
Cardio-oncology: a necessary partnership
Michel Desnos

1395 Risque cardiovasculaire dans la population adulte de Roumanie — données de l'étude SEPHAR III
Cardiovascular risk of the romanian adult population — data from Sephar III study
Maria Dorobantu

Conférence invitée

1409 L'art difficile de la réforme de l'État : le cas emblématique de la politique publique de santé
Alain Cordier

Chronique historique

1419 Historique de la chirurgie de l'artère rénale pour athérome et hypertension artérielle : « De l'âge d'or au XXe siècle et au-delà »
History of Renal Artery Surgery for Atherosclerosis and Hypertension : Challenges within and beyond the 20th Century Golden Age
Bernard Andréassian

Éloge

1437 Éloge de Denise-Anne Moneret-Vautrin (1939-2016)
François-Bernard Michel

Recommandations aux auteurs

1443 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

1445 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 941-955, séance du 10 octobre 2017

RAPPORT 17-06

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie saisie dans sa séance du mardi 10 octobre 2017, a adopté le texte de ce rapport avec 78 voix pour, 2 voix contre et 1 abstention.

Addictions en milieu professionnel

Jean-Pierre GOULLÉ, Françoise MOREL (rapporteurs) *

Au nom d'un groupe de travail ** rattaché à la Commission V (Santé mentale — Neurosciences — Addictions)

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

Des annexes peuvent figurer sur le site internet de l'Académie nationale de médecine.

RÉSUMÉ

Les conduites addictives constituent un problème de santé publique préoccupant. Elles sont susceptibles d'avoir un impact sur la vie professionnelle et d'engager la responsabilité de l'entreprise en cas d'accident. Elles peuvent menacer la sécurité des usagers, notamment lorsque les agents occupent des postes de sûreté et de sécurité. Les prévalences d'usage des substances psychoactives en population générale sont rappelées. Selon l'enquête du « baromètre santé 2014 », les consommations des substances psychoactives chez les actifs occupés étaient plus faibles que celles des demandeurs d'emploi tant pour les drogues licites (alcool p<0,05 ; tabac, p<0,001), que pour les drogues illicites (cannabis par exemple, p<0,001). En ce qui concerne les médicaments psychotropes, le « baromètre santé 2010 »,

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

** Ont participé à l'élaboration de ce document : Catherine Barthélémy, Marie-Germaine Bousser, Sophie Fantoni-Quinton, Marie-Odile Réthoré, Françoise Morel, Jean Adès, Alain Chamoux, Jean Costentin, Christian Gonnet, Jean-Pierre Goullé, Michel Hamon, Jean-Jacques Hauw, Bernard Lechevalier, Jean-Marc Léger, Michel Lejoyeux, Jean-Pierre Olié, Jean-Michel Vallat

montrait une prévalence d'usage dans l'année de 16,7 %. En 2014, trois milieux professionnels étaient concernés par des niveaux élevés de consommations de substances psychoactives licites ou illicites : le bâtiment et les travaux publics, le secteur englobant les arts, les spectacles et les services récréatifs, ainsi que le secteur de l'hébergement et de la restauration. Quant aux médicaments psychotropes l'enquête 2014 indiquait une prévalence d'usage dans l'année beaucoup plus élevée chez les femmes (de 13,1 % à 30,0 %), que chez les hommes (de 2,8 % à 14,5 %). Les conséquences des consommations de substances psychoactives dans le milieu professionnel sont rappelées : pertes de production, absentéisme, perte d'image pour l'entreprise, accidents du travail. L'Académie nationale de médecine propose un certain nombre de recommandations en raison de la gravité des conséquences sanitaires liées aux *conduites addictives en milieu professionnel.*

SUMMARY

Addictive behavior is a major public health concern. It may affect the professional life of individuals and expose the company to liability in case of an accident. Depending on the nature of the professional activity, the safety of users may be jeopardized, particularly for agents occupying safety and security posts. The level of use of psychoactive substances among the general population is reviewed. According to the « Health Barometer 2014 » survey, the use of psychoactive substances was lower among workers than in job seekers, for both licit substances (alcohol, p. <0.05, tobacco, p. <0.001) and for drugs of abuse (eg cannabis, p. <0.001). For psychotropic drugs, the « health barometer 2010 » showed an annual consumption of 16.7 %. Three professional categories occupied the top first places for the frequency of use of the different substances, whether legal or illegal: the building and public works, the arts, entertainments and recreational activities, as well as the accommodation and catering. For psychotropic drugs, the 2014 survey indicated a much higher use among women (from 13.1 % to 30.0 %) compared to men (from 2.8 % to 14.5 %). The consequences of psychoactive substances consumption on the professional environment are discussed: loss of production, absenteeism, loss of company image and accidents at work. The National Academy of Medicine proposes several recommendations for addictive behaviors in the workplace, due to their serious health consequences.

INTRODUCTION

Les conduites addictives affectent l'individu dans sa vie professionnelle. Ceci engage la responsabilité du chef d'entreprise, de ses délégataires (personne physique) et de l'entreprise (personne morale) en cas d'accident, eu égard aux éventuelles conséquences des conduites addictives sur la sécurité au travail [1]. La présence de toute drogue illicite sur le lieu de travail suffit à engager la responsabilité de l'entreprise. En France, les consommations addictives concerneraient plus de 20 millions d'actifs qu'ils soient salariés du privé ou agents de la fonction publique, CDI comme CDD. Elles n'épargnent évidemment pas les personnes à la recherche d'emploi [2].

État des lieux sur les consommations addictives

TABLEAU 1. — Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives (SPA) en France métropolitaine parmi les 11-75 ans [3]

	Produits illicites				Produits licites	
	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne	Alcool	Tabac
Expérimentateurs	17,0 M	2,2 M	1,7 M	600 000	46,9 M	38,2 M
dont usagers dans l'année	4,6 M	450 000	400 000	//	42,8 M	16,0 M
dont usagers réguliers	1,4 M	//	//	//	8,7 M	13,3 M
dont usagers quotidiens	700 000	//	//	//	4,6 M	13,3 M

Sources : Baromètre Santé 2014 (INPES), ESCAPAD 2014 (OFDT), ESPAD 2011 (OFDT), HBSC 2010 (rectorat de Toulouse)
// : non disponible car la méthode d'enquête ne permet pas une telle estimation.

— Depuis 1992, l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) et l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) publient, tous les 5 ans, un « *baromètre santé* ». Il permet de mieux connaître les niveaux d'usage des drogues licites (alcool, tabac) et illicites en France, ainsi que l'évolution de ces consommations. Le dernier baromètre fait état des statistiques de 2014 [3].

— La consommation de drogues (licites et illicites) est la **première cause de mortalité évitable**. En 2010, dernière année connue, les données épidémiologiques permettent d'estimer le nombre de vies humaines perdues en France, liées à la consommation pathologique d'alcool, à l'usage de tabac et à l'usage de drogues illicites, à respectivement 49 000, 79 000 et 1 600 [4], soit un total proche de 130 000 décès.

Coût des drogues licites et illicites

TABLEAU 2. — Coût social des drogues en France en 2010 selon l'OFDT [4]

	Alcool	Tabac	Drogues illicites
Nombre de décès	49 051	78 966	1 605
Nombre de malades	1 218 144	683 396	121 560
Nombre de « consommateurs à problèmes »	3 800 000	13 400 000	300 000
1. Coût externe (2+3+4)(M€)	-114 513	-102 274	-5 869
2. Coût des vies perdues	-65 941	-61 940	-2 720
3. Coût de la perte de qualité de vie	-39 530	-31 696	-2 615
4. Pertes de production	- 9 042	- 8 639	-534
5. Coût pour les finances publiques (M€) (6+7+8+9)	-4 917	- 14 818	-2 347
6. Coût des soins	-8 565	-25 887	-1 458
7. Économie de retraites	727	854	24,6
8. Prévention et répression	-283	-182	-913
9. Taxation	3 204	10 397	0
10. Effet sur le bien-être *(M€)	- 5 900	-17 783	-2 816
11. Coût social (1+10) (M€)	- 120 413	-120 056	-8 685
12. Finances publiques /PIB (%)	0,25 %	0,74 %	0,12 %
13. Coût social/ « consommateurs à problèmes » (€)	31 688	8 959	28 953

Note : * la ligne 10 est égale au produit de la ligne 5 par 1,2, soit le coût d'opportunité des fonds publics.

— Le coût direct pour les finances publiques est de 22 milliards d'euros, soit 1,1 % du PIB (2 000 milliards) et 5,5 % des dépenses publiques qui s'élèvent à 380 milliards [4]. Le déficit du budget de l'État étant de 65 milliards d'euros, le poids des drogues (licites et illicites) en représente donc le tiers. Le coût social global est évalué à près de 250 milliards d'euros.

— Contrairement à une idée reçue, les recettes issues de la taxation des drogues licites sont loin de compenser les coûts générés par les soins aux pathologies liées à leur usage. Les recettes de 3,2 et 10,4 milliards d'euros pour l'alcool et pour le tabac, ne couvrent que 37 % et 40 % du coût des dépenses pour les soins liés à la prise en charge de ces deux drogues licites estimé à 8,6 et 25,9 milliards d'euros [Tableau 2] [4].

I. NIVEAUX D'USAGE DES DROGUES LICITES EN POPULATION GÉNÉRALE EN FRANCE EN 2014

1. Le tabac

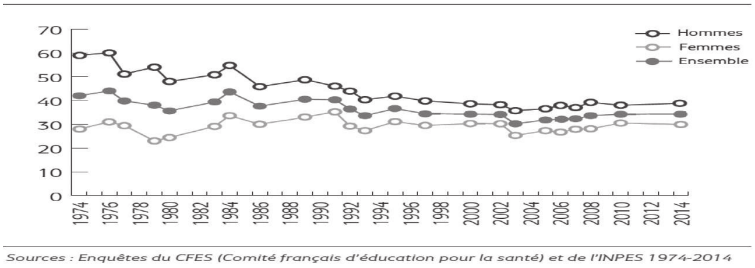
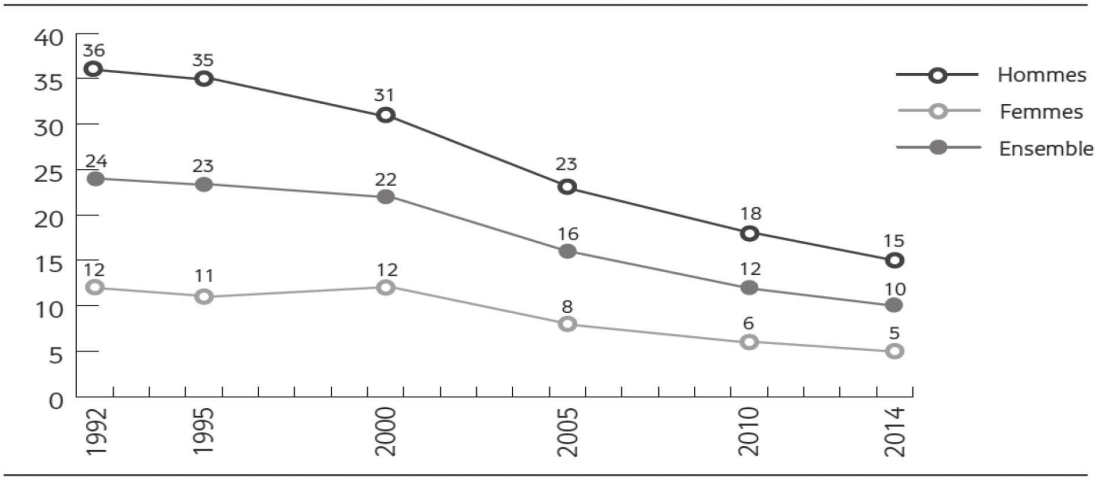


Fig 1. — Évolution depuis 1974 des pourcentages de fumeurs selon le sexe parmi les 18-75 ans [5]

Selon les enquêtes *« baromètre santé »* et ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation à la Défense), menées en 2014, 34 % des Français âgés de 18 à 75 ans déclarent fumer ne serait-ce que de temps en temps (Figure 1). Ce chiffre n'a que très peu diminué en 40 ans [5].

2. L'alcool

En 2014, 86 % des personnes âgées de 15 à 75 ans déclaraient avoir bu des boissons alcooliques au cours des douze derniers mois, le nombre déclaré de verres (1 verre = 10 g d'alcool pur) bus par semaine étant estimé à 5,5 en moyenne. Près de la moitié des 15-75 ans consomment de l'alcool au moins une fois par semaine, un sur dix quotidiennement. Ces niveaux de consommation se révèlent stables par rapport à 2010, excepté la consommation quotidienne d'alcool, qui décroît de 12 % à 10 %, conformément à une tendance observée depuis plusieurs décennies (Figure 2). Ainsi sur la période



Sources : Baromètres santé, INPES

FIG. 2. — Évolution depuis 1992 des pourcentages de consommateurs quotidiens d'alcool selon le sexe, parmi les 18-75 ans [6]

1992-2014, la consommation quotidienne d'alcool a été divisée par 2,4. L'alcoolisation ponctuelle importante (API) dans l'année concerne 38 % des 15-75 ans (36 % en 2010). Dans l'ensemble de la population, 17 % ont déclaré une API tous les mois et 5 % toutes les semaines (sans changement notable depuis 2010). Par ailleurs, 19 % des 15-75 ans ont déclaré avoir connu un épisode d'ivresse en 2014, 9 % au moins trois fois et 4 % au moins dix fois. La part des personnes ayant connu une ivresse au cours de l'année est stable, mais la fréquence des ivresses répétées (8 % en 2010) et régulières (3 % en 2010) est en hausse, tout particulièrement parmi les femmes (de 3,6 % à 5,2 % pour les ivresses répétées et de 0,9 % à 1,6 % pour les ivresses régulières).

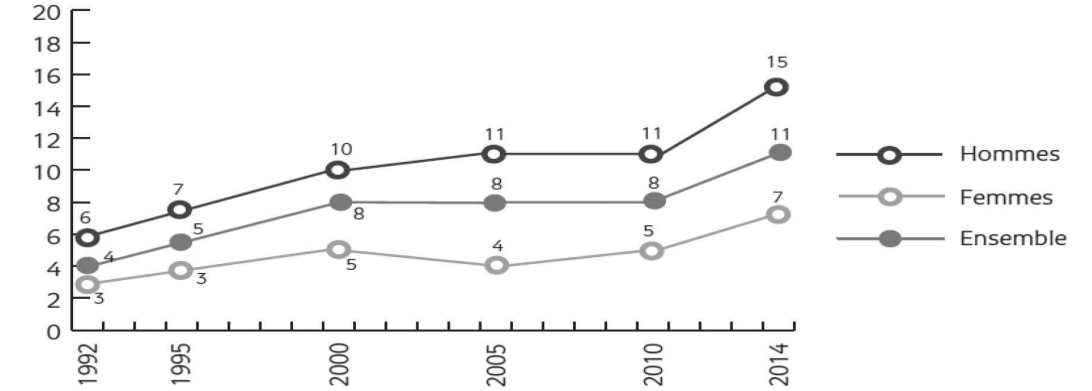
II. USAGE DES DROGUES ILLICITES EN POPULATION GÉNÉRALE EN FRANCE EN 2014 [7]

Le dernier *« baromètre santé »* fait le point sur la consommation des drogues illicites au cours de la période 2010-2014. Cette enquête s'est déroulée entre décembre 2013 et mai 2014, auprès d'un échantillon de 15.635 individus représentatif de la population de 15-75 ans résidant en France métropolitaine.

1. Le cannabis

Le *« baromètre santé »* indique une consommation toujours croissante de cannabis :

— l'expérimentation (au moins un usage au cours de la vie) des 18-64 ans a progressé de 33 % à 42 % des sujets, soit +27 %, prolongeant la tendance



Sources : Baromètres santé 1992, 1995, 2000, 2005, 2010, 2014, INPES, exploitation OFDT

FIG. 3. — Évolution de la proportion (%) des 18-64 ans ayant consommé du cannabis au cours de l'année entre 1992 et 2014 [8]

observée depuis les années 1990, « mais de manière plus marquée » précisent l'OFDT et l'INPES ;

— l'usage dans l'année est passé de 8 % à 11 % des sujets, l'augmentation concernant plus particulièrement la tranche d'âge 18-25 ans (+17 % chez les hommes et +35 % chez les femmes). Parmi les usagers, 21 % présentent un risque élevé d'usage problématique selon les critères du Cannabis Abuse Screening Test (CAST) ;

— au cours de cette même période, l'usage régulier (au moins 10 usages dans les 30 derniers jours) a connu une très forte progression (+41 %) passant de 2,2 % à 3,1 % des sujets ;

— en 2014, l'usage quotidien du cannabis a concerné 4 % des 18-25 ans et 3 % des 26-34 ans.

2. Les autres drogues illicites

Ces consommations orientées à la hausse concernent au maximum 1 % des 18-64 ans.

III. NIVEAUX DE CONSOMMATION DES SPA EN MILIEU PROFESSIONNEL

1. Données générales sur les consommations des SPA en milieu professionnel

Alors qu'auparavant les consommations addictives sur le lieu de travail concernaient principalement l'alcool seul, on assiste désormais à l'apparition d'une polyconsommation (alcool plus cannabis, alcool plus cocaïne, etc.). Les niveaux de consommation des SPA en milieu professionnel ont fait l'objet en

Niveaux de consommation des SPA parmi les demandeurs d'emploi et les actifs occupés

TABLEAU 3. — Pourcentages de consommateurs de SPA parmi les actifs occupés et les demandeurs d'emploi en France en 2014 [1]

	Tabac (quotidien)	Alcool				Médicaments psychotropes (année)	Cannabis (année)	Cocaïne (année)	Ecstasy/ amphétamines (année)
		Quotidien	Ivresse répétée	API dans le mois	Consommation à risque chronique				
Demandeurs d'emploi	48,2***	6,4	14,2***	22,2*	11,6***	nd	16,0***	3,1***	1,9***
Actifs occupés	30,4	7,3	9,5	18,6	7,3	nd	9,0	0,8	0,5

Source : Baromètre santé 2014, Inpes

API : alcoolisation ponctuelle importante (au moins 6 verres en une seule occasion)

* Différence statistiquement significative entre demandeurs d'emploi et actifs occupés au seuil 0,05
** Différence statistiquement significative entre demandeurs d'emploi et actifs occupés au seuil 0,01
*** Différence statistiquement significative entre demandeurs d'emploi et actifs occupés au seuil 0,001

2014 d'une enquête portant sur un peu plus de 9 000 personnes dans la tranche d'âge 16-64 ans [1]

Le tableau III fait apparaître des niveaux de consommation de SPA plus élevés chez les demandeurs d'emploi que chez les actifs occupés. Cette différence est particulièrement nette ($p<0,001$) dans le cas du cannabis malgré une augmentation de plus de 30 % du pourcentage des actifs consommateurs au cours de la période 2010-2014 (de 6,8 % à 9,0 %), la consommation restant stable, mais à un niveau beaucoup plus élevé (16 %), chez les demandeurs d'emploi pendant cette même période [1]. Les consommations de médicaments psychotropes ne sont pas connues pour l'année 2014, mais celles de 2010 montraient des niveaux en augmentation par rapport à 2005 avec 16,7 % de consommateurs. Entre 2005 et 2010, les niveaux de consommation des personnes en activité se sont rapprochés des niveaux relevés chez les personnes sans emploi, ce qui pourrait témoigner, selon l'OFDT, d'un accroissement des tensions dans le monde du travail [1].

2. Consommations de SPA selon le secteur d'activité

Chez les actifs, en fonction de la profession et du secteur d'activité, on notait d'importantes disparités quant à la consommation de SPA. En 2014, trois milieux professionnels étaient concernés par des niveaux élevés de consommations de SPA licites ou illicites : le bâtiment et les travaux publics (BTP), le secteur englobant les arts, les spectacles et les services récréatifs, ainsi que l'hébergement et la restauration [1].

Déjà en 2012 [9], l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) avait publié les résultats du « *baromètre santé* » consacré aux consommations de SPA en milieu professionnel à partir d'un échantillon de 14.835 professionnels.

Dans l'hébergement-restauration, les hommes occupaient la première place pour l'API dans le mois (39,7 %) et la seconde place pour l'ivresse dans l'année (36,7 %) ; la première place pour l'usage de cocaïne (15,6 %) et d'amphétamines au moins une fois dans la vie (3,9 %) ; la seconde place pour le tabagisme quotidien (42,8 %) ainsi que pour la consommation de cannabis dans l'année (17,6 %) [9].

Dans le secteur du BTP, les hommes arrivaient en tête pour le tabagisme quotidien (45,3 %), en troisième position, pour l'API dans le mois (32,7 %) et l'ivresse dans l'année (35,7 %), ainsi que pour l'usage de cannabis dans l'année (13,9 %) [9].

Les personnels masculins des arts, spectacles et services récréatifs, occupaient la première place pour l'ivresse (44,8 %) et l'usage de cannabis dans l'année (24,6 %), la seconde place pour la consommation de cocaïne (12,4 %) et d'amphétamines au moins une fois dans la vie (7,9 %) [9], la troisième place pour le tabagisme quotidien (40,4 %) et la quatrième place pour l'API dans le mois (32,5 %) [9].

Enfin, les hommes employés dans l'information et la communication occupaient la troisième place pour l'usage de cocaïne (8,2 %) et d'amphétamines au moins une fois dans la vie (6,6 %) et la quatrième place pour la consommation de cannabis dans l'année (12,8 %) [9].

Les autres domaines d'activité renseignés : commerce, transport-entreposage, administration publique et défense, enseignement, santé humaine et action sociale, connaissaient des niveaux de consommation plus faibles que les autres milieux professionnels aussi bien pour les SPA licites qu'illicites [9]. Enfin, plusieurs enquêtes, menées entre 2008 et 2011, ont mis en évidence des niveaux plus élevés de consommations de substances psychoactives qu'en moyenne tant dans le transport routier que parmi les personnes occupant des postes de sûreté ou de sécurité [1].

3.Consommations de SPA selon la profession, la catégorie sociale

3.1. Chez les hommes

L'enquête 2014 (Tableau 4) indiquait que les ouvriers et les employés sont les plus gros consommateurs de SPA licites et illicites.

Ainsi, les employés étaient en tête pour l'usage de cannabis (16,6 %), de cocaïne (3,6 %) et d'amphétamines dans l'année (2,4 %), de même que pour la

TABLEAU 4. — Pourcentages de la population masculine consommatrice de SPA selon la profession et la catégorie sociale en France en 2014 [1]

	Tabac (quotidien)	Alcool			Médicaments psychotropes (année) (1)	Cannabis (année)	Cocaïne (année)	Ecstasy/ amphétamines (année)
		Quotidien	Ivresse répétée	API dans le mois				
Agriculteurs	20,8	21,7	6,2	27,9	5,0	2,6	0,0	0,0
Artisans, commerçants et chefs d'entreprises	34,4	17,1	17,3	34,0	2,8	11,6	1,3	0,6
Cadres	19,9	9,1	14,1	23,4	12,1	10,9	0,6	0,6
Professions intermédiaires	31,5	9,1	13,9	24,2	13,7	13,9	0,4	0,5
Employés	37,2	9,2	16,3	28,2	14,5	16,6	3,6	2,4
Ouvriers	44,6	13,3	14,4	32,4	13,7	13,1	0,9	0,7

Source : Baromètre santé 2014, Inpes

(1) données du Baromètre santé, Inpes 2010

consommation de médicaments psychotropes dans l'année (14,5 %, « baromètre 2010 »). Ils occupaient la seconde place pour le tabagisme quotidien (37,2 %) et l'ivresse répétée (16,3 %), la troisième place pour l'API dans le mois (28,2 %) et la quatrième place pour la consommation quotidienne d'alcool (9,2 %).

Quant aux ouvriers, ils étaient les plus nombreux à s'adonner au tabagisme quotidien (44,6 %), seconds pour l'API dans le mois (32,4 %) et l'usage de médicaments psychotropes dans l'année (13,7 %, « baromètre 2010 »), et en troisième position pour la consommation quotidienne d'alcool (13,3 %), l'ivresse répétée (14,4 %) et l'usage de cannabis dans l'année (13,1 %).

Les artisans, commerçants et chefs d'entreprise connaissaient le plus d'ivresses répétées (17,3 %), mais aussi d'API dans le mois (34,4 %), et ils arrivaient en seconde position pour la consommation quotidienne d'alcool (17,1 %). Ils occupaient la troisième place pour le tabagisme quotidien (34,4 %) et la quatrième place pour l'usage de cannabis dans l'année (11,6 %).

Les professions intermédiaires se classaient en seconde position pour l'emploi de médicaments psychotropes dans l'année, au même niveau que les ouvriers (13,7 %, « baromètre 2010 »), ainsi que pour la consommation de cannabis dans l'année (13,9 %).

Les cadres quant à eux se situaient à la quatrième place pour les ivresses répétées et pour l'usage de médicaments psychotropes dans l'année (12,1 %, « baromètre 2010 »).

Enfin, les personnels travaillant dans l'agriculture, la sylviculture et la pêche se caractérisaient par des prévalences élevées de consommation d'alcool, ils étaient en tête pour sa consommation quotidienne (21,7 %) et en quatrième position pour l'API dans le mois (27,9 %).

3.2. Chez les femmes

TABLEAU 5. — Pourcentages de la population féminine consommatrice de SPA selon la profession et la catégorie sociale en France en 2014 [1]

	Tabac (quotidien)	Alcool			Médicaments psychotropes (année) (1)	Cannabis (année)	Cocaïne (année)	Ecstasy/ amphétamines (année)
		Quotidien	Ivresse répétée	API dans le mois				
Agriculteurs	20,8	21,7	6,2	27,9	5,0	2,6	0,0	0,0
Artisans, commerçants et chefs d'entreprises	34,4	17,1	17,3	34,0	2,8	11,6	1,3	0,6
Cadres	19,9	9,1	14,1	23,4	12,1	10,9	0,6	0,6
Professions intermédiaires	31,5	9,1	13,9	24,2	13,7	13,9	0,4	0,5
Employés	37,2	9,2	16,3	28,2	14,5	16,6	3,6	2,4
Ouvriers	44,6	13,3	14,4	32,4	13,7	13,1	0,9	0,7

Source : Baromètre santé 2014, Inpes
(1) données du Baromètre santé, Inpes 2010

Parmi les femmes, la catégorie des agricultrices était celle qui consommait le moins de SPA, alors que les cadres et les employées étaient globalement classées comme les plus consommatrices (Tableau 5) [1]. On notait également, chez ces femmes en général, une prévalence d'usage de médicaments psychotropes beaucoup plus élevée que chez les hommes : entre 13,1 % chez les agricultrices et 30,0 % chez les artisanes, commerçantes et chefs d'entreprise.

Le milieu professionnel est-il responsable de l'usage de SPA ou d'une majoration de leurs consommations ?

Différentes enquêtes ont révélé que face aux difficultés rencontrées quotidiennement dans leur exercice professionnel, les actifs ont tendance à augmenter leur consommation de SPA. Cela concernerait 36 % des fumeurs, 9 % des consommateurs d'alcool et 13 % des usagers de cannabis [9]. La dégradation ressentie des conditions de travail serait également à l'origine de la prise de médicaments psychotropes chez près du quart des professionnels [10].

Consommations de SPA au cours de la journée de travail

Les consommations addictives pendant le temps de travail n'ont pas été l'objet d'études quantitatives fiables. Seule la consommation d'alcool pendant le temps de travail a été intégrée dans le questionnaire du « *baromètre santé* » 2010 : en-dehors des occasions traditionnelles que constituent les « pots » et les repas, 18,9 % des hommes et 10,3 % des femmes, soit 16,4 % des actifs occupés avaient consommé de l'alcool durant leur temps de travail au moins une fois dans l'année [11]. La proportion de ceux qui déclaraient consommer pendant leur temps de travail au moins une fois par semaine était de 3,5 % [1].

Selon le Code du Travail (article R4228-20), la consommation de certaines boissons alcooliques reste autorisée au travail (vin, bière, cidre et poiré). Lors des prochaines enquêtes, l'OFDT souhaite élargir le questionnaire aux médicaments psychotropes et aux substances illicites (cannabis au moins), et réitérer ces questions dans les enquêtes successives pour en mesurer l'évolution [1].

IV. LES PERTES DE PRODUCTION, LE COÛT DE L'ABSENTÉISME, LES ACCIDENTS DU TRAVAIL

1. Généralités

Les conduites addictives sont susceptibles d'avoir un impact négatif sur la vie professionnelle. Ceci justifie de développer les moyens de repérer les consommateurs « à problèmes », afin de leur apporter l'aide médicale indispensable offrant un bénéfice individuel. Il faut en outre prendre en compte les autres conséquences : accidents du travail, absentéisme, pertes de production, perte d'image pour l'entreprise. Les pertes de production liées aux conduites addictives en milieu professionnel sont probablement importantes au regard du nombre de personnes concernées : 20 millions selon une enquête récente de la MILDECA [2].

2. Les accidents du travail, l'absentéisme

Dans sa statistique portant sur l'année 2015 [12, 13], l'assurance maladie dénombre parmi les 18 450 000 salariés du régime général (hors régime agricole et hors secteur public), 625 000 accidents du travail annuels et même 711 000 si l'on inclut les accidents de trajet. Ils sont à l'origine de 39 617 000 journées perdues auxquelles il convient d'ajouter 5 925 000 au titre des accidents de trajet, ainsi que de 36 000 incapacités permanentes. Le coût de l'absentéisme lié aux accidents de travail (incapacités temporaires, incapacités permanentes), voire à des décès au travail, n'est pas connu. Il est estimé que dans 20 à 30 % des cas, la victime d'un accident du travail était sous l'emprise d'une substance psychoactive. L'alcool serait à lui seul responsable de 10 à 20 % des accidents du travail, en cause dans 40 à 45 % des 545 accidents mortels du travail enregistrés au cours de l'année, chez les salariés du régime général, auxquels il faut ajouter les 269 décès intervenus sur le trajet entre le domicile et le travail, soit un total de 814 décès. A cela il faudrait ajouter la perte d'image pour l'entreprise, dont les conséquences socio-économiques sont très difficiles à chiffrer.

3. Les pertes de production

Les pertes de production ont été évaluées à la demande de l'OFDT [4] et calculées à partir des données proposées par l'Institut national du cancer

(INCa, 2007), ou déduites de cette source. L'INCa a procédé à une étude des pertes de production engendrées par les cancers en suivant la méthode dite du « capital humain » qui consiste à considérer que ces pertes sont égales à la valeur actualisée des flux de revenus perdus du fait des décès anticipés. En considérant que le montant de la perte de production est dicté par le nombre d'années de vie perdues, Kopp a utilisé les résultats de l'INCa pour des pathologies non cancéreuses [4] en déterminant un coût des pertes de production par année de vie perdue. Sur cette base, le coût des pertes de production s'établit à 9,0 milliards d'euros pour l'alcool, à 8,6 milliards d'euros pour le tabac et à 0,5 milliards d'euros pour les drogues illicites.

4. Les us et coutumes peuvent favoriser les consommations de SPA

Les normes, ainsi que les us et coutumes d'un domaine d'activité, d'une profession, parfois la culture d'entreprise, sont susceptibles d'initier ou de favoriser ces consommations. Cela est caractéristique dans certaines professions (bâtiment) ou certaines activités (show-biz).

5. Le point de vue des dirigeants et des représentants des personnels en entreprise

Aujourd'hui, selon 91 % des dirigeants et représentants des personnels en entreprise, les salariés consommeraient « *au moins un produit psychoactif* », licite ou illicite [2]. L'alcool aurait le plus grand nombre de répercussions néfastes sur l'activité professionnelle : « *Il génère beaucoup d'absentéisme, des retards fréquents et des conflits entre salariés* ». Les conduites addictives en milieu professionnel engagent la responsabilité des chefs d'entreprises et des responsables d'administrations. *« Les conduites addictives ne s'arrêtent pas à la porte des entreprises. En modifiant les comportements, elles touchent à la performance des organisations à la santé au travail et à l'organisation collective »* [2]. D'après les résultats d'un sondage publié à l'occasion de la Journée nationale de prévention des conduites addictives en milieu professionnel, 85 % des responsables du personnel se déclarent préoccupés par la consommation d'alcool et d'autres drogues par leurs salariés et par les conséquences de leur dépendance [14].

Les limites des enquêtes déclaratives de prévalence d'usage de SPA

Les données publiées par l'OFDT sont le résultat d'enquêtes déclaratives auprès de personnes interrogées sur leur consommation de SPA. Il est probable que ces dernières ont sous-déclaré ces consommations. Ainsi, à propos du cannabis, dans un travail publié en 2007 [15] concernant 1900 marins civils, alors que seuls 4 % avaient déclaré en avoir consommé plus de 10 fois dans le mois, 14 % présentaient un test de dépistage urinaire positif. Ceci indique la nécessité de campagnes de tests de dépistage anonymes et

aléatoires en milieu professionnel pour mesurer l'ampleur du problème. Leurs modalités de mise en œuvre devraient être inscrites dans le règlement intérieur et la fiche d'entreprise. Un tableau de bord santé, protégé par l'anonymat, devrait être présenté en CHSCT.

CONCLUSION

L'Académie nationale de médecine rappelle le rôle du médecin du travail, conseiller, garant du respect absolu du secret médical et artisan majeur de la prévention. Il doit assister le chef d'entreprise dans l'établissement de son document d'évaluation des risques et contribuer à la mise en place des moyens de protection de la santé.

RECOMMANDATIONS

L'Académie nationale de médecine recommande :

1. La réalisation en milieu professionnel d'actions collectives d'information et de sensibilisation sur les dangers des drogues licites et illicites. Ces actions doivent s'appuyer sur les résultats d'enquêtes de prévalence à partir de dépistages anonymes et aléatoires des consommations dans l'entreprise. Les modalités de mise en œuvre de ces campagnes doivent être inscrites dans le règlement intérieur et la fiche d'entreprise. Un tableau de bord santé, protégé par l'anonymat, doit être présenté en CHSCT.
2. Des actions individuelles auprès des personnels occupant des postes mettant en jeu la sécurité individuelle ou collective. Le médecin du travail doit être chargé d'assurer un contrôle garantissant l'absence de consommation d'alcool ou de substance illicite par ces personnels.
3. Le renforcement des missions d'information et d'éducation des milieux professionnels œuvrant dans le champ de la santé et de l'éducation.

RÉFÉRENCES

[1] Palle C. Synthèse de la revue de littérature sur les consommations de substances psychoactives en milieu professionnel. Observatoire français des drogues et toxicomanies, note 2015-05, 12 p.

[2] Jourdain-Menninger D. 2e journée de prévention des conduites addictives en milieu professionnel, Paris, 6 décembre 2016.

[3] Beck F., Richard J.B., Guignard R., Le Nézet O., Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014. Observatoire français des drogues et toxicomanies, Tendances No 99, mars 2015, 8 p.

[4] Kopp P. Le coût social des drogues en France. Observatoire français des drogues et toxicomanies, note 2015-04, 10 p.

[5] Lermenier-Jeannet A. Tabagisme et arrêt du tabac en 2015. Observatoire français des drogues et toxicomanies, février 2016, 9 p.

[6] Richard J.B., Palle C., Guignard R., Nguyen-Thanh V., Beck F., Arwidson P. La consommation d'alcool en France en 2014, Évolutions, INPES, nº 32, 2015, 6 p.

[7] Goullé J.P. Lettre Nº XXXVII du Centre National de Prévention d'Etudes et de Recherche sur les Toxicomanies, juin 2015, 6 p.

[8] Beck F., Richard J.B., Guignard R., Le Nézet O., Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France. Observatoire français des drogues et toxicomanies, note 2015-01, 7 p.

[9] Beck F. Résultats du baromètre santé 2010. Liens entre usages de substances psychoactives (SPA) et milieu professionnel. Diaporama, janvier 2012.

[10] Beck F., Guignard R., Haxaire C., Le Moigne P. Les consommations de médicaments psychotropes en France, La Santé en action, Nº 427, 2014;47-49.

[11] Beck F., Guignard R., Léon C., Ménard C., Richard J.B. Usage de substances psychoactives et milieu de travail, La Santé en action, Nº 425, 2013;42-44.

[12] Ministère du travail, de l'emploi, de la formation professionnelle et du dialogue social. Bilan et rapports — conditions de travail, bilan 2015, janvier 2017, 552 p.

[13] Statistiques de sinistralité 2015 tous comités techniques nationaux et par comité technique national — Étude 2016-137, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, décembre 2016, 62 p.

[14] Seconde journée de prévention des conduites addictives en milieu professionnel, Paris, 6 décembre 2016.

[15] Fort E., Bergeret A. Prévalences des consommations psychoactives en milieu maritime civil français en 2007. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, nº 37, 2008;335-338.

Auditions

Synthèse des auditions réalisées par la commission V (groupe de travail sur les addictions en milieu professionnel) et l'ex-commission VI (2016) :

Pr Alain Chamoux, PU-PH, CHU Clermont-Ferrand, service santé travail environnement : état des lieux et attentes vis à vis du médecin du travail.

Pr Sophie Fantoni-Quinton, PU-PH/Dr en droit, CHRU Lille : comment encadrer légalement les dépistages en entreprise : Place du médecin du travail en entreprise dans le cadre du dépistage des stupéfiants.

Dr Patrick Mura, PH, Chef du pôle de biologie médicale, CHU de Poitiers : Exploration biologique des drogues illicites et des médicaments psychotropes.

Dr Philippe Mongredien, médecin en chef de la RATP : présentation de la thématique, ainsi que des intervenants.

Dr Valérie Jouannique, médecin coordonnateur au service de santé au travail de la RATP : expérience du service de santé au travail.

M. Jean Agulhon, directeur des ressources humaines de la RATP : expérience des ressources humaines.

M. Christian Gonnet, ancien cadre dirigeant du groupe Colas, vice-président de la Chambre Syndicale des Travaux publics de Paris et petite couronne, président de la commission Prévention et Santé au Travail de la FRTP IDF, chef de file du groupe de travail « ADDICTION » dans le cadre de la convention de partenariat entre la FNTP, la DGT, La CNAMTS, l'Institut National de Recherche et Sécurité, ainsi que l'Organisme Professionnel de Prévention du BTP.

Dr Michel Klerlein, médecin coordonateur santé au travail, corporate Air France

Dr Bernard Pasquet, médecin santé au travail, corporate Air France

Mme Catherine Gibaru, infirmière du travail référente en addictologie, corporate Air France

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 957-972, séance du 24 octobre 2017

RAPPORT 17-07

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie saisie dans sa séance du mardi 24 octobre 2017, a adopté le texte de ce rapport avec 70 voix pour, 4 voix contre et 4 abstentions.

La médecine scolaire en France

Mots-clés: Médecine scolaire, Santé publique, enfant, éducation pour la santé

School Medicine in France

Key words: School health, child, public health, health education

Pierre BÉGUÉ (rapporteur) * au nom d'un groupe de travail ** rattaché à la Commission XIV (Déterminants de santé — Prévention — Environnement)

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

RÉSUMÉ

La médecine scolaire concerne plus de 12 millions d'élèves en France et elle est sous l'égide du Ministère de l'Education nationale(EN). Elle a été organisée en France en 1945, par la mise en place d'un service d'hygiène scolaire qui instaura un examen médical d'entrée à 6 ans et des examens de santé réguliers. En 1946 les postes de médecins et d'infirmières scolaires sont créés. Le service de promotion de la santé en faveur des élèves a été créé au sein du Ministère de l'EN en 1991. Les tâches des personnels de santé se sont étendues par la prise en charge des élèves ayant une maladie chronique (1993), l'aide aux élèves atteints de handicap (2005) ou celle des enfants ayant des difficultés d'apprentissage (2015). On déplore cependant le manque de pilotage, d'évaluation et de clarté pour la gouvernance, en

[1] Membre de l'Académie nationale de médecine.

** « Médecine scolaire en France » de la Commission XIV de l'Académie nationale de médecine : Mmes Brugère-Picoux Gangeot-Keros, Hermange et Pourcelot, MM. Bégué (rapporteur), Bréard, Cabanis, G.Dubois, Dreux, Dubousset, Duhamel, Géraut, Giudicelli, Gobert, Gonthier, Lévi, Michel, Molina, Plouin, Roques, Salle, Tamraz, Touitou, Trivin, Vacheron, Vigneron, Wémeau.

particulier pour les missions des médecins et des infirmières. Les objectifs pour la santé des élèves se sont multipliés, mais le nombre de médecins scolaires est en diminution constante passant de 1400 Médecins de l'éducation nationale (MEN) en 2006 à 1000 en 2016. L'attractivité pour la médecine scolaire est médiocre en raison de sa faible reconnaissance professionnelle et des mauvaises conditions matérielles. La répartition des MEN en France est très hétérogène, allant de 2000 à 46000 élèves pour un seul MEN. Le taux des visites pour les élèves de 6 ans varie selon les régions de 0 à 90 % : en moyenne 57 % des enfants ont eu un examen de santé pratiqué par un médecin ou par une infirmière en 2015. La carence en MEN menace la qualité et l'égalité du dépistage précoce et de la prévention, en particulier pour les grands problèmes de l'adolescence: échec scolaire, addictions, obésité, troubles neuropsychiques.

L'Académie de médecine recommande de remédier d'urgence à la pénurie des MEN, de recadrer leur activité dans un statut de médecins de la prévention, d'assurer l'examen de santé pour tous les enfants de 6 ans, de réviser la gouvernance par la création d'un comité exécutif entre les ministères de l'EN et de la Santé, d'instaurer un enseignement universitaire de la médecine scolaire sous la forme d'une formation spécialisée transversale, et de mettre en place un système de santé scolaire organisé basé sur les personnels de la santé scolaire et les enseignants formés à cet effet.

SUMMARY

School medicine concerns more than 12 million pupils in France and is under the aegis of the Ministry of National Education. It was organized in France in 1945 by the establishment of a school hygiene service which instituted a medical examination of entry at 6 years and regular health examinations. In 1946, the positions of doctors and school nurses were created. The health promotion service for pupils was set up within the Ministry of National education in 1991. The tasks of the health workforce were extended by the care of pupils with a chronic disease (1993), assistance for students with disabilities (2005) or children with learning disabilities (2015). However, there is a lack of steering, evaluation and clarity for governance, particularly for the missions of doctors and nurses. The goals for pupils' health have multiplied but the number of school doctors is steadily decreasing from 1400 school doctors in 2006 to 1 000 in 2016. The attractiveness of school medicine is poor because of its low level of professional recognition and the poor material conditions. The distribution of school doctors in France is very heterogeneous, ranging from 2000 to 46000 pupils for a single doctor. The rate of visits for the 6-year-olds varies by region from 0 to 90 %: on average 57 % of children has had a doctor or nurse's health examination in 2015. School doctors deficiency in France threatens quality and equality of early detection and prevention, especially for the big problems of adolescence: school failure, addictions, obesity, neuropsychic disorders.

The Academy of Medicine of France recommends urgently remedying the shortage of school doctors, refocusing their activities as prevention practitioners, ensuring the health examination for all 6-year-olds, reviewing governance by setting up an executive committee between the Ministries of National education and Health, to institute university education in school medicine in the form of transversal specialized training and to set up a school health organized system based on both school health personnel and trained teachers.

I. OBJECTIFS DU RAPPORT ET SITUATION ACTUELLE DU PROBLÈME

La prévention de la santé des enfants et des adolescents est aujourd'hui fondamentale dans le monde. Le gouvernement vient tout récemment de l'affirmer avec force en en faisant une priorité d'action de santé. La prévention des grands fléaux tels que tabagisme, obésité, alcoolisme ou addictions diverses doit s'établir dès le plus jeune âge. L'école est un des lieux de choix pour la mise en place des actions de dépistage et d'éducation pour la santé. La médecine scolaire constitue pour cela un domaine d'action primordial mais son organisation actuelle est loin d'être satisfaisante. L'objectif de ce rapport est d'attirer l'attention sur la situation alarmante de la médecine scolaire en France, qui met en grande difficulté les actions éducatives fondamentales en matière de prévention pour les enfants et les adolescents scolarisés. Cette démarche s'inscrit dans la continuité des rapports précédents de l'Académie de médecine sur la prévention [1] et sur l'éducation pour la santé à l'école [2], dont on rappelle les termes: « La prévention des troubles sanitaires et psycho-comportementaux des adolescents devrait commencer dès l'école maternelle puis à l'école primaire et secondaire ». Les alertes issues des autorités de notre pays ne manquent pas : un rapport de la Cour des Comptes, établi à la demande de l'Assemblée nationale en 2011, a permis aux parlementaires de produire des recommandations parfaitement étayées [3, 4]. Un rapport du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a repris une partie de leurs arguments en 2013, mais sans retentissement [5]. Tout récemment, en novembre 2016, un rapport du Sénat sur l'école fait état de la gravité de la situation de la médecine scolaire véritablement sinistrée [6]. Les syndicats de médecins scolaires et d'infirmiers scolaires ont également informé les autorités ces dernières années sur les difficultés rencontrées dans la réalisation des projets concernant la santé scolaire [7].

La santé des écoliers, collégiens et des lycéens est une priorité, en raison de la nécessaire cohérence dans la prévention et l'éducation pour la santé au sein de la promotion pour la santé édictée dans la loi.

L'Académie nationale de médecine se propose donc d'examiner le fonctionnement actuel des services de santé scolaire, leurs difficultés ou leurs dysfonctionnements, et de faire des propositions pour remédier à la situation actuelle.

II. LA MÉDECINE SCOLAIRE EN FRANCE

La médecine scolaire, qui concerne plus de 12 millions d'élèves, est un maillon essentiel de la politique de prévention. Son organisation en France doit être considérée avec la plus grande attention.

1. Les textes qui régissent le fonctionnement

L'école de Jules Ferry fut surtout orientée vers l'hygiène et l'éducation physique des élèves. C'est seulement en 1946 qu'une ordonnance posa les bases d'un service national scolaire et universitaire. Le **service de promotion de la santé en faveur des élèves** rattaché au Ministère de l'EN lui succéda en 1991. Le concept de « médecine » scolaire a évolué vers celui de « santé » scolaire, selon les 7 axes de promotion de la santé à l'école de la loi d'orientation et de programmation pour la refondation de l'école de la République du 8 juillet 2013 (annexe 1) [8]. **Le parcours éducatif de santé** a été mis en place en 2016 [9]. La circulaire décrit ce qui est offert aux élèves en matière de santé à l'échelon de l'école, de la circonscription et de l'établissement scolaire en articulation étroite avec leur territoire, comme on peut le lire dans les extraits cités en annexe 2.

Le Comité « éducation pour la santé et citoyenneté (CESC) » a été créé en 2005 dans les établissements du second degré. Il a pour mission de « contribuer à l'éducation à la citoyenneté, de préparer le plan de prévention de la violence, de proposer des actions pour aider les parents en difficulté, de définir un programme d'éducation à la santé et à la sexualité et de prévention de conduites à risques ». Le médecin de l'Education nationale (MEN) fait partie de ce comité [10]. La politique de santé en faveur des élèves est organisée à tous les niveaux de l'institution scolaire: national, académique, départemental et local. La tutelle de la mission de promotion de la santé est exercée au Ministère de l'Éducation nationale par la Sous-Direction de la vie scolaire (Direction générale de l'enseignement scolaire, DGESCO).

Pour mieux intégrer la santé au sein de l'éducation nationale une **convention-cadre de partenariat en santé publique** a été signée le 29 novembre 2016 à l'Elysée par les deux ministres chargées de la Santé et de l'Education nationale. Son objectif est de renforcer l'engagement des pouvoirs publics afin de promouvoir la santé des enfants, des adolescents et des étudiants. Elle définit des domaines d'action, ainsi que des modalités de travail. Ses travaux sont en cours et un comité de pilotage interministériel en assure le suivi [11]. Un résumé de cette convention figure dans l'annexe 3.

2. Les personnels chargés de la santé scolaire

La promotion de la santé en faveur des élèves repose sur quatre acteurs: le médecin scolaire, l'infirmier(ère), l'assistante sociale et le chef d'établissement. Elle est en priorité assurée par les médecins et infirmiers de l'éducation nationale (article 6 de la loi de 2013).

3. Les médecins scolaires

Le Conseil national de l'ordre des médecins a enregistré en 2015 1770 praticiens exerçant la médecine scolaire (titulaires et non titulaires confondus). Il existe plusieurs « catégories » de médecins « scolaires » :

Les médecins de l'Education nationale » (MEN) : leur corps a été créé par un décret de 1991 et ils sont recrutés par un concours. Les candidats admis reçoivent, en tant que stagiaires, une formation théorique à l'École des Hautes Études en Santé Publique de Rennes (EHESP), dont la durée varie de 8 à 16 semaines selon leur expérience professionnelle. Les MEN sont tous sous l'autorité hiérarchique de l'Inspection d'académie mais gardent leur indépendance professionnelle. Les MEN, qui représentent la plus grande partie des médecins scolaires, sont répartis dans les « secteurs » pour un territoire comprenant théoriquement entre 5 000 et 7 000 élèves. Chacun est rattaché administrativement à *un centre médico-scolaire* sur son secteur géographique, avec une *secrétaire administrative scolaire* et il travaille avec des infirmières de l'EN. Une centaine de MEN sont médecins conseillers techniques: un médecin à la DGESCO, un médecin dans chaque académie et un médecin dans chaque département.

Des médecins vacataires et des médecins contractuels sont recrutés sans concours pour combler les déficits, mais leur recrutement est actuellement très faible (7,2 % des médecins scolaires).

Des médecins scolaires « municipaux » sont recrutés sans concours, par les municipalités d'une douzaine de villes importantes, à Paris, à Lyon, à Nantes, par exemple. Leur nombre n'est pas connu avec précision mais ils ne sont affectés qu'aux écoles maternelles et élémentaires. Leurs missions sont celles définies par les textes en vigueur.

L'activité du médecin scolaire est très étendue car les missions et les tâches se sont *accumulées* au fur et à mesure des années, ainsi que les circulaires et textes le définissant.

On peut ainsi sommairement les résumer :

— **Les visites de dépistage des élèves**
Les visites médicales et de dépistage **obligatoires** prévues à l'article L. 541-1 du Code de l'éducation ont lieu au cours de la sixième année et de la douzième année de l'enfant. Les missions des médecins et celles des infirmières sont définies par un arrêté de 2015 [12], qui précise que les visites obligatoires des enfants 6 ans sont faites par les médecins et celle des enfants de 12 ans par l'infirmier (consultable en annexe 4).

— **L'avis médical sur l'orientation et l'aptitude aux travaux réglementés** des élèves de 15 à 18 ans appartient au médecin de l'EN. Il s'agit d'une charge très lourde et indispensable pour l'orientation en école professionnelle.

— **Le projet d'accueil individualisé (PAI),** créé en 1993, concerne les enfants ayant une maladie chronique. Il est rédigé à la demande des parents à partir des prescriptions du médecin traitant et mis en place avec l'équipe par le médecin scolaire [13].

— **Le projet personnalisé de scolarisation en milieu scolaire ordinaire des élèves en situation de handicap (PPS)** a été défini par une loi de 2005 [14]. Il nécessite l'établissement de relations entre le médecin scolaire et la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), notamment pour les demandes d'aménagement des conditions d'examen. On compte 279000 élèves en situation de handicap scolarisés en milieu ordinaire en 2016. Pour l'Académie de Paris 10000 PPS sont réalisés pour les 370 000 élèves de l'académie (3 %). Ces demandes sont en progression constante, provenant des MDPH mais aussi des parents.

— **Le plan d'accompagnement personnalisé (PAP)** a été créé en 2015 pour les élèves ayant des troubles des apprentissages et des difficultés scolaires durables. Le médecin scolaire en vérifie la nature, en particulier pour les élèves atteints de « DYS »: dyslexies, dysorthographie, dyspraxie, etc... Le protocole proposé par l'équipe d'enseignement doit être validé par le médecin scolaire et révisé annuellement en collaboration avec l'équipe pédagogique.

— **Les urgences,** très mobilisatrices d'énergie, par exemple la gestion des cas de méningites ou la maltraitance lorsqu'elle nécessite un placement.

— **De nombreuses visites s'ajoutent**: le suivi des élèves dépistés, l'enseignement adapté, les classes relais lors d'un décrochage scolaire, l'affectation prioritaire des élèves porteurs de handicap au lycée, les certificats médicaux en cas d'assistance pédagogique à domicile, et **surtout les visites régulières à la demande** de plus en plus nombreuses, répondant aux appels des enseignants ou des infirmiers (ères).

Enfin, le MEN est aussi référent d'enseignement de la médecine scolaire et a un rôle pour la surveillance épidémiologique des indicateurs de santé et pour l'évaluation de son bilan d'activité.

Nous reverrons plus loin que toutes ces tâches, bien que statutaires, sont grandement amputées par le déficit actuel du nombre de MEN.

4. Les infirmiers(ères) scolaires

Les infirmières scolaires titulaires, infirmières de l'EN, sont au nombre de 7594 (données 2015 révisées 2017). Il est prévu une infirmière pour 598 élèves du secondaire. Elles dépendent hiérarchiquement du chef d'établissement et non du médecin scolaire. Elles sont recrutées par des concours organisés par les Académies: 246 postes ouverts en 2017. Après admission elles reçoivent une formation de deux fois trois jours faite par l'infirmier(ère) conseiller(ère) technique du Rectorat, portant sur les textes officiels. Une formation continue sur les grands sujets est organisée par les conseillers techniques, **mais il n'existe pas de formation spécialisée prolongée** sur les problématiques sociales et environnementales de la médecine scolaire dans les structures

d'enseignement. L'infirmière exerce son activité dans un établissement secondaire (collège ou lycée) ou comme infirmière de secteur qui regroupe maternelles, primaires et collèges. Elle est sous l'autorité hiérarchique du chef d'établissement dont elle est, avec le médecin scolaire, le conseiller technique et de santé publique. Ses missions ont été redéfinies par l'arrêté du 3 novembre 2015 [12]. Chargée de l'accueil et de l'écoute des élèves du secondaire, elle organise les actions de promotion de la santé individuelle et collective. Elle doit présenter un rapport d'activité et un rapport statistique annuel. On sait ainsi que 15 millions de passages ont été réalisés dans les infirmeries en 2011. Elle assure les soins aux élèves, participe aux prescriptions des Projets d'accueil individualisés, assure la coordination pour les élèves atteints de handicaps avec la MDPH, suit les enfants repérés en CP par le dépistage de 6 ans, intervient pour les urgences: accidents, constat avec le médecin scolaire pour la maltraitance, les situations difficiles. Dans la pratique, sa collaboration avec le médecin scolaire est importante, en particulier pour bilan de la 6ème année, mais elle dépend des situations locales.

5. Les assistant(e)s de service social

Une circulaire de 2017 a redéfini les missions du service social en faveur des élèves [15]. Les assistantes de service social dépendent de l'Inspecteur d'académie de l'EN. Elles interviennent dans les établissements primaires des réseaux d'éducation prioritaires et dans tous les établissements du second degré.

III. CONSTATS SUR LES DIFFICULTÉS DE LA MÉDECINE SCOLAIRE

Plusieurs causes de dysfonctionnement sont responsables des difficultés actuelles: une gouvernance imprécise avec l'absence d'évaluation et de priorités d'action, les visites médicales obligatoires en péril, le nombre de médecins scolaires en diminution inquiétante, l'absence d'équipe de santé scolaire et un manque de reconnaissance de la médecine scolaire moderne.

— **Un défaut d'évaluation pour le pilotage de la santé scolaire**

Faute d'évaluation organisée on a peu de moyens pour piloter les diverses missions de santé. Les enquêtes sont partielles et trop épisodiques. Les dernières enquêtes de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) ont porté sur la santé des élèves de grande section de maternelle en 2013 et sur celle des élèves de CM2 en 2015 [16, 17]. Les études statistiques du Ministère de l'EN portent *uniquement sur la visite des enfants de 6 ans, qui est l'indicateur d'activité actuellement retenu*. En revanche, il n'existe pas de d'évaluation pour les troubles d'apprentissage et du langage, la prise en charge du handicap ou l'accueil individualisé des

enfants atteints de maladies chroniques, alors qu'ils se sont considérablement accrus ces dernières années.

— **Les visites médicales des enfants scolarisés ne sont plus assurées régulièrement**

Le taux des visites pour les élèves de 6 ans est estimé à **71 %** d'après des enquêtes récentes du Ministère de l'EN, où sont comptabilisés ensemble les visites médicales et le bilan infirmier. Une enquête pratiquée par du SNMSU-UNSA en 2015-2016 rapporte que **57 %** des enfants auraient bénéficié d'un dépistage infirmier et/ou d'un examen médical. En réalité, selon les départements, **ces chiffres varient de 0 à 90 % !** *Une telle carence pénalise les élèves issus de milieux défavorisés qui n'ont pas d'accès régulier à un médecin généraliste ou à un pédiatre. Ceci va totalement à l'encontre des objectifs du parcours éducatif de santé et certains médecins scolaires se posent la question de la priorité entre le dépistage individuel de tous les enfants ou le dépistage ciblé mais homogène et efficace.*

— **La diminution du nombre de médecins scolaires est dramatique, mettant en péril la prévention en santé scolaire.**

Tous les rapports s'accordent depuis plusieurs années à constater que les missions ne font que se multiplier alors que le **nombre de médecins scolaires ne fait que décroître**. Dans son rapport sur la loi de finances de février 2017 le rapporteur du Sénat déclare: « *Le corps des médecins scolaires connaît une situation critique :* ***1 035 médecins étaient en fonction au 1er juin 2016,*** dont 1 027 en Académies, soit un effondrement des effectifs de l'ordre de 20 % depuis 2008. La pyramide d'âge du corps des MEN est également extrêmement défavorable, puisque l'âge moyen est de 54,8 ans : une quarantaine de médecins ont plus de 65 ans et 240 ont entre 60 et 65 ans, ce qui laisse présager d'un nombre très important de départs à la retraite dans les années qui viennent » [6]. L'effectif souhaitable de médecins scolaires pour un secteur est difficile à connaître par les textes officiels. En 2004 on retenait un taux d'encadrement de 5 660 élèves par médecin, allant de 4 900 à 6 300 sur le territoire national. En 2016, le taux moyen d'encadrement variait de 2 000 à 46 000 élèves par médecin selon l'enquête syndicale de 2015-2016, sachant que certains départements n'ont plus de médecins, d'après une enquête récente du SNMSU-UNSA éducation.

— **L'attractivité pour la profession de médecin scolaire s'est fortement dégradée**

Les raisons en sont les mauvaises conditions matérielles, le manque de reconnaissance et l'absence d'équipe de santé scolaire bien individualisée.

En premier lieu, les MEN sont les moins bien rémunérés des médecins de la fonction publique. Une revalorisation justifierait un mode de budgétisation particulier, éventuellement réparti entre les ministères de la solidarité et de la

santé et le ministère de l'EN, au besoin dans le cadre plus large de médecins de prévention.

En second lieu l'expertise des MEN est peu valorisée: ils sont considérés par l'administration comme « sans spécialité ». **Or, la spécificité de leur profession justifie la reconnaissance d'une formation universitaire de santé scolaire**, **telle qu'une FST** (formation spécialisée transversale). Elle donnerait une meilleure visibilité à la médecine scolaire et, de ce fait, clarifierait le statut des MEN.

En dernier lieu, il n'existe pas d'équipe de « santé scolaire » ***stricto sensu*** organisée autour des enfants et des adolescents, donnant souvent au médecin une impression de solitude ou d'abandon. L'équipe concernée par la santé scolaire est fragmentée et dispersée. Les rapports hiérarchiques sont différents pour les médecins, les infirmières, les assistantes sociales et les psychologues. La coopération médecins-infirmières n'est pas évidente, au contraire. Les textes les plus récents séparent d'ailleurs les visites obligatoires des médecins et des infirmières, consacrant les premiers à l'école primaire et les secondes au collège et au lycée, ce qui rend bien plus aléatoire la visite des enfants de 6 ans en grande section de maternelle. En 2015 le Conseil national de l'Ordre des médecins avait demandé aux ministres de l'Education nationale et de la Santé de maintenir la visite des enfants de 11 ans par un médecin [18]. Il est difficilement concevable d'envisager comment 1 000 MEN pourraient assumer seuls la visite de près de 800 000 élèves. Le fonctionnement de l'équipe n'est pas défini dans les textes alors qu'une **réorganisation de ce fonctionnement entre toutes ces professions de santé** serait nécessaire. Pour pallier la carence actuelle des médecins et renforcer la notion d'équipe il est **souhaitable que les infirmières reçoivent un enseignement spécifique** suffisamment long (2 à 6 mois) avec une valence sociétale et environnementale.

Une telle situation dissuade les plus jeunes médecins de choisir aujourd'hui la médecine scolaire, même s'ils sont très intéressés par ce mode d'exercice.

Devant cette carence grave une ***évaluation de la médecine scolaire*** a été demandée en avril 2015 par le Premier ministre au Ministre de l'EN. La lettre de mission s'accompagnait d'une **fiche de cadrage très détaillée** sur les principales difficultés rencontrées. L'évaluation a été confiée à trois inspections générales : Education nationale, Affaires sociales et Administration de l'éducation nationale et de la recherche [19]. Or, les résultats du comité d'évaluation ne sont toujours pas connus à ce jour. Le Sénateur rapporteur de la loi de finances 2017 sur l'enseignement invite le ministère « *à publier ce rapport et à en suivre les recommandations* », *en particulier celles visant à « garantir des modes de travail coopératifs entre médecins et infirmiers » et à « porter les effectifs réels des médecins scolaires à hauteur des effectifs budgétaires grâce à des mesures d'attractivité renforcées ».*

IV. RECOMMANDATIONS DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Depuis les années 2000 la médecine scolaire se trouve confrontée à des orientations nouvelles et essentielles : la promotion de la santé scolaire pour tous les enfants, la scolarisation des enfants atteints de handicaps ou de maladies chroniques, le dépistage des troubles de l'apprentissage ou du langage. Ces orientations se sont ajoutées aux missions antérieures, dont les visites de dépistage ne sont plus qu'une des nombreuses tâches imparties à la médecine scolaire. Cette dernière connait aujourd'hui de grandes difficultés qui requièrent une réforme profonde si l'on veut répondre efficacement aux impératifs de prévention chez les enfants et chez les adolescents.

L'Académie nationale de médecine fait, pour ces raisons, les recommandations suivantes :

1. **Instaurer une évaluation à l'aide d'indicateurs fiables et représentatifs pour clarifier les priorités et le pilotage de la santé scolaire.**
2. **Remédier d'urgence à la pénurie des médecins de l'éducation nationale de plus en plus préoccupante : un millier seulement pour 12 millions d'élèves. Leur statut pourrait s'inscrire dans un cadre de médecins de prévention dans la fonction publique,** pour améliorer leur nombre et leurs conditions matérielles, actuellement peu attractives pour les jeunes médecins désireux de suivre la filière de la médecine scolaire.
3. **Assurer pour les 800 000 enfants de 6 ans un examen de santé, aujourd'hui très insuffisamment réalisé et inégalitaire,** en spécifiant, dans un texte précis, le contenu de la mission des médecins et celui des infirmiers (ères).
4. **Instaurer un enseignement universitaire de la médecine scolaire** dans toutes les Facultés de médecine sous la forme d'une Formation spécialisée transversale de médecine scolaire et **développer un enseignement spécifique pour les infirmières scolaires,** suffisamment long et comportant une formation sociétale et environnementale.
5. **Renforcer la place de la prévention et de la santé** a**u sein des instances de l'Education nationale** en déployant et en renforçant la convention-cadre de 2016.
6. **Organiser un système de santé scolaire,** de la maternelle au lycée, **rattaché au Ministère de la santé** qui assure, d'une part, la création d'une véritable équipe de santé entre les médecins, les infirmiers(ères),les assistantes sociales et les enseignants ayant reçu une formation spécifique, et, d'autre part, un maillage extra-scolaire robuste entre les professionnels de santé concernés par l'enfant (PMI, généralistes, pédiatres, pédopsychiatres, psychologues, orthophonistes, services sociaux...).

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

Dr Jocelyne Grousset, MEN (Académie de Créteil), Secrétaire générale adjointe du Syndicat des médecins scolaires de l'UNSA
Docteur Marianne Barré, MEN à Montargis, Secrétaire générale du Syndicat des médecins scolaires de l'UNSA
Docteur Ivan Cartacheff, MEN Conseiller technique du Directeur de l'Académie de Paris
Dr Brigitte Moltrecht, MEN, Médecin conseillère technique à la DGESCO.
Dr Caroline Genet, MEN, Gironde, Académie de Bordeaux
Dr Marianne Lenoir, MEN, Macon
Dr Patricia Colson. MEN, Paris, Secrétaire générale du SNAMSPEN Sgen CFDT.
Madame Claire Emmanuelle Guinoiseau, Infirmière EN, Chalons en Champagne
Professeur Odile Kremp. Cheffe du bureau SP1 « Santé des populations et Politique vaccinale » Direction générale de la santé

Nous remercions pour leur contribution :

Monsieur le Docteur Bernard Faliu, Bureau SP1, Direction générale de la santé
Madame le Docteur J. Mantz, pédiatre (Strasbourg)
Le Professeur Dominique Bertrand, CNOM.

Liste des sigles utilisés

ARS : Agence régionale de santé
CESC : Comité d'éducation à la santé et à la citoyenneté
CMS : Centre médico-scolaire
CNED : Centre National d'enseignement à distance
CNOM : Conseil national de l'Ordre des médecins
DGESCO : Direction générale de l'enseignement scolaire
DGESIP : Direction générale de l'enseignement supérieur et de l'insertion professionnelle
DGS : Direction générale de la Santé
DREES : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques.
EHESP : École des hautes études en santé publique
EN : Éducation nationale
HCSP : Haut Conseil de la santé publique
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
MDPH : Maison départementale des personnes handicapées
MEN : Médecin de l'Éducation nationale
PAI : Projet d'accueil individualisé
PAP : Plan d'accompagnement personnalisé
PMI : Protection maternelle et infantile

PPS : Projet personnalisé de scolarisation
SAGESSE : Système automatisé gestion santé établissement
SNMSU-UNSA : Syndicat national des médecins scolaires et universitaires Union nationale des syndicats autonomes

RÉFÉRENCES

[1] Dreux. C. La prévention en santé chez les adolescents. Rapport. Bull. Acad. Natle. Med. 2014;198:1197-1241.

[2] Tubiana. M. Education pour la santé à l'école. Rapport. Bull. Acad. Natle. Med. 2010 ; 194: 647-661.

[3] Cour des Comptes. Contribution à l'évaluation de la médecine scolaire. Rapport 2011. [En ligne] Disponible sur : www.ccomptes.fr/fr/recherche? search=medecine+scolaire+rapp 2011.

[4] Assemblée nationale. N° 3968. Comité d'évaluation et de contrôle des politiques publiques sur la médecine scolaire. Rapport d'information. 27 novembre 2011.

[5] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la santé scolaire. 27 février 2013.

[6] Sénat. N° 144. Avis du 24 novembre 2016. Avis au nom de la commission de la culture,de l'éducation et de la communication sur le projet de loi de finances pour 2017, adopté par l'assemblée nationale. Tome III : enseignement scolaire. Pages 46-49. [En ligne] Disponible sur : https://www.senat.fr/rap/a16-144-3/a16-144-31.pdf

[7] SNMSU-UNSA éducation. Audition à l'Assemblée nationale le mardi 2 décembre 2014 concernant la politique de santé en milieu scolaire dans le cadre des travaux sur le texte du projet de loi relatif à la santé. [En ligne] Disponible sur : http://snmsu.unsaeducation.org/Audition_assemblee_2014-12-02.pdf

[8] LOI n° 2013-595 du 8 juillet 2013 d'orientation et de programmation pour la refondation de l'école de la République. Journal Officiel de la République Française N° 0157 du 9 juillet 2013. [En ligne] Disponible sur : https://www. legifrance. gouv.fr/

[9] Ministère de l'EN. Mise en place du parcours éducatif de santé pour tous les élèves. Circulaire MENEO 1601852 C, N° 2016-008, du 28-1-2016. MENESR — DGESCO B3-1.

[10] Ministère de l'EN. CESC. Circulaire n° 2006-197 du 30-11-2006. B.O 2006. N° 45. [En ligne] Disponible sur : MENE0602019c. www.education.fr

[11] Direction Générale de la Santé. Projet stratégique 2017-2019 p.14. [En ligne] Disponible sur : http://solidaritessante.gouv.fr/IMG/pdf/projet_strategique_dgs.pdf

[12] Ministère de l'Éducation Nationale. Missions des médecins de l'éducation nationale NOR : MENE1517120C circulaire n° 2015 118 du 10 11 2015 MENESR DGESCO. [En ligne] Disponible sur : http://www.education.gouv.fr/pid285/bulletin_officiel.html?cid_bo=91583

[13] Accueil en collectivité des enfants et des adolescents atteints de troubles de la santé évoluant sur une longue période. NOR : mene0300417c rlr : 501-5;960-0 circulaire n° 2003-135 du 8-9-2003. B.O. 2003 N° 34.

[14] Code de l'éducation. Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées (1) Article L112-1.

[15] Missions du service social en faveur des élèves NOR : MENE1709191CCirculaire n° 2017-055 du 22-3-2017 MENESR — DGESCO B3-1;Bull. officiel de l'éducation nationale 2017, N° 12.

[16] DREES. La santé des élèves de CM2 en 2015 : un bilan contrasté selon l'origine sociale. Etudes et résultats. Février 2017.N° 0993.

[17] DREES. La santé des élèves de grande section de maternelle en 2013: des inégalités sociales dès le plus jeune âge. Etudes et résultats. Juin 2015.N° 0920.

[18] Ordre national des médecins. Le conseil national de l'ordre des médecins demande que les visites médicales des enfants de 11 ans continuent d'être confiées aux médecins scolaires. Communiqué de presse. 2 juillet 2015. www.conseil-national.medecin.fr

[19] Premier ministre et Secrétariat général pour la modernisation de l'action publique. Evaluation de la médecine scolaire. 30 avril 2015. [En ligne] Disponible sur : http://www.modernisation.gouv.fr/sites/default/files/epp/epp_medecine-scolaire_lettres-mission.pdf

ANNEXE 1

LOI n° 2013-595 du 8 juillet 2013 d'orientation et de programmation pour la refondation de l'école de la République

Section 3 : L'éducation à la santé et à la citoyenneté, article L. 121-4-1 :

Le champ de la mission de promotion de la santé à l'école comprend :

« 1° La mise en place d'un environnement scolaire favorable à la santé ;

« 2° L'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation de programmes d'éducation à la santé destinés à développer les connaissances des élèves à l'égard de leur santé et de celle des autres

« 3° La participation à la politique de prévention sanitaire mise en œuvre en faveur des enfants et des adolescents, aux niveaux national, régional et départemental ;

« 4° La réalisation des examens médicaux et des bilans de santé définis dans le cadre de la politique de la santé en faveur des enfants et des adolescents ainsi que ceux nécessaires à la définition des conditions de scolarisation des élèves ayant des besoins particuliers ;

« 5° La détection précoce des problèmes de santé ou des carences de soins pouvant entraver la scolarité ;

« 6° L'accueil, l'écoute, l'accompagnement et le suivi individualisé des élèves ;

« 7° La participation à la veille épidémiologique par le recueil et l'exploitation de données statistiques.

« La promotion de la santé à l'école telle que définie aux 1° à 7° relève en priorité des médecins et infirmiers de l'éducation nationale. »

ANNEXE 2

Mise en place du parcours éducatif de santé pour tous les élèves

NOR : MENE1601852C circulaire n° 2016-008 du 28-1-2016 MENESR — DGESCO B3-1

Extraits du texte ; Le parcours éducatif de santé est organisé autour de trois axes.

Un axe d'éducation à la santé

Basé sur le socle commun de connaissances, de compétences et de culture et les programmes scolaires, cet axe d'éducation à la santé décrit les compétences à acquérir à chacune des étapes de la scolarité afin de permettre à chaque futur citoyen de faire des choix éclairés en matière de santé. Dès la maternelle et pour chaque cycle sont décrites les acquisitions visées et les activités de classe effectuées par les enseignants.

Un axe de prévention

Les démarches de prévention mises en place à l'échelle de l'école et de l'établissement, associant les acteurs locaux en référence aux priorités de santé publique (agences régionales de santé, collectivités territoriales, associations, etc.), sont décrites. Cet axe de prévention présente les actions centrées sur une ou plusieurs problématiques de santé prioritaires ayant des dimensions éducatives et sociales (conduites addictives, alimentation et activité physique, vaccination, contraception, protection de l'enfance par exemple). Les démarches de prévention mobilisent les familles et les acteurs locaux. Elles peuvent donner lieu à des temps forts qui s'inscrivent dans la vie des écoles et des établissements.

Un axe de protection de la santé

Cet axe de protection de la santé, que la loi de modernisation du système de santé nomme « parcours de santé » en lien avec le médecin traitant, intègre des démarches liées à la protection de la santé des élèves mises en œuvre dans l'école et l'établissement dans le but d'offrir aux élèves l'environnement le plus favorable possible à leur santé et à leur bien-être. Ces démarches comprennent notamment :

— des actions visant à créer un climat d'établissement favorable à la santé et au bien-être de tous les membres de la communauté éducative ;

— des démarches centrées sur l'amélioration de l'environnement de l'établissement, de la restauration scolaire à l'ergonomie et à la qualité de l'entretien des locaux, en lien avec les collectivités territoriales ; la question des sanitaires devra faire l'objet d'une réflexion — associant dans le second degré conseils de la vie collégienne (CVC), conseils de la vie lycéenne (CVL) — pour répondre aux besoins de santé de tous les élèves ; », « Le cadre national de référence du parcours éducatif de santé est élaboré par la direction générale de l'enseignement scolaire en lien avec les priorités de la politique de santé. La promotion de la santé à l'école est une politique intégrée au cœur de la mission de l'École, en cohérence avec d'autres politiques publiques (de santé, sociale, familiale et de la ville). Elle fait l'objet d'une évaluation.

La mise en œuvre du parcours éducatif de santé s'appuie sur des partenariats nationaux, notamment avec le ministère chargé de la santé représenté par la direction générale de la santé et avec l'agence nationale de santé publique (ANSP) dans le cadre des conventions qui les lient à la direction générale de l'enseignement scolaire, et sur des partenariats académiques.

L'échelon académique (circulaire n° 2011-216 du 2 décembre 2011) a en charge l'accompagnement opérationnel des établissements, des circonscriptions et des écoles. Cet accompagnement est assuré par la cellule académique, prévue dans la circulaire n° 2014-068 du 20 mai 2014, pilotée et coordonnée par le proviseur vie scolaire (PVS) ou par l'inspecteur d'académie-inspecteur pédagogique régional

établissements et vie scolaire, et réunissant les différents conseillers techniques des recteurs. .... »

ANNEXE 3

Convention-cadre de partenariat en santé publique

Pour mieux intégrer la santé au sein de l'éducation nationale une **convention-cadre de partenariat en santé publique** a été signée le 29 novembre 2016 à l'Elysée par les deux ministres chargées de la Santé et de l'Education nationale. Son objectif est de renforcer l'engagement des pouvoirs publics afin de promouvoir la santé des enfants, des adolescents et des étudiants, notamment les plus fragiles. Elle définit des domaines d'action, ainsi que des modalités de travail favorisant une collaboration pérenne au niveau national, régional et territorial, pour :

— déterminants de santé
— faire de l'école un environnement favorable à la santé et aux apprentissages.
— renforcer la fluidité du parcours entre l'école et la ville, en particulier pour les familles et les jeunes les plus éloignés du système de santé.
— conforter l'accès aux soins et le parcours de santé des étudiants- mettre en œuvre des modalités de travail pérennes au niveau national et accompagner les agences régionales de santé (ARS), les rectorats et les universités pour décliner les actions prioritaires sur leurs territoires en prenant en compte les spécificités locales. A cet effet un **comité de pilotage interministériel** est mis en place avec les trois directions : DGESCO, DGS et DGESIP (Direction générale de l'enseignement supérieur et de l'insertion professionnelle)

ANNEXE 4

Arrêté du 3 novembre 2015 relatif à la périodicité et au contenu des visites médicales et de dépistage obligatoire prévu à l'article L. 541-1 du code de l'éducation.

La ministre de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche et la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes

Arrêtent :

Article 1

Les visites médicales et de dépistage obligatoires prévues à l'article L. 541-1 du code de l'éducation ont lieu au cours de la sixième année et de la douzième année de l'enfant.

Au cours de la sixième année, la visite comprend un dépistage des troubles spécifiques du langage et de l'apprentissage.

Article 2

Les contenus de ces visites médicales et de dépistage obligatoires sont définis à l'annexe I du présent arrêté pour celles réalisées lors de la sixième année de l'enfant par les médecins, à l'annexe II pour celles qui le sont lors de sa douzième année par les infirmiers de l'éducation nationale.

Article 3

Les résultats de ces visites médicales et de dépistage obligatoires sont inscrits dans le carnet de santé de l'enfant par les professionnels de santé qui les ont effectuées, de façon à être utilisés pour le suivi de l'élève.

Article 4

Ces visites médicales et de dépistage obligatoires peuvent donner lieu, en tant que de besoin, à une collecte de données permettant le suivi épidémiologique de la santé des enfants, dans des conditions conformes à la réglementation en vigueur.

Article 5

Sont mis à disposition, sur les sites internet des ministères chargés de l'éducation nationale et de la santé, des outils scientifiquement validés et des guides d'accompagnement à destination des professionnels de santé qui réalisent ces visites médicales et de dépistage obligatoires.

Article 6

La directrice générale de l'enseignement scolaire et le directeur général de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 973-982, séance du 5 decembre 2017

RAPPORT 17-08

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie Nationale de Médecine saisie dans sa séance du mardi 5 décembre 2017, a adopté le texte de ce rapport avec 68 voix pour, 5 voix contre et 15 abstentions.

Améliorer le suivi des patients après chirurgie bariatrique

MOTS-CLÉS : CHIRURGIE BARIATRIQUE. SUIVI. COMPLICATIONS. MÉDECINS GÉNÉRALISTES

KEY-WORDS: BARIATRIC SURGERY. FOLLOW UP. COMPLICATIONS. GENERAL PRACTITIONER

Claude JAFFIOL *, Jacques BRINGER *, Jean-Paul LAPLACE *, Catherine BUFFET * au nom de la Commission XI ** (Appareil digestif — Alimentation — Nutrition — Maladies métaboliques)

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

Des annexes figurent sur le site internet de l'Académie nationale de médecine :

Annexe 1 : Données chiffrées
Annexe 2 : Conséquences et Complications de la chirurgie bariatrique
Annexe 3 : Visite par la CNAM de la *Nederlandse obesitas kliniek,* La Haye (Pays-Bas)
Annexe 4 : Prise en charge des patients bariatriques (Méthodologie des sondages)
Annexe 5 : Synthèse des données concernant les réponses aux questionnaires

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

** Claude Attali[1], Jacques Bringer[2], Catherine Buffet[2], Jean Marc Chevallier[3], Claude Choisy[2], Muriel Coupaye[4], Jacques Delarue[4], Anne Fouard[5], Claude Giudicelli[2], Claude Jaffiol[2], Jean Paul Laplace[2], Ambroise Martin[6], Nicole Priollaud[2], Claude Vincent[7]
Institutions : Académie nationale de médecine[2] (ANM), Société française et francophone de chirurgie de l'obésité et des maladies métaboliques[3] SOFFCO-MM, Collège national des généralistes enseignants (CNGE) et Collège de médecine générale1 (CMG), Fédération française de nutrition[4] (FFN), Nutrition et biochimie-Université Claude Bernard Lyon I[6], Association pour la prévention du risque cardio métabolique [7](APRC), Caisse Nationale d'Assurance Maladie

RÉSUMÉ

Le nombre de patients ayant bénéficié, en France, d'une intervention de chirurgie bariatrique a été multiplié par trois entre 2006 et 2014. Cet engouement ne doit pas faire oublier que plus de la moitié de ces patients sont perdus de vue, malgré le risque de graves complications post-opératoires et de séquelles souvent sous-estimées.

L'Académie nationale de médecine propose une démarche pragmatique et des pistes concrètes de solution. Le suivi de ces patients ne pourra être assuré sans augmenter le nombre de professionnels de santé impliqués dans leur parcours de soins. Les médecins généralistes, du fait de leur nombre, leur répartition sur le territoire, et leur proximité des patients, pourraient-ils participer à ce suivi ? Sous quelles conditions peut-on valider cette hypothèse ? Qu'en pensent les autres professionnels de santé, notamment les chirurgiens bariatriques, et les patients eux-mêmes ?

Pour répondre à ces questions, un sondage national a été effectué auprès d'un échantillon de chirurgiens, de patients déjà opérés et de médecins généralistes pour évaluer comment l'intégration de ces derniers dans le parcours de soins pourrait améliorer le suivi de ces patients. Au vu des résultats, il apparaît que le médecin généraliste est effectivement le mieux à même de pallier l'insuffisance de suivi de ces patients, à condition d'être formé et investi au sein d'un parcours de soins mieux coordonné sur la base de relations interprofessionnelles de qualité.

Les sociétés savantes, réunies sous l'égide de l'Académie, alertent sur l'absence de recul pour évaluer cette chirurgie. Elles s'engagent à mettre en œuvre une procédure collective pour mobiliser les médecins généralistes et lancer une expérimentation afin de valider les nouvelles recommandations qu'elles formulent à l'intention des autorités sanitaires.

SUMMARY

Bariatric procedures have increased three fold in France between 2006 and 2014. However, more than half of the patients are lost to follow-up after surgery with the risk of severe complications. Taken in account this major public health concern, the French Academy of medicine has undertaken a pragmatic approach to propose solutions. It appeared that the follow up of the patients could not be improved without increasing the number of health care professionals in the health care organization with a better organization of therapeutic patient's education. The question raised concerns the role of general practitioners as the best choice to assume the control of the patients during their follow up.

A national survey using specific questionnaires was sent to three groups, surgeons, general practitioners and patients. The replies were collected and evaluated for each group and then crossed between the three groups. The results confirmed that improving the follow up of the patients is mainly based on the relationship between health care professionals with the development of collaborative clinical pathways. General practitioners appear as the best way to assume the long term control of the patients. Because of its novelty, this practice is not yet evaluated or fully regulated.

This is why learned societies brought together under the aegis of the French National Academy of Medicine have proposed new guidelines to the French health authorities while committing to implement a collective procedure to mobilize general practitioners and all health professionals involved in the pre, post-operative and long term control of patients having undertaken bariatric surgery.

INTRODUCTION

Le nombre de patients ayant bénéficié, en France, d'une intervention de chirurgie bariatrique a été multiplié par trois entre 2006 et 2014, passant de 15 000 à 46 911 par an (*Annexe 1*). Cette évolution s'explique autant par les excellents résultats relatifs à la perte pondérale souvent très importante que par l'amélioration voire la rémission spectaculaire des comorbidités et la diminution des taux de mortalité chez les patients opérés comparés à des témoins [1-3].

Cette tendance risque de s'accentuer avec de nouvelles indications, telles le diabète, pour lesquelles la décision opératoire ne dépendra plus seulement du niveau de surcharge pondérale mais de l'importance du déséquilibre métabolique.

Les techniques chirurgicales ont évolué au cours du temps : l'anneau gastrique ajustable, qui était l'intervention la plus couramment pratiquée en 2006 ne représente plus que 9 % des interventions en 2014 ; actuellement, la gastrectomie longitudinale (sleeve gastrectomy) est deux fois plus choisie que les « bypass » (court-circuit gastrique ou intestinal) avec 61 % des interventions. Quatre vingt dix huit pourcent des interventions sont faites par laparoscopie**.** Quelle que soit la technique utilisée, **des complications** (***Annexe 2***) peuvent survenir en post-opératoire, et de graves séquelles, en particulier sous forme de carences multiples, peuvent apparaitre à moyen et long terme, d'autant que de nombreux patients sont perdus de vue**. Toutes les parties concernées dans le suivi de ces patients doivent donc prendre conscience de la nécessité de mettre en œuvre une stratégie coordonnée apte à assurer un parcours de soins de qualité.**

A — UN CONSTAT ALARMANT

Le suivi à moyen et long terme est très insuffisant.

L'étude suédoise SOS (*Swedish Obese Subjects)* [1] montre que le pourcentage de sujets régulièrement suivis est respectivement de 47,6 % et de 9 %, 10 et 15 ans après la chirurgie. Au Royaume Uni, dans une cohorte de 2079 opérés, seuls 43 % de patients sont encore revus à 2 ans et ce pourcentage chute à 8 % à 5 ans [4]. Aux États-Unis (Miami), sur plus de 3 000 patients opérés, 56 %, 55 % et 28 % consultent respectivement à 6 mois, 1 an et 2 ans [5]. Dans les

études portant sur le suivi à plus de 2 ans, seulement 0,4 % des publications (*29 sur 7 371*) mentionnent un suivi supérieur à 80 % des opérés [6].

En France, *5 ans après la chirurgie, la qualité du suivi peut être considérée comme satisfaisante chez seulement 12 % des patients.* Malgré la création de 37 Centres spécialisés de l'obésité (CSO) (7) et établissements partenaires, la prise en charge des malades ayant une obésité sévère ou multi-compliquée reste insuffisante dans 38 % des cas [8-9].

Or, les patients perdent moins de poids lorsqu'ils ne se rendent pas aux consultations de contrôle et encourent des risques de complications neurologiques (carence en vitamines B1 et B12 notamment) d'autant plus graves que celles-ci sont insidieuses car elles surviennent parfois plusieurs années après l'opération. L'éducation thérapeutique qui permettrait d'informer les patients et d'améliorer l'observance n'est pas suffisamment mise en œuvre par les centres de chirurgie bariatrique.

Cette situation d'échec connaît quelques rares exceptions, comme les Pays-Bas, où la Caisse Nationale de l'assurance maladie (CNAM) a pu évaluer, lors d'un voyage d'étude, les conditions de réussite d'un suivi des patients opérés de l'obésité.

L'analyse de ***l'annexe 3*** *permet de retenir que les bons résultats obtenus dans le suivi des patients tiennent à une excellente coordination entre les différentes structures chargées de leur prise en charge et à l'implication du médecin généraliste à toutes les étapes du parcours de soins. Cette organisation contribue à maintenir à un haut niveau la motivation des malades et constitue un modèle d'efficacité.*

B — UNE RÉPONSE ACTUELLEMENT INSATISFAISANTE

Les recommandations concernant le suivi des patients opérés de l'obésité existent, mais elles sont peu connues et mal appliquées, ce qui justifie les questions suivantes : ***Comment améliorer leur impact ? Comment assurer un suivi plus efficace ? Avec quels intervenants ? Dans quelles conditions afin de faciliter l'adhésion des patients ?***

— **les chirurgiens :** il leur appartient de prendre en charge les complications chirurgicales et le contrôle à court terme des opérés, mais ils ne peuvent assurer un suivi à long terme, en particulier répondre à l'exigence d'un soutien et d'une surveillance de proximité.

— **les médecins des centres de référence de l'obésité (CSO)** doivent, en principe, assurer le suivi de ces patients, mais, de même que les médecins nutritionnistes, ils ne sont pas assez nombreux. De plus, la disparité dans l'accessibilité à ces centres et les inégalités territoriales de densité en

spécialistes de la nutrition ne permettent pas une prise en charge de ces patients similaire partout en France.

— **les médecins généralistes** mieux répartis sur le territoire, pourraient contribuer à résoudre le problème de santé publique posé par l'insuffisance de suivi des patients obèses opérés. *(Atlas de la démographie médicale 2016 /CNOM)* Ce suivi s'inscrit dans leur mission : prise en charge des maladies chroniques, mise en œuvre de l'éducation pour la santé et coordination des soins (*Code de la santé publique — article L.4130 1*) Cependant, ils invoquent un manque de temps et une rémunération insuffisante dans la mesure où il s'agit selon eux de patients complexes face auxquels ils s'estiment insuffisamment formés.

— **Les infirmier(e)s** sont de mieux en mieux investis dans les parcours de soins, mais leurs consultations, en exercice libéral et en établissements privés, ne sont pas suffisamment valorisées.

— **Les diététicien(ne)s** manquent souvent d'une formation spécifique et ils ne bénéficient pas d'une prise en charge par les assurances sociales.

— **Les psychologues** pourraient participer à la prise en charge ces patients dont on sait qu'ils peuvent présenter des troubles psychiques importants (dont témoigne un taux de suicides élevé après l'intervention) (*Annexe 2*), mais leurs consultations ne sont pas prises en charge par l'Assurance Maladie.

*
* *

Sous la présidence du Pr Claude Jaffiol, Président de l'Académie nationale de médecine, et en collaboration avec l'Association pour la Prévention du Risque Cardiométabolique (APRC), un groupe de travail pluridisciplinaire a été créé à l'Académie nationale de médecine. Ce groupe a réuni les représentants désignés par les sociétés savantes impliquées dans le parcours de soins des patients opérés de l'obésité : l'Association francophone de chirurgie de l'obésité et des maladies métaboliques (SOFFCO-MM), le Collège national de des Généralistes enseignants (CNGE) et le Collège de la médecine générale (CMG), la Fédération Française de Nutrition (FFN).

C — OBJECTIF DU GROUPE DE TRAVAIL

L'objectif principal est d'étudier les solutions permettant de surmonter les difficultés du suivi et de limiter le nombre des « perdus de vue ».

Ces patients ont souvent mal vécu leur obésité et les échecs des prises en charge antérieures. Après l'intervention chirurgicale, ils se considèrent guéris, méconnaissant qu'un suivi à vie est indispensable [9]. Une information et un

accompagnement régulier, facilités par un soutien de proximité, peuvent favoriser leur adhésion à une surveillance. Les médecins généralistes sont incontournables en raison de leur connaissance des patients et de leur environnement psycho-social dont chacun reconnaît le rôle essentiel dans le pronostic à long terme.

Pour vérifier sur des arguments objectifs cette hypothèse, nous avons engagé une enquête auprès de trois échantillons impliqués dans le suivi des sujets opérés en chirurgie bariatrique, chirurgiens, médecins généralistes et patients.

D — MÉTHODE D'ÉTUDE

Notre enquête est fondée sur des questionnaires établis pour chacun des trois groupes concernés, chirurgiens, patients et médecins généralistes. *Les diverses étapes de ce processus sont exposées en détail dans* **l'annexe 4**.

E — ANALYSE DES RÉSULTATS (ANNEXE 5)

Les médecins généralistes déplorent un manque de dialogue avec les chirurgiens. Ils se disent rarement informés du programme personnalisé de soins, des conseils d'adaptation des traitements, des prescriptions diététiques, des données pratiques pour l'activité physique, de la conduite à tenir en cas d'urgence. 70 % disent recevoir le compte-rendu opératoire ; ils souhaiteraient en outre disposer d'un numéro de téléphone d'urgence ou d'une adresse mail en cas de problème. Ils s'estiment insuffisamment rémunérés pour assurer un suivi complexe et chronophage... ***Mais, parmi le petit nombre de ceux qui ont déjà assuré ce type de suivi, 48 % considèrent que la coordination du suivi à long terme est bien une mission du médecin généraliste.***

Ce défaut de dialogue est confirmé par les réponses des chirurgiens bariatriques : 29 % confient aux patients les recommandations de suivi à remettre au médecin généraliste, 14 % proposent un programme personnalisé de soins et 4 % une simple lettre. 99 % des chirurgiens conseillent aux malades en cas d'urgence d'appeler le centre où ils ont été opérés. En ce qui concerne l'entretien préopératoire, ils considèrent qu'il doit être fait en collaboration avec le diététicien ou le médecin nutritionniste, et pour 19 % seulement avec le médecin généraliste. Quant au suivi postopératoire, *les deux tiers des chirurgiens « envisagent » une collaboration avec les généralistes*, mais de préférence dans leur service, éventuellement en alternance, sans, toutefois, confier au médecin généraliste le suivi avant 12 mois après l'intervention.

Les patients ne semblent pas imaginer être suivis par leur médecin généraliste immédiatement après l'intervention. En cas d'urgence, ils ne

pensent pas à l'appeler. Ils souhaitent en majorité être suivis par un spécialiste de la nutrition à qui ils font deux fois plus confiance (61 % contre 30 % au médecin généraliste). Selon eux, le médecin généraliste connaît mal l'opération et ses conséquences ; il manque de temps, et ne leur propose d'ailleurs de les suivre que dans 11 % des cas. ***En revanche, trois ans après l'intervention, c'est le médecin généraliste qui leur semble le mieux à même de les suivre dans le cadre d'une relation de confiance sur la base d'une écoute plus attentive, en particulier sur les questions psychologiques et sociales.***

EN CONCLUSION

Chacun des trois groupes a une vision différente de la question, mis à part un accord unanime sur la nécessité d'obtenir des Assurances Sociales le remboursement de certaines prestations aujourd'hui non prises en charge (*vitamines et sels minéraux, consultations des diététiciens et des psychologues*). Toutefois, plus positivement, les sondages montrent aussi que l'amélioration du suivi des patients dépend d'une meilleure collaboration entre l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins.

*
* *

Le recours aux médecins généralistes s'impose pour améliorer la prise en charge des patients opérés de l'obésité.

Les autorités sanitaires, sur l'exemple des Pays Bas, doivent prendre les mesures indispensables à une mobilisation des médecins généralistes, notamment en termes de reconnaissance du temps exigé par la durée de la consultation de suivi et d'éducation de ces patients.

C'est pourquoi, l'Académie nationale de médecine recommande que :

1. **LE PATIENT SOIT clairement informé avant l'intervention qu'***il ne suffit pas de perdre du poids pour être guéri ; en effet, même après une intervention bariatrique, il reste un malade chronique relevant d'un suivi à vie.* Pour éviter les inévitables carences liées à l'intervention, prévenir les complications à court, moyen et long terme ainsi que l'apparition de comportements déviants et de mésusages (alcool, par exemple), il convient de personnaliser le parcours de soins et d'accompagner le patient, par des rappels automatiques de consultations, par exemple.
2. **LES MÉDECINS GÉNÉRALISTES *, qui bénéficient d'une connaissance des patients, en particulier sur le plan psychologique et environnemental, contribuent au parcours de soins de ces patients, sous réserve que :**
   — *le patient soit pris en charge* ***bien avant l'intervention*** *et tout au long du suivi* ;

— *l'équipe chirurgicale soit en contact avec le médecin généraliste avant l'intervention et tout au long du suivi. De manière optimale, ce dernier doit participer aux RCP* (par téléphone si nécessaire), et collaborer aux programmes personnalisés de soins dans les sites bariatriques labellisés par la SOFFCO-MM ;

— *la Haute Autorité de Santé (HAS) doit réviser ses recommandations* pour intégrer de façon effective la participation **des généralistes dès avant l'opération**.

— *Une formation concrète et spécifique leur permette,*en tenant compte de leurs contraintes professionnelles et de leurs besoins, de se familiariser avec ce suivi, **à partir de mises en situation et de cas pratiques (en présentiel ou en formation numérique à distance)**, comme le propose déjà la SOFFCO-MM avec des modules formation validés et déclinés à l'échelon régional ;

— *un accès facile aux moyens numériques les encourage à développer les relations interprofessionnelles (visioconférences, numérisation du parcours de soins...)* et *à optimiser l'observance des patients* (télémédecine, rappels automatisés, cahier de suivi, puce sur carte vitale..) ;

— *un forfait d'ETP* leur soit assuré pour ce suivi, notamment dans les Maisons de Santé pluri-professionnelles.

* ***Sur la base du volontariat,*** *en concertation avec leurs sociétés savantes (CMG et CNGE), dans le cadre de la plate-forme de consensus mise en œuvre avec les autres sociétés savantes concernées, sous l'égide de l'Académie nationale de médecine.*

3. LES AUTORITÉS SANITAIRES (CNAM, HAS)

— *Veillent à ce que les RCP soient tenues* dans le respect des pré-requis réglementaires avant toute intervention de chirurgie bariatrique.

— *Exigent un dossier médical partagé entre les équipes chirurgicales et le médecin généraliste.*

— *Facilitent l'accès aux données médicales des patients* afin, d'une part, que les professionnels de santé en charge de ce suivi puissent mieux repérer les perdus de vue ; d'autre part, pour que l'engouement envers cette chirurgie soit compensé par une vigilance épidémiologique.

— *Diffusent des guides* à l'intention des professionnels de santé et des patients.

— *Augmentent le nombre de centres spécialisés de l'obésité sur la base d'une adéquation avec les besoins territoriaux.*

— *Favorisent, lorsque cela est possible, le recours aux médecins nutritionnistes*, qui doivent être présents dans le parcours de soins de ces patients,

à la condition qu'ils soient dûment qualifiés et formés* et que leur nombre permette de répondre à l'accroissement des besoins sur l'ensemble des territoires.

— *Sensibilisent et forment les pharmaciens d'officine* afin qu'ils puissent repérer, informer, conseiller et orienter les personnes opérées en rupture de suivi médical.

— *Remboursent les dosages biologiques nécessaires au suivi des patients opérés, les traitements de supplémentation en vitamines et minéraux, ainsi que les consultations des psychologues et des diététiciens* spécifiquement formés.

— *Remboursent les actes relevant de la chirurgie bariatrique sur la base des consultations complexes.*

** Le Conseil de l'Ordre des Médecins (CNOM) ne reconnaît actuellement pour la Nutrition que les Diplômes d'Études Spécialisées Complémentaires (DESC I) Non qualifiants (2 ans d'études). Le DES Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition demandé par la FFN n'est pas reconnu à ce jour, et il suffit à nombre de médecins d'un Diplôme d'Université (DU) validé parfois en quelques jours pour se dire « nutritionnistes »...*

4. LES SOCIÉTÉS SAVANTES s'engagent à mettre en place dès que possible des expérimentations pilotes afin de valider la pertinence de ces recommandations

L'Académie nationale de Chirurgie, *dans la continuité de sa réunion d'experts sur le « Suivi du patient apres chirurgie bariatrique » (30 janvier 2015),* ***s'associe à ces conclusions et recommandations.***

RÉFÉRENCES

[1] Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2007;357:741-52.

[2] Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. N.Engl. J. Med. 2007; 357(8):753-61.

[3] Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, Livingston EH, Van Scoyoc L, Yancy WS et *al.* Association between bariatric surgery and long-term survival. JAMA. 2015;313(1):62-70. doi: 10.1001/jama.2014.16968.

[4] Lalmohamed A, de Vries F, Bazelier MT, Cooper A, van Staa TP, Cooper C, et *al.* Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population based, retrospective cohort study. BMJ. 2012;345:e5085. doi: 10.1136/bmj.e5085.

[5] Khorgami Z, Arheart KL, Zhang C, Messiah SE, de la Cruz-Muñoz N. Effect of ethnicity on weight loss after bariatric surgery. Obes Surg. 2015;25:769-76.

[6] Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. JAMA. 2014;312:934-42. 10.1001/jama.2014.10706.

[7] Centres spécialisés et intégrés et établissements partenaires pour la prise en charge de l'obésité sévère et pour l'organisation des filières de soins dans les régions. http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/obesite/article/obesite-severe-organisation-des-filieres-de-soin-pour-la-prise-en-charge.

[8] Théreaux J, LesuffleurT, Païta M, Czernichow S, Basdevant A, Msika S, Fagot-Campagna.A long term follow up after bariatric surgery in a national cohort. Br. J. Surgery. 2017;104(10):1362-1373. Doi :10.1002/bjs. 10557. Epub 2017 Jun 28.

[9] Vidal P, Ramón JM, Goday A, Parri A, Crous X, Trillo L, et *al*. Lack of adherence to follow-up visits after bariatric surgery: reasons and outcome. Obes Surg. 2014 ; 24:179-83

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 983-1018, séance du 5 décembre 2017

RAPPORT 17-09

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie nationale de médecine saisie dans sa séance du mardi 5 décembre 2017, a adopté le texte de ce rapport avec 76 voix pour, 2 voix contre et 8 abstentions.

Le passage à l'échelle industrielle de la production de cellules souches à usage thérapeutique

Transition to an industrial scale of human stem cell production for therapeutic use

Raymond ARDAILLOU [1], Bruno JARRY [2], et Jean-François STOLTZ [2]

Au nom d'un groupe de travail commun de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie des technologies [3]

Les membres du groupe de travail déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de ce rapport.

RÉSUMÉ

La production de cellules souches pour le traitement des maladies humaines, initiée dans les laboratoires de recherche, est en voie d'être reprise par l'industrie pharmaceutique dont l'objectif est de développer des médicaments de thérapie innovante (MTI) dépourvus d'effets néfastes, homogènes, reproductibles, en quantité suffisante et de coût raisonnable. L'utilisation thérapeutique des cellules souches a débuté avec les cellules souches hématopoïétiques humaines (HSC), médullaires et du sang du cordon, dans le traitement des aplasies, des leucémies et des maladies génétiques hématologiques. Elle s'est développée avec les cellules

[1] Académie nationale de médecine
[2] Académie nationale des Technologie
[3] Han Zhong Chao, Caen Jacques (Académie de médecine et Académie des technologies) Jarry Bruno, Lunel Jean-Emile, Daugeras Bernard, Bost Pierre-Etienne (Académie des technologies), Ardaillou Raymond, Cartier-Lacave Nathalie, Cazenave Jean-Pierre, Douay Luc, Le Gall Jean-Yves, Netter Patrick, Stoltz Jean-François (Académie nationale de médecine).

souches mésenchymateuses (MSC) produites en faible quantité par la moelle, mais aussi d'autres tissus, utilisées après isolement et culture. Des succès thérapeutiques ont été obtenus dans diverses affections cardiaques et cutanées grâce à leurs propriétés sécrétoires paracrines de facteurs de croissance. Un grand pas a été effectué avec l'usage des cellules souches pluripotentes embryonnaires (ESC) ou induites (iPS).

Les premières du fait des limites apportées par les lois de bioéthique et des risques de cancérogenèse ont été utilisées uniquement de façon isolée après différenciation, soit dans un but thérapeutique, soit dans le criblage in vitro *de médicaments. Les iPS sont produites à partir de cellules adultes après reprogrammation et différenciation, puis utilisées à titre autologue chez le donneur, lui-même, ou allogénique chez d'autres sujets, la 2e condition permettant seule une production de masse. Le passage à la phase industrielle de la production nécessite d'utiliser un équipement adéquat (bioréacteurs) et de respecter les bonnes pratiques de fabrication lors des phases finales de préparation. Le marché mondial croît chaque année surtout pour le traitement des maladies chroniques répandues (dégénérescence maculaire, arthrose, nécrose cardiaque, ulcères diabétiques...). La France dispose d'une dizaine de sociétés impliquées dans la préparation de ces MTI, et quelques essais thérapeutiques encore limités aux phases I et I/II ont été réalisés. Pour faciliter le développement de start-ups, quelques pays ont encouragé des approches partenariales entre les différents acteurs impliqués en montant des plateformes public-privé. La propriété intellectuelle des procédés est assurée par la prise de brevet qui reste impossible pour les cellules mêmes. Les résultats des essais thérapeutiques, même non concluants, devraient être accessibles sur un site ouvert à tous. Les contraintes règlementaires relatives aux MTI et aux MTI préparés ponctuellement relèvent de directives européennes après leur transcription dans la législation Française. La fabrication des MTI obéit aux bonnes pratiques définies par la règlementation. Leur évaluation avant leur mise sur le marché dépend de l'Agence Européenne des médicaments. Les deux Académies recommandent l'assouplissement de la réglementation et l'accélération des procédures afin de faciliter la production de MTI à base de cellules souches ainsi que diverses mesures destinées à aider à la création de start-ups spécialisées, en particulier la mise en place de centres de recherche collaborative pour les accompagner dans les domaines techniques et règlementaires.*

SUMMARY

The production of stem cells for the treatment of human diseases, initiated in research laboratories and in university hospitals, is developing in startups and is being taken over by the pharmaceutical industry with the aim of developing innovative therapeutic medicines (ITMs) that are homogeneous, reproducible, effective, reasonably priced and in sufficient amount to perform therapeutic trials.

Stem cells for therapeutic use

The initial resource of human stem cells is free according to the ethical principle depriving the human body of any financial value. As regards biotechnologies, " bio " remains free, while " technologies " are innovative practices in the industrial and commercial field. Therapeutic use of stem cells started with multipotent stem cells,

mainly human hematopoietic stem cells (HSC) that are found in bone marrow, cord blood and placenta. These stem cells are utilized for allogeneic transplantation in aplasia, leukemia and hematologic genetic diseases. Bone marrow stem cells come from volunteer donors listed in a registry under the control of the French " Agence Française de la Biomédecine " (Biomedicine Agency, BMA). The autologous grafts for the treatment of genetic diseases consist in correcting the mutation in vitro *and then reinjecting the cells to the patient. Mesenchymal stem cells (MSC), also multipotent, are present in very small quantities in the bone marrow and the cord, but also in other tissues, and are used after isolation and culture to multiply them. They are not very immunogenic. Therapeutic successes have been obtained in various cardiac and cutaneous affections through their paracrine secretory properties of growth factors rather than by the colonization of the injured tissues. A big step has been made with the use of embryonic (ESC) or induced pluripotent (iPS) stem cells. The use of the first obtained by culture of cells of embryo blastocysts is governed by the French laws of bioethics and requires the authorization of the BMA. ESCs are differentiated by appropriate medium culture in most mature cell varieties. Not very immunogenic, but potentially carcinogenic, they have been used only in therapeutic trials limited to a small number of patients with myocardial infarction or age-related macular degeneration. ESCs are also, after introduction of mutations, a modeling tool for genetic diseases and thus are used for the* in vitro *screening of drugs. IPS are produced from adult cells after reprogramming into stem cells and then differentiating into mature cells from all tissues. They can be used in an autologous fashion in genetic diseases after correction of the mutation in the donor cells and reinjection. Because of their unlimited production capacity and the absence of ethical questioning, they represent the material of the industrial manufacture of stem cells for therapeutic use despite the " double disadvantage " of being genetically unstable and immunogenic. They are therefore widely used in regenerative therapy trials, particularly in age-related macular degeneration. Their* in vitro *uses are numerous: modeling of human diseases from patients' skin cells and obtaining of control cells by correction of the mutation in order to screen drugs, creation of 3-dimensional organoids as a new route to organ transplantation, generation of red blood cells very useful in alloimmunized patients or carriers of a rare phenotype.*

The transition to industrial production

The work initiated in the hospitals and in the academic research laboratories has developed in startups often created by researchers benefiting from the possibility opened by the French Law N ° 99-587 of July 12, 1999 which allows them the temporary passage to a private activity. Industrial production of the most promising products is the next step. It is restricted to the pharmaceutical industry, the blood transfusion establishments and the hospitals that have created an economic interest group and requires the authorization of the " Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé " (National Agency for the Safety of Medicines, NASM). The conditions to be fulfilled in order to proceed to the industrial stage are numerous:

1. *to have bioreactors ensuring mass production and to master the final techniques of preparation of the product, verifying its homogeneity and the reproducibility of its qualities ;*
2. *to standardize the raw materials used to prepare the culture media ;*

3. *to obtain a patent guaranteeing the precedence of the production processes ;*
4. *to control the cost of manufacturing to keep it within reasonable limits ;*
5. *to develop industrial processes compliant with the European regulation concerning " Advanced therapy medicinal products " and to respect good manufacturing practices applicable to medicinal products for human use by a pharmaceutical establishment.*

Small organizations facing these difficulties may use public or private multi-partnership platforms such as, in France, " Cell for cure " set up by LFB, a state-owned company, and Ypo-Skesi created by I-Stem (AFM-Telethon). These platforms can select patients, reprogram and immortalize iPS, produce isogenic control lines, create differentiated cell banks, all available on catalog, and provide advice on the preparation of regulatory files.

The development of stem cells for therapeutic use in our country is based on one hundred academic teams, a dozen startups, and to a lesser extent on the pharmaceutical industry still at the planning stage. Only the L'Oréal group is actively working in the field of skin stem cells, mainly with the Episkin company that it has created. ITMs obtained in France have been the subject of a limited number of therapeutic trials up to phase II / III, each trial involving about thirty patients. The situation in other countries highlights our backwardness. Ten " stem cell " products are currently on the market, including none in France and around 20 tissue engineering products, two of which are marketed in France but not reimbursed by the Health Insurance. Note that to date are registered in https://clinicaltrials.gov 142 clinical trials using MSC in the United States, 147 in Europe and 230 in China. The market in the world is changing rapidly. Of $ 8.5 billion in 2016, it is expected to reach more than $ 60 billion in 2020.

Stem cell production and research in the field raise ethical issues that the International Society for stem cell research has tried to answer. In addition to the questions posed by the use of ESC submitted in France to the regulation of the latest bioethics law, other directives concern the industrial phase, including the obligation to declare all therapeutic trials, convincing or not, in a register searchable by all and the demand for scientists and the media to present complete reports of trials including failures and complications.

Regulatory constraints on cell therapy drugs in France

Law N ° 2011-302 introduces into the Public Health Code a new type of product, the ITM. In fact, there are four types of usable products, each within a specific regulatory framework:

1. *the usual ITMs covering somatic and genetic cell therapy drugs, those derived from tissue and cell engineering and those associated with a medical device when these products have undergone substantial manipulation (cell culture, differentiation) or are used regardless of their origin (for example, MSC injection into the heart) ;*
2. *therapy medicinal products that are punctually prepared (ITM-PP) and intended for the treatment of one patient in a hospital environment ;*
3. *experimental advanced therapy medicinal products prepared for clinical trials in establishments approved by the NASM ;*

4. *preparations of allogeneic or autologous cells or tissues that have not been manipulated and have a therapeutic purpose.*

The use of these products is subject to a set of European and French regulatory texts. We will only mention the main ones. The European Union has confirmed the drug status with its inherent obligations for ITMs (N° 1394/2007). Directive N° 2004/23 / EC sets quality and safety standards at the different stages of ITM preparation. French law has introduced European directives into national legislation and has supplemented them, often making them even more restrictive. Thus, Law N° 2011-302 introduced the ITM in the Public Health Code (CSP) and decrees N° 2012/136 and 2016/1536 completed the Law. France has enacted the laws of bioethics, of which the last of August 6, 2013 amending the law No. 2011-814 regulates the use of ESC.

The creator of an ITM must, in accordance with this regulation, go through 3 steps to introduce it on the market and obtain its reimbursement. The first is the authorization to launch therapeutic trials that follows a national process. A double authorization is necessary. It is given independently by 2 bodies, the " Comité de protection des personnes " (Committee for the Protection of Persons, CPP) suitable for Biomedical Research and the NASM. The first verifies that all the requirements of the Law on the Protection of these persons, including the informed consent of the subjects, have been respected. The second takes the opinion of the BMA and, in case of genetic manipulation, of the " Haut conseil des biotechnologies " (High Council of Biotechnology). It also uses external experts. The final decision is known after about 6 months. The second stage of marketing authorization depends on the European Medicines Agency, which takes advice from the Committee for Advanced Therapies. With regard to reimbursement, we return to a national process that falls under the " Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé, HAS (Transparency Commission of the High Health Authority). The latter takes the opinion of the " Union nationale des caisses d'assurance maladie "(National Union of Health Insurance Funds) and the " Comité économique des produits de santé " (Economic Committee of Health Products), then decides on the price and the rate of care.

Recommendations

At the end of this report, the two academies formulate a series of recommendations concerning the legislation and the support of startups.

Simplify the legislation with the following aims:

1. *To extend to preclinical and clinical fields of application, studies preliminary to the use of human embryonic cells for the production of ITMs that the French Bioethics Law actually limits to basic research ;*
2. *To allow the French Blood Establishment (" Etablissement français du sang ") and cord blood banks to provide the industrial cells with the necessary cells to manufacture an ITM ;*
3. *To alleviate the regulatory constraints relative to the protection of personal data while preserving the traceability of the cells used ;*
4. *To facilitate the import and export of biological cells and raw materials necessary for the production of ITMs in accordance with the traceability rules ;*

5. *To make it possible for NASM to issue authorization to manufacture pharmaceutical raw materials used in the manufacture of ITMs ;*
6. *To assist authorized institutions to prepare experimental ITM-PPs and ITMs to undertake phase I / II clinical trials in agreement with the pharmaceutical industry that will take over the research ;*
7. *To open to the ITMs the legislation of the temporary authorizations of use, thus allowing the placing on the market of these very innovating products for a limited and controlled period of time as soon as phase III of the clinical trials has been completed ;*
8. *To request HAS to expedite review of files and improve repayment terms for ITMs that have demonstrated effectiveness.*

Support startups with the following aims:

9. *To promote the development of existing platforms and the creation of new platforms to provide the necessary assistance in terms of industrialization of manufacturing processes, preparation of batches meeting the conditions for placing on the market and advice to present files necessary for obtaining them for the small structures of production of stem cells with therapeutic aim ;*
10. *To reinforce the training of the corresponding technologies in the university framework or engineering schools ;*
11. *To ask the industry to launch calls for tenders to academic laboratories targeting the axes of work for which they favor to develop collaborations.*
12. *To create financial conditions in France allowing companies to go to phase III clinical studies to facilitate the emergence of new pharmaceutical groups specialized in this axis of regenerative medicine.*

PRÉAMBULE

La production de cellules souches pour le traitement des maladies humaines, initiée dans les laboratoires de recherche et dans les centres hospitalo-universitaires, se développe en France et à l'étranger, dans des start-ups. Elle est en voie d'être reprise par l'industrie pharmaceutique avec l'objectif de développer des médicaments de thérapie innovante (MTI) dépourvus d'effets néfastes, homogènes, reproductibles, efficaces, en quantité suffisante et de coût raisonnable.

Les Académies ont étudié, au sein d'un groupe de travail commun, les conditions de ce changement de paradigme. Leur analyse, détaillée dans un rapport, fait l'objet de cet avis en direction des acteurs du domaine : pouvoirs publics, agences de l'État chargées de la règlementation, chercheurs et entrepreneurs.

Les cellules souches à usage thérapeutique

Si l'utilisation thérapeutique des cellules souches a débuté avec les cellules souches multipotentes, essentiellement les cellules souches hématopoïétiques

humaines (HSC), médullaires et du sang du cordon, dans le traitement, par greffe allogénique, des aplasies, des leucémies et des maladies génétiques hématologiques, les progrès dans ce domaine ont été considérables dans les dix dernières années. De nouvelles sources de cellules souches comme les cellules souches mésenchymateuses (MSC) et les cellules souches pluripotentes embryonnaires (ESC) ou induites (iPS) ont fait l'objet de nombreux travaux démontrant que leurs propriétés permettent d'envisager leur utilisation thérapeutique. Les iPS sont produites à partir de cellules adultes après reprogrammation en cellules souches, puis différenciation en cellules matures de tous les tissus. Elles sont utilisées à titre autologue chez le donneur dans les maladies génétiques après correction de la mutation, puis réinjection. Du fait de leur capacité de production de masse et de l'absence de questionnement éthique, elles représentent la matière première de la fabrication industrielle de cellules souches à usage thérapeutique malgré le double inconvénient d'être instables génétiquement et immunogènes. Aussi sont-elles largement utilisées dans des essais de thérapie régénératrice, en particulier dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Leurs usages *in vitro* sont nombreux : modélisation de maladies humaines à partir des cellules cutanées des patients et obtention de cellules témoins par correction de la mutation afin de cribler les médicaments, création d'organoïdes à 3 dimensions comme nouvelle voie à la transplantation d'organes, génération d'hématies très utiles chez les malades alloimmunisés ou porteurs de phénotypes rares.

Le passage à la production industrielle

Ces travaux initiés à l'hôpital et dans les laboratoires de recherche académiques se sont développés dans des start-ups souvent créées par des chercheurs. La production industrielle des produits les plus prometteurs constitue l'étape suivante. Elle est réservée à l'industrie pharmaceutique et aux établissements de soins ou de transfusion sanguine ayant créé un groupement d'intérêt économique et nécessite l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM). Les conditions à remplir afin de passer à l'étape industrielle sont nombreuses : 1- disposer de bioréacteurs assurant une production de masse et maîtriser les techniques de préparation du produit assurant son homogénéité et la reproductibilité de ses qualités ; 2- standardiser les matières premières servant à la préparation des milieux de culture ; 3- obtenir un brevet ou la liberté d'exploitation garantissant l'antériorité des procédés de production ou, à défaut, préserver le secret dans les protocoles de fabrication. ; 4- maîtriser le coût de fabrication ; 5- développer des procédés industriels conformes à la règlementation européenne concernant les « Advanced Therapy Medicinal Products » et respecter les bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments à usage humain par un établissement pharmaceutique. Les petites structures se heurtant à ces difficultés peuvent faire appel à des plateformes publiques ou privées de multi-partenariat comme,

en France, « Cell for cure » mis en place par le groupe LFB, entreprise publique, et Ypo-Skesi créé par l'I-Stem (AFM-Téléthon). Ces plateformes peuvent sélectionner les patients, reprogrammer et immortaliser les iPS, produire des lignées témoins isogéniques, créer des banques de cellules différenciées, le tout disponible sur catalogue, et donner des conseils pour la préparation des dossiers règlementaires.

Le développement des cellules souches à usage thérapeutique dans notre pays repose sur une centaine d'équipes académiques, une dizaine de start-ups, et à un moindre degré sur l'industrie pharmaceutique encore au stade des projets. Seul, le groupe l'Oréal travaille activement dans le domaine des cellules souches de la peau, essentiellement avec la société Episkin qu'il a créé. Les MTI obtenus en France ont fait l'objet d'un nombre limité d'essais thérapeutiques allant jusqu'aux phases II/III, chaque essai concernant une trentaine de patients.

La situation dans d'autres pays souligne notre retard. Dix produits « cellules souches » sont aujourd'hui sur le marché dont aucun en France et une vingtaine de produits d'ingénierie tissulaire dont deux commercialisés en France, mais non remboursés par l'Assurance maladie.

La production de cellules souches et les recherches dans le domaine soulèvent des problèmes éthiques auxquels l'« International Society for Stem Cell Research » a tenté de donner des réponses. En plus des questionnements posés par l'utilisation des ESC soumis en France à la règlementation de la dernière loi de bioéthique, d'autres directives concernent la phase industrielle. Y sont spécifiés en particulier l'obligation de déclarer tous les essais thérapeutiques convaincants ou non dans un registre consultable par tous et la demande aux scientifiques et aux médias de présenter des rapports complets des essais incluant échecs et complications.

I. INTRODUCTION

L'étude des cellules souches s'est d'abord limitée à des études académiques effectuées dans des laboratoires de recherche [1]. Les potentialités d'auto-renouvèlement et de différenciation de ces cellules ont suscité un intérêt considérable et fait rapidement envisager des applications thérapeutiques chez l'homme. Jusqu'à récemment, ces applications se sont bornées au traitement des maladies du sang (leucémies, aplasies médullaires) par les greffes de cellules de la moelle osseuse et à celui des brûlures par les greffes de peau. Depuis peu de temps, l'utilisation des cellules souches a pris un nouvel essor avec les progrès de la biologie de la reproduction et la possibilité d'en créer à partir de cellules matures. De nouvelles indications sont apparues, comme les traitements de la dégénérescence maculaire de la rétine et de l'infarctus du myocarde qui ont été essayés chez un nombre limité de malades dans des

hôpitaux publics en association avec les laboratoires préparant les cellules à administrer. En parallèle, les cellules souches ont été utilisées *in vitro*, après différenciation en cellules d'organes variés, pour mieux analyser le métabolisme cellulaire chez les patients atteints de maladies génétiques et cribler des médicaments. Des brevets ont souvent été pris à l'initiative des chercheurs par les administrations responsables des laboratoires de recherche ; mais le passage à l'échelle industrielle, c'est-à-dire la production de médicaments de thérapie innovante (MTI) aux normes pharmaceutiques aboutissant à la mise sur le marché d'un produit sans danger, homogène, efficace et d'un prix raisonnable est encore à ses débuts. Un signe encourageant est la multiplication des jeunes pousses (« start-ups ») que créent, dans ce but, des chercheurs en poste à l'université ou dans les organismes publics de recherche. On doit souligner ici l'ouverture apportée par la loi N° 99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche, dite « Loi Allègre », qui a facilité le passage des chercheurs à une activité privée. L'Académie des technologies et l'Académie nationale de médecine ont jugé opportun d'analyser la situation présente dans notre pays et de formuler des recommandations permettant de l'améliorer. Ce rapport commence par le rappel des travaux académiques effectués qui sont à la base du développement industriel. Le chapitre suivant envisagera la situation présente et les problèmes que pose ce développement. Il sera suivi par l'examen des obstacles rencontrés et de la règlementation en vigueur. Enfin, nous ferons état des recommandations des deux académies.

II. LES TRAVAUX ACADÉMIQUES AYANT ABOUTI À L'UTILISATION DES CELLULES SOUCHES CHEZ L'HOMME À DES FINS THÉRAPEUTIQUES

Ces travaux ont d'abord porté sur les cellules multipotentes, c'est-à-dire capables de se différencier en un nombre limité de types cellulaires donnés, puis sur les cellules pluripotentes embryonnaires et induites capables de se différencier dans tous les types cellulaires de l'organisme humain.

1. Cellules multipotentes de la moelle osseuse et du sang du cordon

Les premières cellules souches utilisées en thérapeutique ont été celles de la moelle osseuse. En 1958, Georges Mathé et son équipe qui travaillaient déjà sur la reconstitution de la moelle osseuse par injection de moelle allogénique chez des souris irradiées appliquèrent cette technique à des physiciens irradiés accidentellement en Yougoslavie [2]. Ce traitement guérit quatre malades sur six, ce qui eut un retentissement mondial et fut le prélude à son application chez les patients leucémiques. Dès 1963 en effet, Georges Mathé et son équipe effectuèrent avec succès une greffe de moelle osseuse chez un patient leucémique préalablement irradié [3]. Ils montrèrent que la disparition des cellules tumorales n'était pas due qu'à l'irradiation, mais aussi à leur destruction

par les cellules T [4] du greffon. Ce dernier effet n'épargne pas les cellules normales de l'organisme receveur et est appelé « réaction du greffon contre l'hôte » ou plus communément GVH (« Graft Versus Host »). De nos jours, l'irradiation est remplacée par la chimiothérapie et la GVH prévenue en utilisant comme donneur un sujet de groupe HLA *(«* Human Leucocyte Antigen ») compatible et en traitant le receveur par des médicaments immunosuppresseurs.

Les cellules souches de la moelle osseuse appartiennent à deux types : 1. les cellules souches hématopoïétiques (« Hematopoietic Stem Cells » ; HSC) qui se différencient en chacune des variétés de cellules sanguines et sont capables de se dupliquer selon deux modes différents, un classique, symétrique (qui génère 2 cellules souches) et un asymétrique, qui génère, d'une part, un progéniteur, cellule plus différenciée à l'origine des érythrocytes, leucocytes et plaquettes, et de l'autre, une cellule souche ; 2. les cellules souches stromales mésenchymateuses (« Mesenchymal Stem Cells » ; MSC) qui sont d'origine mésodermique et peu nombreuses (0,001 à 0,01 % des cellules nucléées), mais douées de potentialités multiples parce que capables de se différencier en d'autres types cellulaires que les cellules du sang. Les cellules de la moelle autrefois prélevées par ponction directement dans la moelle osseuse le sont maintenant à partir de sang dit « mobilisé » obtenu chez le donneur après administration de « Granulocyte Colony-Simulating Factor (GCSF) » qui facilite la sortie de ces cellules des niches, hématopoïétiques et mésenchymateuses, qui les contiennent. La présence d'un marqueur spécifique, l'antigène CD 34, permet de les identifier. À la greffe des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, s'est ajoutée en 1989 la greffe des cellules du sang du cordon et du placenta qu'ont utilisée avec succès Éliane Gluckman et son équipe pour soigner un enfant atteint d'anémie de Fanconi [4]. Depuis, le sang du cordon est collecté à la naissance chez de nombreux enfants. S'il contient un nombre suffisant de cellules souches hématopoïétiques, il est conservé et stocké dans des banques publiques spécialisées et est utilisé uniquement pour des greffes allogéniques de façon anonyme et gratuite. Le sang de cordon a l'avantage d'entraîner moins de réactions du greffon contre l'hôte que les greffons d'origine médullaire, du fait de l'immaturité du système immunitaire à la naissance. Son principal inconvénient est que, pour assurer le succès de la greffe, le greffon doit contenir un nombre suffisant de cellules souches [5], ce qui pose problème pour les receveurs de plus de 50 kg chez lesquels deux échantillons de sang de cordon peuvent être nécessaires. En France, le traitement par les cellules souches hématopoïétiques de la moelle et du sang du cordon relève d'institutions publiques et est placé sous le contrôle de l'Agence de la Biomédecine. Cette agence tient un registre appelé « France Greffe de Moelle » qui recense plus de 200 000 donneurs et, environ, 16 000 unités de sang de cordon dont les caractéristiques détaillées y sont

[4] Cellules T : Lymphocytes provenant du thymus, acteurs de l'immunité cellulaire.

colligées. Le registre est alimenté par un réseau national de centres donneurs, chargés d'inscrire et de gérer les donneurs volontaires, mais aussi de centres receveurs et greffeurs nationaux, responsables de l'inscription des patients. Tous ces centres sont reliés, en temps réel, au Registre national avec lequel ils collaborent au quotidien, pour une optimisation des recherches de donneurs de moelle osseuse et d'unités de sang de cordon. Le Registre national est, par ailleurs, relié à tous les registres internationaux, ce qui lui donne accès à près de 14 millions de donneurs et à 450 000 unités de sang de cordon. Des banques de conservation de sang de cordon créées à des fins de greffe autologue existent à l'étranger, mais sont interdites dans notre pays. La greffe de HSC est aujourd'hui largement utilisée en médecine qu'il s'agisse du traitement de pathologies malignes, mais également de la correction d'un défaut génétique et de l'apport d'une protéine manquante dans le sang ou les tissus, y compris le cerveau. C'est, par exemple, le cas de maladies lysosomales comme la maladie de Gaucher ou peroxysomale comme l'adrénoleucodystrophie. La possibilité récente de modifier génétiquement les HSC de patients en utilisant un vecteur viral dérivé du VIH pour introduire le gène thérapeutique dans les propres HSC des patients et de réaliser une autogreffe de ces cellules corrigées permet de traiter efficacement un nombre croissant de maladies génétiques sévères en évitant les complications graves de la greffe de donneur non compatible [6] Les HSC ont été également utilisées pour la production d'hématies *in vitro* [7]. Comme ces cellules sont spécifiques du donneur, elles ouvrent la voie à une médecine personnalisée permettant de transfuser des patients alloimmunisés ou porteurs de phénotypes rares. D'une manière générale, la production *in vitro* d'hématies pourrait pallier le manque chronique de donneurs de sang. Les hématies proviennent de cellules souches « mobilisées » à partir de la moelle, puis recueillies dans le sang périphérique après avoir été identifiées par l'antigène CD34 et, enfin, cultivées dans des milieux de culture appropriés jusqu'à leur transformation en réticulocytes. Ces réticulocytes, après purification sont transfusés et se transforment rapidement *in vivo* en hématies matures. La qualité des hématies ainsi produites est confirmée par une durée de vie et une capacité de fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine qu'elles contiennent, équivalentes à celles des cellules naturelles.

2. Les cellules souches mésenchymateuses

Ce sont des cellules multipotentes capables de se différencier en une variété de types cellulaires. Parties intégrantes des populations périvasculaires, elles sont présentes dans de très nombreux tissus de l'organisme comme le tissu adipeux, la moelle osseuse, et les tissus néonataux dont le placenta, le cordon ombilical et le sang qu'il contient. Elles sont habituellement prélevées dans le tissu adipeux, la moelle osseuse et le cordon. Elles peuvent être à l'origine, entre autres, de chondrocytes, d'ostéoblastes et d'adipocytes. Elles secrètent,

aussi, localement des facteurs de croissance actifs sur les cellules environnantes et sont peu immunogènes. Il vaut, cependant, mieux vérifier, que le receveur n'est pas porteur d'anticorps contre les antigènes HLA du donneur. De nombreux essais cliniques de thérapie cellulaire utilisant des MSC autologues ou allogéniques sont en cours dans le monde**.** Il s'agit toujours de cellules purifiées et cultivées afin d'accroître leur nombre, très faible dans le prélèvement effectué. Les applications sont variées du fait des capacités de ces cellules à se différencier en plusieurs types cellulaires et à produire des facteurs de croissance. A titre d'exemple, citons l'utilisation des MSC médullaires autologues dans la réparation des tissus lésés, en particulier du myocarde après infarctus et de la peau après brûlure cutanée. Le traitement des infarctus et de l'insuffisance cardiaque a donné des résultats variables d'une étude à l'autre [8]. Des succès ont été obtenus dans le traitement des brûlures cutanées faisant suite à des irradiations. Dans ce cas, les MSC sont appliquées localement en association avec une greffe d'épiderme autologue [9]. Les progrès constatés dans la régénération des myocytes et des kératinocytes ont été attribués à un effet trophique, c'est-à-dire une croissance des cellules résiduelles sous l'effet des sécrétions paracrines des MSC, et non à une colonisation par multiplication des cellules greffées. L'ensemble du cordon, parois comprises (gelée de Wharton), a été également proposé comme source de cellules souches mésenchymateuses qui ont été utilisées dans le traitement de diverses affections dont les ulcères cutanés du diabétique [10].

3. Cellules pluripotentes embryonnaires humaines (« Embryonic Stem Cells » ; ESC).

Une nouvelle étape a été le passage des cellules souches multipotentes de la moelle et du sang du cordon aux cellules souches pluripotentes. Ces cellules possèdent deux propriétés cardinales : elles peuvent s'auto-renouveler indéfiniment et donner naissance à l'ensemble des types cellulaires de l'organisme. La première source de cellules souches pluripotentes humaines est constituée par les ESC. Elles proviennent d'embryons surnuméraires congelés obtenus au cours d'une fécondation in *vitro*. Lorsque ces embryons ne sont plus retenus pour un projet parental, ils peuvent, avec l'autorisation des géniteurs, être utilisés à des fins de recherche. Les ESC sont prélevés au stade de blastocyste, c'est-à-dire 5 à 7 jours après la fécondation. Les ESC dérivent de la masse interne du blastocyste qui compte environ 50 cellules. Selon les conditions de culture, les ESC peuvent donner naissance à la quasi-totalité des cellules de l'organisme humain, tels les neurones et les cellules de la peau. Depuis la loi du 6 août 2013 modifiant la loi N° 2011-814 du 7 juillet 2011, la recherche sur l'embryon et les ESC est passée d'un régime d'interdiction avec dérogations (qui prévalait dans les lois relatives à la bioéthique de 2004 et 2011) à un régime d'autorisation encadrée. Ainsi, aucune recherche sur l'embryon humain ni sur les cellules souches embryonnaires ne peut être

entreprise sans autorisation de l'Agence de la Biomédecine. Celle-ci juge de la pertinence scientifique du projet, de sa finalité médicale, et du fait qu'elle ne peut être menée sans recourir à des embryons ou des cellules souches embryonnaires. Elle s'assure également que le protocole respecte les principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires. La loi interdit la création d'embryons transgéniques ou chimériques de même que la conception *in vitro* d'embryons ou la constitution par clonage d'embryons humains à des fins de recherche. Aussi, les ESC ne sont-elles pas l'objet d'un développement industriel. Elles ont été toutefois utilisées *in vitro* pour la modélisation des maladies humaines, préalable indispensable au criblage de nouveaux médicaments. C'est, en France, la démarche d'I-Stem («Institut des cellules Souches pour le Traitement et l'Étude des Maladies monogéniques »). Un exemple de succès dans ce domaine est celui de la dystrophie myotonique de type 1 ou Maladie de Steinert : l'utilisation de ESC humaines porteuses de la mutation à l'origine de la dérégulation de l'épissage des ARN [5] observée dans cette maladie a montré que la metformine, un médicament utilisé couramment dans le traitement du diabète, corrigeait cette dérégulation. La metformine est efficace aux doses déjà utilisées pour traiter le diabète. L'intérêt supplémentaire de ce médicament est qu'il est actif de façon générale dans la correction des épissages alternatifs, ce qui permet d'espérer une utilisation plus large touchant toutes les maladies relevant de ce phénomène [11]. Il s'agit là d'un bel exemple de repositionnement, c'est-à-dire de la découverte de nouvelles propriétés d'un médicament déjà connu. Ce type de découverte permet de diminuer de façon considérable le coût du développement avant la mise sur le marché pour une nouvelle indication puisque les études de toxicité chez l'animal et l'homme ont déjà été effectuées. En plus de ces études *in vitro*, des cellules différenciées à partir de ESC ont été utilisées dans quelques essais de thérapie régénératrice chez l'homme. Elles possèdent, en effet, dans cette dernière indication, des caractéristiques favorables dont une immunogénicité faible malgré leur nature allogénique, l'inutilité de les reprogrammer avant leur différenciation et le fait qu'elles sont administrées une seule fois au patient (« one shot ») à partir d'une banque de cellules différenciées. L'immunogénicité est variable selon le type de greffe. Les essais visant le cœur incluent souvent une immunosuppression, même si les protocoles sont plus légers que pour les greffes de cellules adultes. Chaque type cellulaire est obtenu grâce à l'apport, dans le milieu de culture, de facteurs de croissance et de différenciation spécifique, dont la recette est souvent difficile à mettre au point. Des risques potentiels de cancérogenèse associés à ces essais thérapeutiques ont été récemment signalés [12]. En seraient parfois responsables des mutations du gène de la protéine P53, inhibitrice du développement tumoral. Ces risques peuvent être diminués par l'élimination des cellules non

[5] Épissage : processus par lequel les ARN transcrits à partir de l'ADN génomique subissent des coupures et ligatures qui conduisent à l'élimination de certaines régions dans l'ARN final.

différenciées de la préparation administrée au patient et, plus précisément, par l'analyse du génome des cellules avant leur utilisation. A titre d'exemple d'essai thérapeutique chez l'homme, on peut citer l'utilisation de progéniteurs des myocytes cardiaques dérivés de ECS incorporées dans un support de fibrine déposé chirurgicalement sur une zone de myocarde infarcie pour soigner des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère [13]. Les ESC ont aussi été différenciées en cellules de la rétine pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge et la maladie de Stargardt [14].

4. Cellules pluripotentes induites (« induced pluripotent stem cells » ; iPS)

Un pas décisif a été accompli en 2006 avec la découverte révolutionnaire par Shinya Yamanaka et son équipe, de l'Université de Kyoto, qu'il était possible de convertir des cellules somatiques adultes de souris en des cellules présentant toutes les caractéristiques des cellules embryonnaires [15]. Les iPS sont obtenues en transférant, dans le génome de cellules adultes, des vecteurs viraux porteurs des séquences génétiques de 4 facteurs bien définis, OCT4, SOX2, KLF4 et MYC. En les cultivant dans un environnement favorable, ces cellules génétiquement modifiées vont devenir des cellules souches pluripotentes. Une année plus tard, ces mêmes chercheurs rapportèrent la génération d'iPS à partir de fibroblastes humains [16]. Depuis cette date, la technologie des iPS a rapidement évolué. Initialement introduits dans le génome par des rétro- ou des lentivirus qui s'y intègrent, les facteurs de reprogrammation sont maintenant transférés par des méthodes évitant une mutagenèse possible par intégration malencontreuse (utilisation d'adénovirus ne s'intégrant pas dans le génome, introduction de protéines recombinantes ou d'ARNm). L'utilisation des iPS est très prometteuse dans 3 domaines, la création de modèles *in vitro* de maladies humaines permettant la découverte de nouveaux médicaments, la fabrication d'organoïdes en 3 dimensions et la thérapie régénératrice. Du fait de leur production illimitée et de l'absence du questionnement éthique que pose l'utilisation des cellules embryonnaires, elles sont pratiquement les seules à pouvoir être utilisées comme matériel de base dans l'industrie. Le problème de l'incompatibilité immunitaire peut être résolu par la sélection des donneurs en choisissant ceux porteurs du ou des 2 à 3 groupes HLA les plus répandus. Reste le risque encore mal évalué d'une instabilité génétique créée par la reprogrammation qui est un processus artificiel. C'est la principale interrogation actuelle de l'utilisation des iPS. Mais, l'avenir peut soulever de nouveaux problèmes éthiques. S'il devient possible à partir d'iPS de recréer un embryon complet, devra-t-on considérer cet embryon artificiel à l'égal d'un embryon humain obtenu par fécondation ? En outre, cet embryon artificiel sera le clone de l'individu dont on aura reprogrammé les cellules, ce que la déclaration des Nations Unies de mars 2005 adoptée par la France interdit formellement.

— La modélisation des maladies humaines et la recherche de nouveaux médicaments

L'identification des mécanismes altérant les voies métaboliques cellulaires à l'origine des maladies humaines est le préalable indispensable à l'introduction de nouvelles thérapeutiques. Toutefois, l'impossibilité d'accéder facilement à de nombreux types cellulaires, tels les neurones cérébraux ou les cellules du myocarde, limite sérieusement cette possibilité. L'utilisation des iPS obtenues à partir de cellules facilement accessibles comme celles de la peau et du sang surmonte cette difficulté en offrant une source de cellules capables à la fois de s'auto-renouveler et de se différencier. Cette utilisation ouvre deux voies nouvelles, la médecine personnalisée puisque les cellules d'un malade donné peuvent être étudiées, et l'obtention de modèles *in vitro* des maladies génétiques. De plus, elle évite la question éthique de l'emploi des ESC puisque les iPS sont douées des mêmes caractéristiques, dont la pluripotence, leur permettant d'être transformées en tous les types cellulaires provenant des 3 feuillets embryonnaires. Même la mémoire épigénétique parait subsister dans les iPS [17], ce qui est un avantage par rapport aux ESC qui évidemment ne la possèdent pas. Reste la question de savoir si la modélisation *in vitro* permet d'obtenir des modifications phénotypiques strictement semblables à celles observées *in vivo* chez le patient. L'étude des maladies génétiques est passée par deux étapes. La comparaison des iPS provenant du malade avec celles provenant d'un sujet sain est souvent remplacée par l'introduction de la mutation dans des cellules provenant d'un sujet indemne afin d'avoir un témoin parfait sans les polymorphismes inévitables observés chez un sujet différent. La création de ces mutations est maintenant facilitée par les nouvelles techniques d'adressage d'endonucléases à des endroits précis du génome comme CRISPR-Cas9 avec, cependant, l'inconvénient de la survenue de modifications non voulues (« off target ») du génome qui sont rares, mais toujours possibles. Les iPS mutées et témoins sont ensuite différenciées par incubation dans des milieux de culture appropriés en cellules spécialisées. Après caractérisation des modifications du phénotype à l'origine de la maladie, les cibles moléculaires de nouveaux traitements peuvent être identifiées. Un exemple est celui de la *progeria* de Hutchinson-Gilford caractérisée par un vieillissement accéléré dû à une mutation du gène de la lamine A à l'origine d'une protéine, la progérine, responsable de la maladie, dont la toxicité dépend d'un processus de farnésylation. Les chercheurs de l'I-Stem ont développé un processus de détection des médicaments inhibant la farnésylation. Pour cela, ils ont utilisé des iPS provenant de malades atteints de *progeria* et testé plus de 20 000 molécules. Ils ont pu ainsi identifier des composés de la famille des monoaminopyridines, dont certaines déjà utilisées en thérapeutique, qui ciblent des enzymes clés de la farnésylation et, en les inhibant, restaurer un phénotype normal, ce qui ouvre la voie à de nouveaux traitements d'une maladie handicapante conduisant à un décès précoce, avec des médicaments « repo-

sitionnés », donc moins coûteux à développer [18]. Les iPS ont été également utilisées pour l'étude des maladies sporadiques, c'est-à-dire sans origine génétique identifiée. En fait, ce type d'étude est difficile parce que ces maladies sont favorisées par de multiples variants génétiques agissant en combinaison avec des facteurs environnementaux. De plus, un problème non résolu est de générer des lignées de cellules témoins ne différant de celles étudiées que par l'absence du variant porteur du risque. L'étude *in vitro* des iPS différenciées à partir de cellules de sujets sains constituent aussi un moyen moins coûteux que celle *in vivo* d'étude de la toxicité d'un médicament. Par exemple, des iPS reprogrammées en myocytes cardiaques ont été utilisées pour évaluer le risque d'arythmie induit par une nouvelle molécule. Il est en effet possible d'étudier *in vitro* les effets de cette molécule sur les canaux ioniques et d'enregistrer les potentiels [19]. Les iPS reprogrammées constituent pour l'industrie une source inépuisable pour ce type d'étude.

— Les organoïdes à 3 dimensions.

Les interactions entre différents types cellulaires sont mieux modélisées en fabriquant des organoïdes à 3 dimensions [20]. Cela a été fait pour la plupart des organes en utilisant des ESC ou des iPS humaines différenciées dans les différents types cellulaires d'un organe donné. En effet, l'organisation spatiale dans ces mini-organes témoigne d'une propriété intrinsèque importante des cellules pluripotentes, qui est cette propriété d'organogenèse, c'est-à-dire d'établir une organisation spatiale ordonnée, qui rappelle le développement embryonnaire. Cela a été réalisé pour la rétine avec les ESC [21] et pour le rein avec des iPS [22]. Ce dernier travail est exemplaire puisque ses auteurs ont reconstitué des néphrons quasi-complets incluant le glomérule, les tubes proximal et distal, et une ébauche d'anse de Henle. Les profils transcriptionnels sont comparables à ceux obtenus à partir de rein d'embryon au premier trimestre de la gestation. Il est cependant difficile de réaliser une copie parfaite de l'organe d'intérêt, ne serait-ce que par l'absence des cellules inflammatoires et des cellules des vaisseaux. Des organoïdes autologues peuvent être réalisés à partir de tissu recueilli par biopsie. Construire des organoïdes est une approche fascinante de modélisation *in vitro* pour comprendre les interactions cellulaires, les dysfonctionnements pathologiques, et tester de nouvelles approches thérapeutiques. Une utilisation en vue de greffe semble beaucoup plus éloignée du fait de l'absence de vascularisation de ces organoïdes *in vivo*.

— Les applications cliniques des iPS en médecine régénératrice

Les iPS peuvent être utilisées à titre autologue ou allogénique. Dans le premier cas, on évite toute immunoréaction, ce qui rend inutile le traitement par les immunosuppresseurs. Les inconvénients potentiels sont d'une part la possibilité d'altérations génétiques en rapport avec l'étape de reprogrammation et une longue période de culture incluant un risque de mutations générant des

tumeurs. De plus, la technique est coûteuse puisque les cellules sont produites pour un seul patient. L'indication principale reste les maladies génétiques pour lesquelles elles représentent une alternative à la thérapie génique. La méthode générale d'utilisation dans ce cas suit plusieurs étapes : des cellules somatiques sont reprogrammées en iPS ; leur génome est ensuite modifié par correction des mutations facilitée par les nouvelles méthodes d'édition du génome ; les cellules génétiquement corrigées sont différenciées en cellules du tissu à régénérer ; après contrôle de qualité, les cellules sont administrées au patient. Des maladies chroniques non génétiques sont également visées pour lesquelles des cellules différenciées en cellules normales remplacent les cellules lésées. C'est le cas de la dégénérescence maculaire du sujet âgé récemment traitée par des iPS provenant de fibroblastes cutanés des patients différenciés en cellules épithéliales de la rétine [23].

L'utilisation des iPS en médecine régénératrice à titre allogénique présente des avantages et des risques potentiels, certains communs à leur utilisation à titre autologue. Le principal avantage est de disposer d'une source illimitée de cellules productrices, donc d'être à la base d'une production industrielle possible. En outre, leur utilisation potentielle chez de nombreux malades pour des administrations prévues comme uniques doit diminuer considérablement le coût du traitement. La possibilité d'altérations génétiques et le risque de mutations générant des tumeurs liées à la longue période de culture sont les mêmes que dans les traitements utilisant des iPS autologues. En revanche, le caractère allogène entraîne une réponse immunitaire. Pour pallier ces inconvénients, un contrôle de qualité des cellules est indispensable avant leur administration et les sujets dont les cellules, le plus souvent des fibroblastes cutanés, sont à l'origine de la banque doivent être choisis parmi les porteurs des antigènes HLA les plus répandus dans la population. Les essais d'industrialisation de la méthode sont encore rares. Un bon exemple est la fabrication d'hématies, déjà discutée lorsqu'elle se fait à partir de cellules souches hématopoïétiques, mais également possible à partir d'iPS. Cette technique a l'avantage d'être adaptée à une production industrielle continue et de permettre le choix du phénotype, mais l'inconvénient de souffrir d'une faible prolifération des cellules en culture et d'un taux bas d'énucléation des réticulocytes [24]. Un essai de production industrielle est en cours pour les plaquettes [25]. Dans les deux cas, hématies et plaquettes, bien que dépourvues de noyaux, restent des cellules complexes à produire en raison de leurs nombreuses fonctions qui doivent être précisément régulées.

Tout récemment, des progrès importants ont été réalisés dans la différentiation des iPS humaines avec l'utilisation d'un réseau synthétique de contrôle de lignées (« synthetic lineage-control network ») qui programme les facteurs de transcription clés permettant d'orienter la différentiation de ces iPS vers un type somatique donné [26].

III. COMMENT PASSER DES ÉTUDES ACADÉMIQUES À LA PRODUCTION INDUSTRIELLE DE CELLULES SOUCHES

L'augmentation spectaculaire des résultats obtenus dans l'utilisation des cellules souches en thérapie humaine telle que nous venons de la décrire permet de penser que la preuve de concept est désormais acquise et qu'il est dès maintenant raisonnablement possible d'utiliser ces cellules, après purification et culture, pour traiter en nombre des patients atteints de maladies non ou imparfaitement curables à ce jour de façon à obtenir des résultats statistiquement exploitables [27].

Ce changement de paradigme implique toutefois un changement d'échelle considérable des procédés de production des cellules et de leur préparation afin de les rendre identiques à ceux utilisés pour les médicaments disponibles sur le marché. Cela implique en conséquence d'examiner si le cadre réglementaire existant est adapté à ces nouvelles approches. Il convient également de vérifier si les droits de propriété intellectuelle acquis sont suffisants pour justifier les investissements financiers importants qu'un développement de moyen à long terme de ces procédés rend indispensables.

On assiste actuellement au développement de technologies en rupture qui ouvrent des possibilités de traitement entièrement nouvelles. Au cours des quinze dernières années les équipes de biologistes français ont beaucoup travaillé dans ce domaine de recherche mais paraissent avoir quelques difficultés à passer de ce stade à celui des applications et de la mise au point de procédés utilisables au plan médical.

1. Le marché, actuel et potentiel

Ces thérapies nouvelles sont classées en Europe sous la désignation « Médicament de Thérapie Innovante » ou MTI dont le suivi des demandes réglementaires est assuré par l'Agence Européenne du Médicament et les agences nationales des états membres.

Au cours des dernières années l'efficacité des cellules souches a été testée pour un grand nombre de maladies à l'étape de la phase I des tests cliniques d'évaluation thérapeutique, qui est celle d'appréciation de la toxicité du protocole, habituellement sur une dizaine de patients. Les phases II et III, portant sur les tests d'efficacité et de tolérance étant plus complexes, le nombre de programmes en cours reste limité (environ 2 ou 3 pour chacun d'entre eux avec une trentaine de patients). Pour chacune des applications retenues il est obligatoire de procéder aux tests précliniques réglementaires portant sur la qualité des cellules à utiliser (homogénéité, stérilité, recherche de mutations, critères de différenciation...). La préparation des cellules est donc essentielle : une fois décrites et approuvées par les autorités réglementaires, les méthodes de fabrication ne doivent faire l'objet d'aucune modification ultérieure.

Les applications du traitement par les cellules souches visent principalement le cancer (leucémies, mélanome...), la régénération tissulaire (infarctus du myocarde, cartilage, peau, système nerveux...) et l'ingénierie d'organe. Actuellement, de nombreux travaux portant sur la « décellularisation » (obtention d'un support de matrice extracellulaire isolée après lyse et évacuation des débris cellulaires) et la « recellularisation » (ensemencement de ces supports par de nouvelles cellules) sont engagés à cet effet. Ces projets d'ingénierie tissulaire concernent le cœur, le rein, le foie et d'autres organes.

— ***Le marché dans le monde*** *[28-29]*

Une étude récente évalue le marché en 2014 à 4,5 milliards de $ dans le monde, incluant la thérapie cellulaire proprement dite, la recherche et les services associés ainsi que les banques de sang placentaire. La valeur du marché en 2020 devrait atteindre 12 milliards de dollars et 31 en 2026. La croissance de ce marché aurait été de 11 % au cours des cinq dernières années. Bien que ne représentant actuellement que moins de 1 % du marché des médicaments, son potentiel est considérable : l'ingénierie cellulaire des reins qui vise à remplacer la dialyse, l'utilisation des cellules souches pour la régénération des os dentaires ou le traitement de l'ischémie des membres inférieurs, complication fréquente du diabète aujourd'hui sans solution, permettraient par exemple, en cas de validation des études cliniques en cours, de déplacer de nouveaux segments de marché très importants.

Le marché est porté essentiellement par les États-Unis, avec une valeur de 2,3 milliards de $ en 2016, face à l'Europe avec 1,5 milliards, où l'Allemagne domine devant ses voisins ayant un niveau de développement à peu près similaire : le Royaume-Unis, la France en 3e place, l'Italie et l'Espagne où il progresse rapidement. L'Asie représenterait 1,5 milliards et des développements considérables ont lieu, actuellement, en Corée et au Japon, pays où les contraintes réglementaires sont en cours d'assouplissement. La Chine qui a commencé très tôt à s'intéresser à ces applications thérapeutiques a mis en place une réglementation très contraignante qui rend difficile l'homologation de nouveaux produits dans ce domaine. Toutefois très récemment de nouveaux essais sur le traitement de la maladie de Parkinson y ont été lancés [30].

Dix produits ‘‘ cellules souches ’’ sont aujourd'hui sur le marché dont aucun français et une vingtaine de produits d'ingénierie tissulaire (dont 2 commercialisés en France mais non remboursés par la Sécurité sociale). Au plan mondial plus de 100 études cliniques seraient en cours et 36 produits en voie de développement, la majorité en phases II/III et III [31]**.** À noter qu'à ce jour, sur 744 essais cliniques utilisant les MSC recensés dans https://clinicaltrials.gov, 142 ont été réalisés aux États-Unis, 147 en Europe et 230 en Chine.

Deux produits sont en cours d'enregistrement européen :

HSV-TK : Lymphocytes T de donneurs génétiquement modifiés, traitement dans le cadre de la transplantation des cellules souches hématopoïétiques ; Société MOLMED (Italie) en cours d'enregistrement depuis 2014 ;

Cx-601 : MSC dérivées de tissu adipeux dans le traitement de la fistule anale de Crohn par la Société Tigenix (Belgique).

— ***La situation en France***

La France dispose de plus de 90 équipes académiques provenant essentiellement de 14 CHU et d'autres institutions publiques : Inserm, CEA, CNRS, Institut Pasteur, Etablissement Français du Sang. Une dizaine d'entreprises, essentiellement des *start-ups*, travaillent au développement de nouveaux produits.

Cependant, aucune des grandes entreprises pharmaceutiques nationales ne s'est encore investie directement sur ce créneau. Sanofi, qui avait trouvé en rachetant la firme américaine Genzyme un ensemble de projets dans ce domaine les a revendus depuis. Le Groupe a passé un contrat de recherche commun avec EVOTEC dans le domaine du diabète [32]. Le Groupe Servier a mis en place une veille scientifique active et passé un contrat de recherche avec CELLECTIS sur un sujet proche mais différent.

Seul le Groupe l'Oréal, présent dans le domaine des soins de la peau, travaille activement dans le domaine des cellules souche dermiques et épidermiques. Impliqués dans ce programme de recherche scientifique depuis une trentaine d'années, ses chercheurs ont développé des applications « Cellules souches » à des fins d'évaluation et de mise au point de techniques : les cellules souches ainsi cultivées permettent de tester l'efficacité et la sécurité des nouveaux produits à effet dermatologique du groupe, en culture de cellules plutôt qu*'in vivo* sur les animaux. Fort de ce savoir-faire unique, l'Oréal a créé la société EPISKIN, basée à Lyon. EPISKIN est un leader mondial pour la mise à disposition des industries cosmétiques, pharmaceutiques et chimiques, de quantités importantes de modèles de tissus humains produits *in vitro* dans des conditions industrielles. EPISKIN produit ainsi chaque semaine des milliers d'échantillons d'épiderme avec ou sans mélanocytes, de derme, d'épithélium de cornée ou de muqueuse reconstitués. Plus récemment, l'Oréal s'est intéressé aussi aux développements de la régénération cutanée à partir de cellules souches pour rajeunir ou réparer la peau, domaine où les *start-ups* coréennes et japonaises sont très actives.

2. Les équipements nécessaires

La production industrielle s'adresse uniquement aux cellules souches allogéniques, MSC ou iPS. Elle nécessite un matériel adapté qui comprend essen-

tiellement les bioréacteurs, les microsupports, l'équipement de séparation et de cryopréservation des cellules [28].

Les bioréacteurs suppléent à la plupart des inconvénients de la culture classique en boîtes en 2 D. Ce sont des systèmes dynamiques où les fluides circulent, à l'opposé des cultures en 2 D. De nombreux types de bioréacteurs sont disponibles allant de 250 à 2 000 L et plus. Ils peuvent être utilisés pour cultiver des cellules en suspension, des agrégats de cellules et des cellules adhérant à des micro-supports. L'avantage majeur des bioréacteurs est leur efficacité en terme du nombre de cellules obtenues à partir d'un volume initial, jusqu'à 80 fois plus petit qu'avec la culture en 2 D. Les avantages supplémentaires par rapport aux enceintes habituelles sont un espace réduit, un processus fermé à l'abri des contaminations, un système automatisé de changement du milieu et un contrôle plus précis de l'environnement (température, pH, composition de l'atmosphère). En outre, les bioréacteurs peuvent avoir des usages multiples tels que la production de protéines, de biosimilaires et de virus. Leurs inconvénients sont leur prix, la nécessité d'un personnel qualifié pour leur mise en place et le suivi, et l'éventuel effet des forces de cisaillement (« shear stress ») produit sur les cellules par la circulation du milieu de culture. La culture en 2 D reste nécessaire aux étapes préliminaires comme la purification des cellules et l'ensemencement. Du fait des différences environnementales pour les cultures en boîtes et en bioréacteurs, les caractéristiques biologiques des cellules obtenues peuvent être différentes. C'est le cas des MSC dont l'activité est basée sur leurs produits de sécrétion. Il convient donc d'évaluer avec soin les propriétés des cellules obtenues en bioréacteur.

Les microsupports sont statiques ou mobiles, poreux ou non poreux revêtus d'un support favorisant l'adhérence des cellules.

Les processus finaux de préparation des cellules incluent le recueil des cellules, le lavage, la concentration, la vérification de l'absence de contaminants, la mise en place des cellules dans un excipient approprié et la cryopréservation finale à −196° C dans l'azote liquide. Tous ces processus doivent se dérouler en un temps limité, les qualités des cellules pouvant être affectées par un maintien prolongé dans un environnement suboptimal.

3. Les problèmes à surmonter pour passer des études en laboratoire à la production industrielle [33-36]

Les thérapies basées sur l'utilisation de cellules, en particulier celles utilisant les cellules souches à des fins de médecine régénératrice, peuvent apporter un bénéfice économique en santé publique. Cependant, pour y arriver, elles nécessitent de maitriser de façon reproductible la production en grand volume de cellules de bonne qualité, à des coûts compatibles avec les besoins du marché. De plus, pour accéder au « médicament » il est impératif de mener ces

études dans le cadre des « Bonnes pratiques de fabrication », contrôlées par les autorités de santé.

Si les équipes de recherche française sont de bon niveau par rapport à la compétition internationale, on constate cependant en aval des lacunes pour passer de la phase « recherche » au « développement industriel » : On peut citer :

(i) Une absence d'expertise pharmaceutique dans les équipes de recherche permettant dès les phases cliniques en amont, de développer des procédés industriels respectant le nouveau cadre réglementaire européen Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) ;

(ii) Des capacités de production obéissant aux règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) insuffisantes pour obtenir des lots utilisables dans les essais cliniques, notamment en phase III ;

(iii) Un/manque d'opérateurs pharmaceutiques pouvant assurer la commercialisation et la distribution.

Pour arriver à produire ces cellules à l'échelle industrielle, il est nécessaire d'investir dans des technologies et des techniques qui permettront (i) d'augmenter de façon sensible la production, (ii) d'améliorer sa reproductibilité en maintenant la qualité des cellules mesurée par leur efficacité biologique, (iii) de réduire les coûts de production industrielle et le coût des produits commerciaux. Enfin, l'efficacité des traitements et leur innocuité pour le patient doivent être absolument garanties.

La thérapie cellulaire est basée sur l'utilisation de cellules vivantes, isolées soit d'un donneur (allogéniques), soit du patient à traiter (autologues), à des fins thérapeutiques. Différents types de cellules et modes d'action sont utilisés en thérapie cellulaire, depuis les MSC allogéniques qui sont injectées par voie intraveineuse ou intramusculaire pour traiter l'infarctus ou les artérites, jusqu'aux cellules immunitaires autologues modifiées génétiquement injectées par voie intraveineuse pour éliminer le cancer par immunothérapie, en passant par les iPS d'origine autologue qui sont différenciées en cellules capables de produire de l'insuline, encapsulées et injectées sous la peau pour traiter le diabète.

Bien que l'ensemble de ces technologies ouvre de grands espoirs en thérapie cellulaire et en ingénierie tissulaire, la préparation de ces cellules à l'échelle industrielle pose des problèmes considérables. Le Groupe de travail a auditionné plusieurs acteurs du domaine sur ce thème et a recensé de nombreuses publications sur le sujet [37-39]. Il lui semble que ces contraintes technologiques peuvent se résumer à trois types de problématiques :

(i) Quels milieux faut-il adopter ?

(ii) Quel processus global depuis l'ensemencement jusqu'à la récupération des cellules ?

(iii) Combien de cellules faut-il produire ? selon les traitements à mettre en œuvre de 10^6 à 10^{15}.

Ces nouveaux produits thérapeutiques ne sont pas seulement complexes à fabriquer, mais les préparations cellulaires qui en sont la base sont souvent sensibles à des modifications ou des variations mineures des procédés de culture, pouvant résulter en une inefficacité du traitement. S'il est indispensable de comprendre les mécanismes de biologie cellulaire impliqués, la maitrise du mode d'action clinique, du procédé et des conditions de fabrication sont, chacune, indispensables au succès de l'ensemble. Cela implique une quantité considérable de R&D de ces procédés après la mise en évidence au laboratoire de la preuve de concept.

Ces difficultés, au-delà du traitement réglementaire des différentes étapes sur lequel nous revenons plus loin, sont à considérer avec beaucoup d'attention. En effet la pratique et le savoir-faire du laboratoire de biologie cellulaire classique se révèleront rapidement insuffisants pour la production à moyenne puis grande échelle des cellules « médicaments ». Au-delà des procédés proprement dits, le cadre réglementaire des bonnes pratiques de fabrication implique (i) de standardiser les matières premières utilisées qui doivent, elles aussi, être de qualité reproductible sur la durée et avalisées par les autorités sanitaires, (ii) de permettre la production de lots suffisamment importants pour respecter l'ensemble des caractéristiques cliniques exigées par le régulateur. Quelques laboratoires français ont anticipé ce problème en investissant dans des outils de production de taille plus importante (CELL for CURE, filiale du LFB ; Percy, Hôpital et Centre de recherche militaire) et/ou en développant des systèmes automatisés (I-stem, Evry) permettant de produire dans des conditions standardisées les cellules dans leur meilleur état d'activité, au moins en quantités suffisantes pour effectuer les tests de phase 1 du développement du médicament. Chaque système cellulaire étant spécifique, il convient par conséquent de mettre au point, pour chaque application les éléments de procédés adéquats et ce, qui plus est dans un cadre réglementaire nécessairement très contraignant.

4. Un progrès en cours : les plateformes

Ce type de développement est courant en biotechnologie « blanche » pour la culture en grand volume des microorganismes, ou en biotechnologie « rouge » pour la culture de cellules somatiques comme les hybridomes, dans les meilleures conditions de rendement par rapport aux matières premières mises en jeu et de productivité. Il nécessite toutefois une approche d'ingénierie spécifique et la présence sur le terrain d'ingénieurs formés à ce type de technologies. Cette formation n'est pas, à notre connaissance, dispensée en France, ni dans les Universités, ni dans les Écoles d'ingénieurs (À l'exception

du Laboratoire des réactions et génie des procédés de l'Université de Lorraine à Nancy).

Confrontés à ce type de problèmes, certains pays ont développé des approches partenariales entre les différents acteurs impliqués en montant des plateformes public-privé.

1 — *Royal Free London National Health Service Foundation Institute* au Royaume-Uni est une plateforme technologique donnant accès à la réalisation de tous les services liés aux thérapies géniques et cellulaires. Montée dans un cadre public-privé en partenariat avec des grandes sociétés pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologies, elle a consenti des investissements importants pour être autosuffisante pour la production des cellules et réaliser les essais cliniques. La plateforme prend en charge la production des cellules pour des thérapies de routine et des phases de tests précliniques, en apportant des financements aux projets de recherche via des sources publiques et privées. Les contrats de prestations de services assurés par la plateforme vont jusqu'à proposer de prendre en charge la négociation sur les droits de propriété intellectuelle. Les projets, une fois réalisés et validés réglementairement sont transférés à l'industrie pharmaceutique sous forme de licence pour la commercialisation des MTI.

2 — Le projet Vectura mis en place en Suède est un autre modèle. Il s'agit d'une structure publique qui finance les activités de recherche clinique et qui vend les résultats des phases I et II aux industriels. Vectura regroupe une structure de financement des programmes académiques de recherche et de développement préclinique des acteurs amont de la recherche et une plateforme centrale fonctionnant comme un Centre de mise en œuvre (CMO) qui fournit des contrats de prestations de service pour les phases I et II gérés par une unité hospitalière pour l'ensemble des services hospitaliers. Cette structure transfère ensuite les projets aux industries pharmaceutiques pour la phase III des tests cliniques et la commercialisation des MTI.

3 — La France via le LFB, société d'Etat, a mis en place une structure du même ordre, CELL for CURE en 2010. CELL for CURE bénéficie du statut d'établissement pharmaceutique indispensable dans le cadre de la réglementation française et se positionne elle aussi comme un CMO capable de produire les cellules selon les conditions réglementaires GMP (*Good Manufacturing Practices*). La société propose aussi un ensemble de services allant de la paillasse au patient et au marché, incluant l'optimisation et l'industrialisation des procédés, la préparation de lots cliniques ou commerciaux de cellules, les services associés aux dossiers cliniques réglementaires et, éventuellement, la distribution des médicaments produits.

4. — Enfin, en novembre 2016, l'AFM-Téléthon, association caritative, a créé en partenariat avec la Banque Publique d'Investissement (BPI) sa filiale YpoSkesi, plateforme de production de cellules pour la thérapie cellulaire et la thérapie génique. Cette plateforme sera également accessible aux laboratoires de recherche et aux *start-ups* pour développer dans les conditions optimales leurs procédés.

On peut donc considérer que les moyens sont actuellement disponibles ou le seront rapidement pour répondre aux exigences réglementaires envisagées plus loin.

5. Propriété intellectuelle [40]

Les questions liées à la propriété intellectuelle sont essentielles dans le développement industriel des technologies. La possession d'un brevet, d'abord de portée nationale et ensuite étendu aux régions du monde qui travaillent dans le domaine sont des étapes indispensables pour assurer au propriétaire des résultats une antériorité qui puisse être défendue devant les tribunaux en cas de contrefaçon. Cette propriété intellectuelle est de fait exigée par les investisseurs avant qu'ils acceptent d'apporter leurs contributions financières à un projet technologique. À cet égard la nature même des cellules souches et des conditions de leur utilisation pose des questions particulières. En effet, en tant que matériel humain biologique, ces cellules ne sont pas brevetables comme telles, pas plus que les procédés thérapeutiques mis en œuvre. Seules les techniques qui permettent de les produire à grande échelle le sont, ainsi que les systèmes et appareils d'usages médicaux qui permettent de les manipuler en conditions stériles [41]. Les protocoles qui permettent leur culture et, éventuellement, leur différenciation *in vitro* sont a priori également brevetables mais, en pratique, doivent préférablement être considérées comme un savoir-faire secret. En effet, il est très difficile de connaitre la composition des milieux utilisés par un concurrent éventuel et, par conséquent, d'apporter la preuve qu'il a indûment copié une recette brevetée. Ces questions se retrouvent évidemment dans les sujets de discussion avec les organismes réglementaires et les conditions d'un compromis entre les deux parties doivent être trouvées très tôt dans la démarche.

6. Les questions éthiques

Le règlement sur les MTI observe les principes inscrits dans la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne. La réglementation des MTI au niveau communautaire ne porte pas atteinte aux décisions prises par les États-Membres concernant l'opportunité d'autoriser l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines (par exemple les cellules souches embryonnaires, ou les

cellules animales). Ainsi, un MTI bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) centralisée qui s'impose à tous les États-Membres) pourrait, sur des critères éthiques nationaux, être interdit de commercialisation ou se voir appliquer des conditions spécifiques vis-à-vis de sa distribution ou de son utilisation. Il est, de ce fait, recommandé en France, de prendre en considération l'ensemble des éléments inclus dans les lois de bioéthique de 2011 et 2013.

En mai 2016, l'« International Society for Stem Cell Research (ISSCR*)* », organisation groupant de nombreux experts de tous les pays dans le domaine des cellules souches, a actualisé son guide définissant les règles devant régir les recherches dans les essais thérapeutiques utilisant les cellules souches [42]. Plusieurs de ces directives portent sur le passage à l'étape industrielle : 1. – renforcer les études précliniques afin de vérifier la reproductibilité des résultats et afin de pouvoir définir des normes strictes devant guider l'essai thérapeutique ; 2. – choisir des preuves indiscutables d'efficacité de l'essai thérapeutique et s'assurer de l'innocuité du traitement ; 3. – souligner la responsabilité des scientifiques, des cliniciens et des media dans la présentation de rapports précis et équilibrés des progrès obtenus incluant les échecs et les complications observées ; 4. – exiger la déclaration de tous les essais thérapeutique réussis ou non dans des registres nationaux consultables par tous, ce qui est déjà le cas aux États-Unis avec le « Clinical trials government registry » (*www.clinicaltrials.gov*.).

IV. LES CONTRAINTES RÉGLEMENTAIRES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE CELLULAIRE EN FRANCE

Les essais cités plus haut étaient menés dans les hôpitaux universitaires en coopération avec des laboratoires de recherche académiques. Cela n'est plus possible et, seuls, les établissements pharmaceutiques privés ou publics/associatifs autorisés par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) sont autorisés à fabriquer et délivrer des MTI et des MTI-PP (MTI fabriqués de façon ponctuelle pour un malade donné) en application des articles L.5124-1 et L.5124-9-1 du Code de Santé Publique. Ces sociétés devront se plier avant juin 2018 à de nouvelles normes identiques à celles observées par l'industrie pharmaceutique pour la préparation des médicaments.

1. Les différents types de produit

Avec l'entrée en vigueur du règlement européen, trois grands types de produits existent aujourd'hui, chacun relevant d'un cadre réglementaire spécifique :

- **Les médicaments de thérapie innovante**. dont la définition couvre les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire

somatique, les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire, et les médicaments combinés de thérapie innovante (associant MTI à un dispositif médical). Ce statut regroupe les produits ayant subi une manipulation substantielle (par exemple, une culture cellulaire, une étape d'activation ou de différenciation cellulaire) ou correspondant à un usage des cellules indépendant de leur origine (par exemple, injection de cellules souches médullaires dans le cœur). Le développement de ces produits suit le règlement européen n° 1394/2007 [43]. L'autorisation des essais cliniques dépend des instances administratives nationales alors que l'autorisation de mise sur le marché et l'ensemble des procédures de suivi post-autorisation dépendent des instances européennes.

- **Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP)** qui sont des MTI fabriqués et utilisés au sein d'un unique état membre. Ces MTI-PP suivent le régime des MTI du règlement européen mais sont cependant exemptés de la clause de l'AMM centralisée. Ils doivent obéir à la règlementation nationale en matière de qualité et de sécurité qui est identique à celle de l'Union européenne [44]. Ce nouveau type de produits, créé par le règlement européen, a été introduit dans le Code de la Santé Publique français par la loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 [45]. Cette catégorie de médicament est définie dans le règlement n° 1394/2007 par la terminologie « exemption hospitalière » [43].
- **Les médicaments de thérapie innovante expérimentaux** qui sont des MTI préparés en vue d'essais cliniques dans des établissements possédant une banque de cellules et tissus par autorisation de l'ANSM [42].
- **Les préparations** qui sont des produits cellulaires ou tissulaires (allogéniques ou autologues) à finalité thérapeutique. Ces produits de santé relèvent de la compétence de l'ANSM et sont réglementés au plan national sur la base de la directive 2004/23/CE [46].

2. Les principaux textes règlementaires

• Les règlements européens

Les directives n° 2001/83 /CE et 2004/23/CE fixent les normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains [46-47]. Le règlement européen n° 1394/2007/CE ne déroge pas aux principes fondamentaux énoncés dans ces directives. Il confirme le statut de médicament (spécialité pharmaceutique) des MTI et introduit des exigences nouvelles [42]. Entré en vigueur le 30 décembre 2008, avec une période transitoire pour les produits déjà sur le marché, ce règlement sur les MTI a considérablement modifié les règlements applicables aux traitements incluant dans leurs mécanismes d'action des gènes, tissus ou cellules. En confirmant le statut de médicament,

des produits de thérapie génique, cellulaire et d'ingénierie tissulaire ainsi que des médicaments combinés de thérapie innovante, il introduit des dispositions spécifiques qui complètent les dispositions générales, énoncées dans la directive 2001/83/CE [47] instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Avant l'entrée en vigueur de ce règlement, l'absence d'un cadre réglementaire commun aux états membres de l'Union européenne pouvait limiter le développement de ces produits, faute de perspective de marché claire et harmonisée et, au final, limiter l'accès des patients à de nouvelles approches prometteuses pour des maladies graves actuellement sans solution thérapeutique.

L'objectif du règlement n° 1394/2007 est donc, pour l'essentiel, l'harmonisation des procédures d'accès au marché dans l'ensemble des États-Membres de l'Union européenne via la centralisation de l''autorisation préalable. Pour cela, il établit un référentiel adapté applicable dans l'ensemble de l'Union et introduit des obligations de suivi de la sécurité et de l'efficacité, une fois le produit mis sur le marché. Il met également en place un Comité des thérapies innovantes, le « Committee for Advanced Therapies (CAT) » dépendant de l'Agence Européenne du Médicament (« European Medicines Agency ; EMA).

- **La loi Française**

Les changements réglementaires d'origine européenne ont ajouté à la complexité de la législation nationale. L'homologation de bonnes pratiques pour l'utilisation des cellules souches en décembre 1998 par les autorités françaises avait ouvert la voie à des développements importants à condition que l'ensemble des travaux soient réalisés au sein des hôpitaux, seuls à même de disposer des banques de sang indispensables à la purification et à la culture des cellules souches. Une dizaine d'établissements s'étaient ainsi équipés pour fournir aux praticiens hospitaliers les cellules cultivées à petite échelle nécessaires aux expériences de preuve de concept. Des restrictions supplémentaires (décrets 2012/136 et 2016/1536) ont été imposées au secteur hospitalier français dans la mise en conformité aux normes du règlement européen n° 1394/2007 en freinant davantage le développement des activités de production dans les hôpitaux français, contrairement à ce qui s'est passé en Allemagne ou en Grande Bretagne [48-49]. La loi n° 2011-302 introduit dans le Code de santé publique ce nouveau type de produit, le MTI. Le décret du 15 novembre 2016 [49] concerne tous les établissements dévolus à la préparation de médicaments de thérapie innovante (industries du secteur pharmaceutique, établissements de santé ou établissements de transfusion sanguine). Il porte sur la procédure et les conditions d'autorisation des établissements préparant des MTI. Il achève l'adaptation en droit français du règlement européen de 2007 [43]. Il donne la possibilité d'importer et d'exporter des MTI-PP dans le cadre des recherches biomédicales et autorise les établissements de santé à conduire des études portant sur les MTI relevant du règlement européen. De plus, la décision

du 5 mai 2017 de l'ANSM modifiant la décision du 27 octobre 2010 définit les règles des bonnes pratiques applicables [50]. Il faut enfin citer les lois relatives à la bioéthique (loi du 6 août 2013 amendant la loi n° 2011-814) qui stipule les conditions d'utilisation des cellules embryonnaires humaines [51].

Il ressort des auditions menées par le Groupe de travail que seuls un petit nombre de ces laboratoires hospitaliers ont la capacité financière d'effectuer les changements normatifs requis. On estime à 3 ou 4 seulement ceux qui pourront effectivement continuer de travailler avec les cellules souches d'ici à 2018, date de mise en œuvre définitive du nouveau contexte réglementaire en France. Il conviendrait de préserver la possibilité, pour les établissements autorisés à préparer des MTI-PP et des MTI expérimentaux, d'entreprendre des essais cliniques en phase I/II en accord avec l'industrie pharmaceutique.

Au-delà, le Groupe de travail a également noté que l'application de ces derniers règlements constitue un blocage pour le développement industriel des MTI dès lors que les cellules souches proviennent du sang humain et que les industriels n'y ont pas accès compte tenu du monopole détenu par l'Etablissement Français du Sang, opérateur unique de la transfusion sanguine pour les prélèvements du sang et leur distribution aux établissements de santé.

Il a noté également que les entreprises se plaignaient d'un manque de réactivité de la part des autorités réglementaires, à la fois pour les conseiller dans les démarches à accomplir que pour répondre aux documents fournis. Ce manque de réactivité est manifeste lorsqu'on apprécie le délai de leurs réponses par rapport à celui prévu par les textes réglementaires.

3. Les étapes successives de la naissance d'un MTI

Ces étapes sont au nombre de 4 : la fabrication, les essais thérapeutiques, l'autorisation de mise sur le marché et le remboursement.

La fabrication

Les MTI répondent à la définition de médicament, au sens de la directive princeps 2001/83 (47), et doivent être fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables aux médicaments à usage humain par un établissement pharmaceutique (EP). Les établissements de santé abritant des unités de thérapie cellulaire constituent une communauté riche en compétences et expériences nécessaires au futur développement des MTI. Ils ont développé des interactions fortes avec les scientifiques impliqués dans les étapes de conception et de validations pré-cliniques et les cliniciens convaincus de l'intérêt de ces produits pour leurs patients. La conjonction du règlement européen sur les MTI publié en 2007 [43], et des exigences réglementaires spécifiquement françaises du Code de la Santé Publique portant sur la notion

d'établissement pharmaceutique, constitue actuellement un obstacle pour les Unités de Thérapie Cellulaire opérant sous tutelle d'un établissement de soins, et souhaitant préparer des MTI. Elles doivent pour cela créer un groupement d'intérêt économique (GIE) ou une société anonyme (SA). Le décret du 15 novembre 2016 [49] concerne tous les établissements dévolus à la préparation de médicaments de thérapie innovante (industriels du secteur pharmaceutique, établissements de santé ou établissements de transfusion sanguine). Il porte sur la procédure et les conditions d'autorisation des établissements préparant des MTI. Il achève l'adaptation en droit français du règlement Européen de 2007 [43].

Les essais cliniques

Les protocoles d'essais cliniques font l'objet d'une double autorisation, celle du Comité de Protection des Personnes (CPP) et celle de l'ANSM agissant indépendamment l'un de l'autre. Le CPP vérifie que les règles éthiques en vigueur dans les essais thérapeutiques de toute nature sont respectées, la principale étant le consentement éclairé des patients. L'ANSM prend l'avis de l'Agence Nationale de la Biomédecine (ABM) et, si le produit étudié a été génétiquement modifié, du Haut Conseil des Biotechnologies. Ces différentes instances vérifient la recevabilité administrative et technique de la demande et procède à une évaluation interne ou faisant appel à des experts extérieurs à l'Agence.

L'autorisation de mise sur le marché

Il s'agit là d'un processus européen dépendant de l'EMA. Celle-ci prend l'avis du Comité des thérapeutiques innovantes (« Commitee for advanced therapies ») qui s'assure de la qualité, la sureté, l'efficacité et l'originalité du produit en tenant compte des acquis scientifiques dans le domaine. Ce processus demande des délais de 1 à 2 ans avant la réponse définitive.

Le remboursement au patient

En France, l'accès au remboursement passe par la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (délai de réponse de 90 à 180 jours). Le remboursement est jugé selon le service médical rendu. Trois instances sont concernées et donnent leurs avis : l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), le Ministère de la Santé et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) peut être donnée. Le taux de remboursement est fixé par l'UNCAM et peut varier de 0 à 65 % (5 niveaux d'appréciation du service médical rendu). Les données à fournir sont les données précliniques et cliniques (avis de l'ANSM), celles issues de l'autorisation temporaire d'utilisation, celles relatives à la tolérance et celles résultant de nouvelles études cliniques disponibles. De nouvelles missions devraient être données à la Haute autorité de santé (HAS) et à l'UNCAM. Les arrêtés devant les fixer sont en attente. L'HAS préconise un

contact avec ses services dès la fin de la phase II des essais cliniques afin de préciser la qualité des données et les modalités thérapeutiques dans l'optique de l'obtention de l'AMM.

V. RECOMMANDATIONS

L'analyse des questions soulevées par l'industrialisation de la production des cellules souches amène les deux académies à formuler les recommandations suivantes que nous grouperons en deux domaines distincts :

A. Environnement réglementaire pour les MTI cellules souches

1. Étendre à des domaines d'application précliniques et cliniques les études préliminaires à l'utilisation des cellules embryonnaires humaines pour la production de MTI que la Loi de bioéthique limite en fait à la recherche fondamentale ;
2. Permettre à l'Etablissement Français du Sang et aux banques de sang de cordon de fournir aux industriels les cellules nécessaires à la fabrication d'un MTI ;
3. Alléger les contraintes règlementaires relatives à la protection des données personnelles tout en préservant la traçabilité des cellules utilisées ;
4. Faciliter l'importation et l'exportation des cellules et des matières premières biologiques nécessaires à la production de MTI en respectant les règles de traçabilité ;
5. Rendre possible la délivrance par l'ANSM de l'autorisation de fabriquer des matières premières à usage pharmaceutique entrant dans la fabrication des MTI ;
6. Aider les établissements autorisés à préparer des MTI-PP et des MTI expérimentaux à entreprendre des essais cliniques en phase I/II en accord avec l'industrie pharmaceutique ;
7. Ouvrir aux MTI la réglementation des ATU permettant ainsi la mise sur le marché pour une période de temps limitée et contrôlée de ces produits très innovants dès la fin de la phase III des essais cliniques ;
8. Demander à la HAS d'accélérer l'examen des dossiers et d'améliorer les conditions de remboursements des MTI ayant fait la preuve de leur efficacité ;
9. Rendre obligatoire la publication sur un site dédié de tous les résultats d'essais thérapeutiques et des incidents éventuels survenus, y compris les essais qui n'ont pas abouti à des résultats positifs ;

B. Aide à la création de *start-ups* pour la production industrielle de cellules souches

10. Favoriser le développement des plateformes déjà en place et la création de nouvelles plateformes pour apporter l'aide nécessaire en matière d'industrialisation des procédés de fabrication, de préparation de lots satisfaisant aux conditions de mise sur le marché et de conseils pour présenter les dossiers nécessaires à leur obtention aux petites structures de production de cellules souches à visée thérapeutique ;
11. Renforcer la formation aux technologies correspondantes dans le cadre universitaire ou d'écoles d'ingénieurs ;
12. Demander aux industriels de lancer des appels d'offres auprès des laboratoires académiques ciblant les axes des travaux qu'ils privilégient afin de développer des collaborations.
13. Créer les conditions financières en France permettant aux sociétés d'aller jusqu'aux phases III des études cliniques pour permettre l'émergence de nouveaux groupes pharmaceutiques spécialisés dans cet axe de la médecine régénératrice.

Personnalités auditionnées :

Jean-François Stoltz, Pr., CHU de Nancy. **Pierre-Noël Lirsac,** Président de CELLforCURE du Groupe LFB (Laboratoire de Fractionnement Biologique. **Luc Douay,** Pr., Université Pierre et Marie Curie (Centre de recherches Saint-Antoine), Président et directeur scientifique d'EryPharm. **Guillaume Rousseau**, Directeur R & D d'Erypharm. **Jean-Jacques Lataillade**, Pr., Chef de département recherche et thérapie cellulaire de l'hôpital militaire Percy. **Marc Pechanski**, Pr., Directeur scientifique de l'I-Stem (Inserm). **ZhongChao Han**, Pr., Président de Beijing Health-Biotech. **Zhihai Han**, Directeur R & D de Beijing Health-Biotech. **Bernard Daugeras**, Président d'Auriga Partners. **Isabelle Sainte-Marie**, ANSM, Chef de produit hémovigilance, produits sanguins labiles, thérapie cellulaire et produits radio-pharmaceutiques. **Lotfi Boudali**, ANSM, Directeur adjoint des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles. **Jacques Leclaire**, Directeur scientifique de L'Oréal Recherche & Innovation. **Loïc Guillevin**, Pr., HAS, Président de la Commission de transparence. **Anne d'Andon**, Dr., HAS, Chef du service d'évaluation des médicaments. **Frédéric Revah**, Directeur général de Genethon. **Patrick Génissel**, Groupe Servier, Directeur général Biopharmacie. **Olivier Nosjean**, Groupe Servier, Directeur de Biotechnologie moléculaire et pharmacologie cellulaire. **Philippe Hénon**, Pr., Président de CellProthera (l'Institut de recherche en hématologie et transplantation à Mulhouse).

Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ANSM : agence nationale de sécurité des médicaments ; ARN : acide ribonucléique ; BPF : bonnes pratiques de fabrication ; BPI : banque publique d'investissement ; CAT : « comittee for advanced therapies » ; CEPS : comité économique des produits de santé ; CMO : comité de mise en œuvre ; CPP : comité de protection des personnes ; CRISPR-Cas 9 : « Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats-associated protein 9 ; EMA : « european medicines agency » ; GIE : groupement d'intérêt économique ; GMP : « good manufacturing practice » ; EP : établissement pharmaceutique ; GSCF : « granulocyte colony stimulating factor » ; GVH : « graft versus host » ; HAS : haute autorité de santé ; HLA : « human leucocyte antigen » ; HSC : « hematopoietic stem cell » ; iPS : « induced pluripotent stem cell » ; ISCR : « international society for stem cell research » ; MSC : « mesenchymatous stem cell » ; MTI : médicament de thérapie innovante ; MTI-PP : médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ; SA : société anonyme ; UNCAM : union nationale des caisses d'assurance maladie ; VIH : virus immunodéficience humaine.

RÉFÉRENCES

[1] Le Gall JY, Ardaillou R. Cellules souches et perspectives thérapeutiques. Bull. Acad. Natle Méd. 2010;194:1601-20.

[2] Mathé G, Jammet H, Pendic B, Schwarzenberg L, Duplan JF, Maupin B, et *al.* Transfusions et greffe de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés à haute dose accidentellement. Rev Fr Etud Clin Biol. 1959;4:226-38.

[3] Mathé G, Amiel, JL, Schwarzenberg L, Cattan A, Schneider M. Haematopoietic chimera in man after allogenic (homologous) bone-marrow transplantation. Br Med J. 1963;2:1633-35.

[4] Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et *al.* Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. New Engl. J. Med. 1989;321:1174-78.

[5] Bourel M, Ardaillou R. Les banques de sang de cordon autologue. Bull. Acad. Natle Med., 2002;186:1543-50.

[6] Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomä C, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, et *al.* Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy With Lentiviral Vector in X adrenoleukodystrophy Science. 2009;326:818-23.

[7] Giarratana MC, Rouard H, Dumont A, Kiger L, Safeukui I, Le Pennec PY, et *al.* Proof of principle for transfusion of *in vitro*-generated red blood cells. Blood. 2011;118:5071-79.

[8] Siepe M, Heilmann C, von Samson P, Menasché P, Beyersdorf F. Stem cell research and cell transplantation for myocardial regeneration. Eur J Cardiothorac Surg. 2005 ; 28:318-24

[9] Lataillade JJ, Doucet C, Bey E, Carsin H, Huet C, Clairand I, et *al.* New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal stem cell therapy. Regen Med. 2007;2:785-94.

[10] Sun TJ, Tao R, Han YQ, Xu G, Liu J, Han YF. Therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem cells with Wnt/-catenin signaling pathway pre-activated for the treatment of diabetic wounds. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18:2460-64.

[11] Laustriat D, Gide J, Barrault L, Chautard E, Benoit C, Aubœuf D, et *al.* In Vitro and In Vivo modulation of alternative splicing by the biguanide metformin. Mol Ther Nucleic Acids. 2015;4:262. doi: 10.1038/mtna.2015.35.

[12] Merkle FT, Ghosh S, Kamitaki N, Mitchell J, Avior Y, Mello C, et *al.* Human pluripotent stem cells recurrently acquire and expand dominant negative P53 mutations. Nature. 2017;545(7653):229-33. doi: 10.1038/nature22312. Epub 2017 Apr 26

[13] Menasché P, Vanneaux V, Hagège A, Bel A, Cholley B, Cacciapuoti I, et *al.* Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. Eur Heart J. 2015;36:2011-7.

[14] Schwartz SD, Tan G, Hosseini H, Nagiel A. Subretinal Transplantation of embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium for the treatment of macular degeneration: An assessment at 4 years. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(5):ORSFc1-9. doi: 10.1167/iovs.15-18681.

[15] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 2006;663-76.

[16] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from human adult fibroblasts by defined factors. Cell. 2007;131: 861-72.

[17] Ohi Y, Qin H, Hong C, Blouin L, Polo JM, Guo T, Qi Z, Downey SL, Manos PD, Rossi DJ, Yu J, Hebrok M, Hochedlinger K, Costello JF, Song JS, Ramalho-Santos M. Incomplete DNA methylation underlies a transcriptional memory of somatic cells in human iPS cells. Nat Cell Biol. 2011;13:541-9.

[18] Blondel S, Egesipe AL, Picardi P, Jaskowiak AL, Notarnicola M, Ragot J, *et al*. Drug screening on Hutchinson Gilford progeria pluripotent stem cells reveals aminopyrimidines as new modulators of farnesylation. Cell Death Dis. 2016;7:e2105. doi: 10.1038/ cddis.2015.374.

[19] Qu Y, Vargas HM. Proarrhythmia risk assessment in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes using the Maestro MEA platform. Toxicol.Sci. 2015;147: 286-5.

[20] Fatehullah A, Tan SH, Barker N. Organoids as an *in vitro* model of human development and disease. Nat Cell Biol. 2016;18:246-54.

[21] Völkner M, Zschätzsch M, Rostovskaya M, Overall RW, Busskamp V, Anastassiadis K, Karl MO. Retinal organoids from pluripotent stem cells efficiently recapitulate retinogenesis. Stem Cell Reports. 2016;6:525-38.

[22] Takasato M, Er PX, Chiu HS, Maier B, Baillie GJ, Ferguson C, et *al.* Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis. Nature 2015;526:564-8.

[23] Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, Hirami Y, Morinaga C, Daimon T, et *al.* Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration. N Engl J Med. 2017; 376:1038-46.

[24] Mazurier C, Douay L. In vitro generation of blood red cells from stem cells: a sketch of the future. Biol Aujourdhui. 2016;210:9-17.

[25] Takayama N, Eto K. Pluripotent stem cells reveal the developmental biology of human megakaryocytes and provide a source of platelets for clinical application. Cell Mol Life Sci. 2012;69:3419-28.

[26] Saxena P, Heng BC, Bai P, Folcher M, Zulewski H, Fussenegger M. A programmable synthetic lineage-control network that differentiates human IPSCs into glucose-sensitive insulin-secreting beta-like cells. Nat Commun. 2016;7:11247.

[27] Stem Cell Reports. 2017;8(5):1190-1201. Published online 2017 Apr 13. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.03.013.

[28] Abraham E, Ahmadian BB, Holderness K, Levinson Y, McAfee E. Platforms for manufacturing allogenic, autologous and iPSC therapy products: an industry perspective. Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. Doi: 10.1007/10_2017_14.

[29] [En ligne] Disponible sur : https://www.globaldata.com : stem cells technologies and applications: market 2016-2026.

[30] [En ligne] Disponible sur : https://www.nature.com/news/trials-of-embryonic-stem-cells-to-launch-in-china-1.22068

[31] Stem Cell Reports. 2017;8(5): 1190-1201.

[32] Published online 2017. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.03.013

[33] [En ligne] Disponible sur : https://www.evotec.com/article/en/Press-releases/Evotec-achieves-first-milestone-in-Diabetes-alliance-with-Sanofi/2953?website_part_id=1

[34] [En ligne] Disponible sur : www.cellmanufacturingusa.org: Achieving large-scale, cost-effective, reproducible manufacturing of high quality cells: a technology road-map to 2025

[35] [En ligne] Disponible sur : www.haematologica.org/content/101/2/115: The European Hematology Association Roadmap for European Hematology Research: a consensus document

[36] Abbasalizadeh S, Larijani MR, Samadian A, Baharvand H Bioprocess Development for Mass Production of Size-Controlled Human Pluripotent Stem Cell Aggregates in Stirred Suspension Bioreactor. Tissue Eng Part C Methods. 2012;18:831-51.

[37] Amit M, Laevsky I, Miropolsky Y, Shariki K, Peri M, Itskovitz-Eldo J. Dynamic suspension culture for scalable expansion of undifferentiated human pluripotent stem cells Nat. Protoc. 2011;6:572-9.

[38] Shafa M, Sjonnesen K, Yamashita A, Michalak M, Kallos MS, Rancourt DE. Expansion and long-term maintenance of induced pluripotent stem cells in stirred suspension bioreactors

[39] J. Tissue Eng. Regen. Med.2012;6:462-72.

[40] Stem cell patent competitive intelligence — December 2016 update. [En ligne] Disponible sur : https://www.linkedin.com/pulse/stem-cell-patent-competitive-intelligence-december-2016-schauinger

[41] Shafa M, Sjonnesen K, Yamashita A Liu S, Michalak M, Kallos MS, Rancourt DE. Expansion and long-term maintenance of induced pluripotent stem cells in stirred suspension bioreactors. J Tissue Regen Med. 2012;6(6):462-72. doi: 10.1002/term.450. Epub 2011 Jul 14.

[42] Guidelines for stem cell research and clinical translation. ISSCR. May 2016. In www.isscr.org.

[43] Règlement européen (CE) no 1394/2007 sur les médicaments de thérapie innovante.

[44] Code de la Santé publique. Article L 4211-9-2 résultant de la loi no 2016-41 du 26 janvier 2016 — art. 155.

[45] Loi no 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques. 23 mars 2011.

[46] Directive 2004/23/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don,

l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains. Journal Officiel de l'Union Européenne. 7 avril 2004.

[47] Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal Officiel de la Communauté Européenne du 28 novembre 2001.

[48] Décret n° 2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux médicaments de thérapie innovante. JORF n° 0260 du 8 novembre 2012.

[49] Décret n° 2016-1536 du 15 novembre 2016 relatif aux médicaments de thérapie innovante. JORF. 17 novembre 2016.

[50] Décision de l'ANSM du 5 mai 2017 modifiant la décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonne pratique relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.

[51] Loi relative à la bioéthique du 6 août 2013 amendant la loi n° 2011-814.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1019-1021, séance du 26 septembre 2017

COMMUNIQUÉ

Un communiqué exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 26 septembre 2017, a adopté le texte de ce communiqué avec 72 voix pour, 5 voix contre et 3 abstentions.

Tatouages, la diffusion de la pratique et la diversité des produits utilisés justifient de nouvelles précautions

Martine BAGOT *, Brigitte DRÉNO *, Jean Claude BEANI *, Jacques BAZEX * (Rapporteur)

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec le contenu de ce rapport.

Le travail, très complet et bien documenté [1], dirigé par Jean Civatte en 2007, analysait tous les risques encourus lors ou à la suite de la réalisation de tatouages, gestes toujours invasifs ; quelques mois plus tard, une règlementation a été mise en place par les Pouvoirs Publics, s'appuyant sur un certain nombre d'arrêtés et décrets [2].

On constate depuis ces dernières années, un attrait croissant pour les tatouages. Ainsi, ***L'Académie de Médecine est aujourd'hui dans l'obligation de constater que l'effet de cette réglementation demeure insuffisant.***

1. La pratique inquiétante des tatouages (et à un moindre degré celle des piercings) est en forte augmentation : les personnes tatouées sont estimées à 10 % en France, 29 % aux Etats Unis ; soit 25 à 35 % de la population des jeunes et adultes de moins de 40 ans. Toutes les populations et tranches d'âge sont concernées, bien au-delà des groupes marginaux autrefois adeptes de ces pratiques (1).
2. Les tatouages sont parfois très étendus, plus de 50 % de la surface corporelle, de fait la quantité d'encre injectée –1mg d'encre par cm^2- est alors très importante.
3. Ces tatouages sont plus souvent multicolores, utilisant de nouvelles encres dont la composition est rarement précisée mais permettent des tatouages,

* Membre de l'Académie nationale de médecine

répondant à la mode du « body art ». Ces encres nouvelles persistent dans la peau sur une longue période subissant des modifications de leurs structures physiques et chimiques. Elles peuvent migrer et sont une source d'infection par la présence fréquente de bactéries [3].

4. Enfin les pouvoirs publics assurent un contrôle insuffisant sur cette activité.

Les complications liées aux actes et aux encres, selon une étude allemande récente, sont observées dans 68 % des cas : 7 % sont systémiques et 6 % chroniques à la fois locales et générales [4].

5. Les séquelles traumatiques et retards de cicatrisation sont fréquents. Le risque infectieux est aigu ou retardé et parfois systémique. Toutefois si des mesures d'hygiène rigoureuses permettent de diminuer les risques de transmission du virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH, les infections bactériennes restent toujours aussi fréquentes, causées par divers agents, essentiellement Staphylocoques, Streptocoques et Pseudomonas. À distance du tatouage, le réveil de germes opportunistes ou commensaux (mycobactéries) de la peau est aussi constaté. Ces infections peuvent être extrêmement graves.
6. D'autres complications sont locales à type de poussées de prurit ou d'œdème sur la zone tatouée, en particulier déclenchées par les expositions solaires [5}. Les lésions bénignes à type de kératoacanthomes, granulomes, pseudo-lymphomes, sont fréquentes. Certaines maladies cutanées comme le psoriasis ou la sarcoïdose peuvent survenir sur des tatouages.

Le rôle des encres est essentiel. On constate qu'il existe souvent un lien indiscutable entre la nature chimique de l'encre ou de ses produits de dégradation, sa migration dans la peau et l'aspect clinique confirmé par l'examen histologique [6}. La molécule toxique peut être l'encre injectée elle-même ou un métabolite formé par sa dégradation. Une sensibilisation, complication la plus fréquente particulièrement avec les encres rouges, peut apparaître ainsi des années après la réalisation du tatouage, notamment par modification de la structure chimique d'un composé de l'encre sous l'effet des UV ou du laser utilisé pour tenter de faire disparaître le tatouage.

Ces dernières années, les colorants organiques se sont multipliés dans les encres de tatouages alors que ces pigments étaient initialement développés pour un usage limité aux laques et plastiques, aucune donnée n'est disponible sur leur toxicité après injection intradermique. La présence d'hydrocarbures aromatiques polycycliques dans les encres noires potentiellement génotoxiques a été détectée dans des prélèvements de peau tatouée et de ganglions de l'aire de drainage proche des années après le tatouage. Les encres contiennent de nombreux autres types de colorants et de conservateurs, dont certains sont interdits en usage cosmétique ainsi que des sels de métaux lourds et

autres métaux toxiques parfois à concentration élevée et plus récemment sous forme nanoparticulaire (titane).

Face à l'engouement actuel pour les tatouages, l'Académie nationale de médecine veut renouveler et compléter les mises en garde et recommandations publiées en 2008 en proposant de :

1. **Créer un carnet des « interventions », où chaque acte devra être noté ainsi que les constituants utilisés (encre, pigment, métaux...) et mettre en place une veille épidémiologique de tous les évènements indésirables.**
2. **Réglementer l'usage des encres en France et au plan européen en publiant la liste de substances dont l'utilisation en injection intra dermique est sans danger.**
3. **Renouveler l'information de la population sur les risques liés à la pratique du tatouage et sur le caractère quasi irréversible de l'acte.**
4. **Engager les Pouvoirs Publics à renforcer le suivi des règlementations en vigueur. Un contrôle régulier de cette activité s'impose.**

Les auteurs de ce communiqué remercient le personnel de la bibliothèque de l'Académie.

RÉFÉRENCES

[1] Civatte J, Bazex J. Bull. Acad. Natle Méd., 2007;191:no 9, 1819-1838, séance du 11 décembre 2007.

[2] Les décrets publiés peuvent être consultés sur le site du Gouvernement. http//social-sante.gouv.fr/soins et maladies. Version consolidée le 28 novembre 2016.

[3] Laux P, Tralau T, Tentschert J, Blume A et coll. A Medical-Toxicological view of tattooing Lancet 2016;387:395-402.

[4] Klügl I, Hiller KA, Landthaler M, Bäumler W. Incidence of health problems associated with tattooed skin: a nation-wide survey in German-speaking countries. Dermatology 2010;221:43-50.

[5] Kluger N. Self-reported tattoo reactions in a cohort of 448 French tattooists. Int J Dermatol 2016;55:764-8.

[6] Shinohara MM, Nguyen J, Gardner J, Rosenbach M, Elenitsas R. The histopathologic spectrum of decorative tattoo complications. J Cutan Pathol 2012;39:1110-8.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, n°s 7-8-9, 1023-1035, séance du 3 octobre 2017

Actualité scientifique

Immunothérapie par anticorps monoclonaux : ingénierie, indications et perspectives

Patrice DEBRÉ *, Francis GALIBERT *,
au nom de la commission I (Biologie, génétique technologie biomédicale)

RÉSUMÉ

L'immunothérapie par anticorps monoclonaux est aujourd'hui entrée en pratique clinique dans de nombreuses indications, dont celles du cancer, des maladies auto-immunes et inflammatoires, et des maladies infectieuses. Ces indications dépendent largement des innovations en matière d'ingénierie des anticorps et de l'approfondissement des connaissances sur leur mode d'action qui permettent une meilleure compréhension de l'efficacité et/ou de la résistance thérapeutiques. L'essor de ces technologies et de leurs applications nécessite de favoriser l'interaction avec l'industrie du domaine et d'en encadrer les prix et la commercialisation. Ces différents aspects qui pourraient légitimer une meilleure coordination à travers un programme national de soutien et d'expertise seront passés en revue.

SUMMARY

Immunotherapy with monoclonal antibodies has now entered clinical practice in many indications including cancer, autoimmune and inflammatory diseases, and infectious diseases. These indications depend on innovations in antibody engineering and on the development of knowledge on their mode of action allowing a better understanding of therapeutic efficacy and / or resistance. The rise of these technologies and their applications require to foster interaction with the industry and to control pricing and marketing of such products. These different aspects that may require a better coordination through a national support and expertise program will be reviewed.

* Membres de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Patrice Debré
Article accepté le 12 juin 2017

INTRODUCTION

L'ère de l'immunothérapie par anticorps monoclonaux remonte à leur mise au point et leur production par la technologie des hybridomes [1]. L'utilisation des anticorps murins est restée limitée en raison de leur immunogénicité, de leur faible fonction effectrice et de leur courte durée de vie. Du fait d'une meilleure tolérance et efficacité, largement facilitée dans le courant des années 1980 par les techniques de chimérisme et plus récemment d'humanisation, de nombreux anticorps monoclonaux d'usage thérapeutique sont aujourd'hui commercialisés ou en voie de l'être (Fig. 1). Leur utilisation dans le cancer, les maladies auto-immunes et inflammatoires ou les maladies infectieuses, pour ne citer que quelques-unes de leurs applications, connait de nouvelles approches grâce à l'identification de nouveaux épitopes par la méthode des « phage display » (présentation d'épitopes par des phages filamenteux), l'utilisation de souris transgéniques ou de nouvelles technologies d'isolement à partir des ribosomes et des ARNm de cellules dérivées du sang ou de la moelle osseuse, contribuant ainsi à élargir leurs possibilités de production.

Les nouvelles générations d'anticorps bénéficient également en raison d'une meilleure connaissance de leurs mécanismes d'action et des progrès de l'industrie d'un choix mieux ciblé des indications thérapeutiques et des patients. Les stratégies de développement industriel se sont en effet aujourd'hui modifiées grâce à la convergence de nouvelles considérations cliniques, d'améliorations technologiques et de diffusions commerciales après autorisation des agences de santé. De fait, les bénéfices cliniques obtenus par les premières générations d'anticorps ont permis d'optimiser leur production pour en surmonter les limitations tenant à leur structure et leur conférer de nouvelles activités. Mais un de leurs succès rapides vient de la compétition entre les différentes compagnies pharmaceutiques pour obtenir l'approbation réglementaire et développer de nouvelles cibles et indications thérapeutiques.

NOMENCLATURE ET MODE D'ACTION DES ANTICORPS THÉRAPEUTIQUES

Les anticorps monoclonaux sont nommés en fonction de leur action thérapeutique, ainsi : antibactérienne (BA), cardiovasculaire (VI), immunomodulatrice (LI). Les anticorps utilisés contre les cancers sont nommés en fonction de l'organe ciblé : colon (CO), sein (MA), mélanome (ME). Afin d'utiliser des anticorps de moins en moins immunogènes, l'industrie a produit, à partir de 1984 et des premiers anticorps murins, des anticorps monoclonaux chimériques humanisés (1988-1991), puis humains (1994-1999). La nomenclature s'y est adaptée en incluant dans leurs noms leur origine : souris (numab), chimérique (ximab), humanisée (zumab). Ainsi un anticorps monoclonal humanisé utilisé comme immunomodulateur, comme le daclizumab (anti-CD25), porte un nom qui correspond au nom propre de la molécule (dac), à sa fonction immuno-modulatrice (li) et au fait qu'il est humanisé (zu).

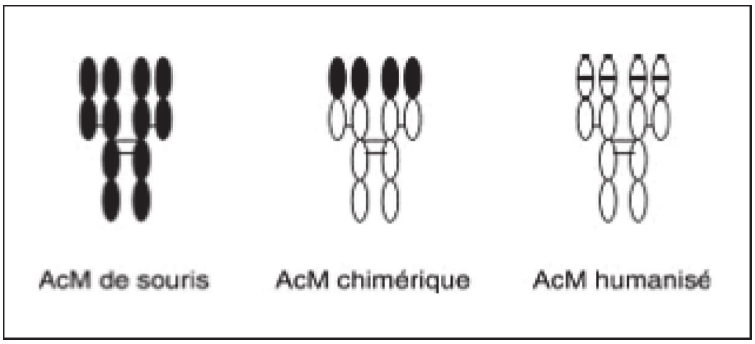


FIG 1. Schéma montrant la structure d'anticorps chimériqes et humanisés obtenus par ingénierie moléculaire

Bien que les immunoglobulines correspondent à 5 classes distinctes IgM, IgD, IgE, IgG et IgA, la majeure partie des anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique sont des IgG [2]. L'action des anticorps est déterminée par l'interaction avec leur cible, l'antigène, par le fragment Fab, mais aussi grâce aux fonctions médiées par le fragment Fc. Celui-ci se lie, dans le cas des IgG, aux récepteurs Fc (FcR), au complément et aux FcR néonataux.

Les IgG sont des tétramères de 150 KD comprenant deux chaînes lourdes et deux chaînes légères identiques liées par un pont disulfure. Les chaînes lourdes comprennent un domaine variable VH et 3 domaines constants CH1, CH2 et CH3 tandis que les chaînes légères contiennent un domaine variable VL lié à un domaine constant CL. La spécificité des anticorps dépend de leur liaison à l'antigène par les régions variables alors que leur activité est dépendante de leurs régions constantes. Ainsi, les anticorps IgG, particulièrement IgG1 et IgG3, liés à un antigène, se lient également aux cellules cibles par leurs FcRs, assurant ainsi leurs fonctions de cytotoxicité dépendant d'anticorps (ADCC pour Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity) ou de phagocytose (ADCP — Antibody Dependent Cellular Phagocytosis). Par ailleurs l'interaction avec le complément C1q est responsable d'une cytotoxicité dépendant du complément (CDC). Les IgG comme toutes les protéines circulantes sont captées par des cellules endothéliales vasculaires et d'autres cellules par pinocytose. Absorbées, les IgG peuvent interagir également avec les FcRs néonataux et intervenir de manière dépendante du pH dans les endosomes. Elles peuvent aussi être recyclées par relargage à partir de la surface cellulaire, ce qui explique leur longue vie sérique [3]. L'ingénierie portant sur les régions variables permet de moduler et / ou modifier leurs affinités et spécificités vis à vis de l'antigène. De plus toute modification de la séquence des acides aminés dans la portion Fc peut également moduler les fonctions ADCC, ADCP ou CDC et/ou leur durée de vie. Les fonctions effectrices peuvent aussi être modulées par modification des sites de glycosylation du fragment Fc. Les fonctions effectrices liées au fragment Fc sont parfois inutiles et source d'effets secondaires. Le choix des anticorps monoclonaux en dépend. Les isotypes IgG4 sont ainsi sélectionnés pour des utilisations thérapeu-

tiques lorsque les fonctions effectrices ACCC ou CDC par le Fc ne sont pas désirées. À l'inverse les IgG1 peuvent activer le complément et de plus réagir contre des cellules effectrices en favorisant une ADCC, tandis que les IgG2 peuvent recruter des cellules myéloïdes sensibles aux fonctions ADCC et ne pas activer le complément [4, 5]. Les stratégies pour éliminer les fonctions effectrices sont également obtenues par la production d'immunoglobulines dépourvues de fragment Fc.

Toutes ces modifications qu'il s'agisse de l'isolement d'anticorps spécifiques ou de la modification par ingénierie, rendent compte du nombre croissant d'anticorps utilisés en thérapeutique. Le nombre d'anticorps en phase 3 thérapeutique est ainsi passé à 53 à la fin 2015 traduisant une augmentation de 104 % si on le compare à celui de 2009. Le pipe-line comporte plus de 470 molécules dont 270 nouveaux anticorps thérapeutiques sont en phase 2. Le nombre de ces produits dépasse ainsi les attentes du marché prévisionnel.

ANTICORPS UTILISÉS EN ONCOLOGIE

Les anticorps peuvent agir sur les tumeurs par différents mécanismes [6] :

— modulation ou inhibition des mécanismes de prolifération en activant des récepteurs cellulaires membranaires ou autres, critiques pour le développement des cellules tumorales.

— cytotoxicité tumorale par les fonctions du fragment Fc après reconnaissance spécifique d'antigènes tumoraux.

Ciblage des mécanismes de prolifération cellulaire

Les principales cibles sont :

— Le récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR). Il est surexprimé dans nombre de pathologies affectant divers organes : colon, sphère ORL, ovaires, poumons et cerveau. Une liaison d'un ligand à l'EGFR entraîne une activation du domaine tyrosine kinase [7]. Certaines cellules tumorales ont une hyper expression de l'EGFR et des réarrangements génétiques qui entraînent une activation constitutive du récepteur et ainsi une chimiorésistance ou une prolifération incontrôlée. Différents anticorps ciblent ce phénomène comme le Cetuximab, l'anticorps le plus étudié. Cet anticorps est une IgG1 chimérique spécifique de l'EGFR, induisant un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules tumorales. D'autres anticorps existent: le Panitumumab utilisé dans les mutations de KRAS ou le Necitumumab utilisé dans les tumeurs du pancréas.

— Le récepteur 2 humain de l'Epidermal Growth factor (HER2). C'est un récepteur à tyrosine kinase qui peut être surexprimé dans certains cancers notamment les adénocarcinomes gastro intestinaux, du poumon, de la prostate, des ovaires [8]. Les anticorps thérapeutiques cherchent ainsi à inactiver la dimérisation et l'internalisation de l'HER2. Le Trastuzumab, anticorps IgG humain, fut l'un

des premiers approuvé par la Food and Drug Administration (FDA). Il entraîne également une ADCC [9]. D'autres tels que le Pertuzumab, approuvé en 1ère ligne pour les cancers du sein peuvent y être associés [10].

— Les récepteurs de l'Insulin-like growth factor jouent un rôle important dans la transformation et la prolifération cellulaire. Au nombre de trois, ils sont surexprimés dans nombre de cancers et stimulés par différents ligands, tels l'insuline, l'IGF-1 et l'IGF-2 [11]. Différents tissus produisent des IGF conduisant ainsi à des carcinomes cellulaires tels l'hépatocarcinome, contre lequel on peut lutter par des anticorps monoclonaux [12].

D'autres cibles sont également proposées :

— le VEGF et ses isoformes. Ce sont des facteurs pro-angiogéniques qui se fixent et activent trois différents récepteurs de kinases exprimés à la surface des cellules endothéliales. Ce sont des cibles d'anticorps monoclonaux comme le Bevacizumab utilisé en routine pour le traitement de tumeurs du colon, de l'ovaire, du rein métastasé ou des glioblastomes [13].

— l'Apo2L/TRAIL est un membre de la super famille des TNF exprimé dans les cellules immunes, incluant les cellules NK. Il se lie à différents récepteurs apoptotiques (DR4, DR5). Des anticorps monoclonaux, produits contre de tels récepteurs sont aujourd'hui utilisés en thérapeutique [14].

Utilisation d'anticorps monoclonaux reposant sur les fragments Fc.

Un second mode de stratégie et donc d'indication est lié aux fonctions Fc des immunoglobulines monoclonales et à leurs récepteurs.

Le Rituximab est le plus utilisé des anticorps monoclonaux. Il cible le CD20 sur les cellules B normales et tumorales. Approuvé dès 1997 dans le traitement des lymphomes de bas grade, il s'est montré par la suite efficace chez les patients atteints de lymphomes à larges cellules en association avec la chimiothérapie [15]. Depuis plus de 20 ans des travaux ont cherché à déterminer son mécanisme d'action dont notamment l'ADCC. D'autres études montrent cependant qu'il agit aussi par l'intermédiaire du C1q. Des anticorps de seconde génération utilisent une voie lysosomale dépendant de l'actine. L'Obinutuzumab en est un exemple. Le Rituximab et les autres anti-CD20 ont permis des succès cliniques. Toutefois il est important de comprendre pourquoi certains traitements anti CD20 échouent : 30 % des lymphomes non hodgkiniens à cellules B ne répondent pas ou rechutent après adjonction d'anti CD20.

D'autres anticorps monoclonaux agissent en ciblant les cellules malignes, induisant la mort des cellules tumorales par ADCC et/ou CDC. Le Daratumumab, anti-CD 38, largement exprimé sur les cellules tumorales hématopoïétiques peut accroître l'ADCC et le CDC dans les myélomes multiples [16], tandis que l'Elotuzumab cible le CS1 et est utilisé dans le myélome multiple [17]. L'Alemtuzumab est un anticorps monoclonal qui cible le CD 52 et induit l'ADCC des cellules de leucémie lymphoïde

chronique [18]. Retiré du marché en 2012, il est aujourd'hui utilisé dans la sclérose en plaque. Le Dinutuximab est un anticorps monoclonal ciblant la glycoprotéine GD2, il est utilisé dans les neuroblastomes.

Blocage des « check points » ou points de contrôle

Ces dernières années ont vécu une révolution avec l'usage d'anticorps thérapeutiques s'adressant à de nombreuses molécules immunologiques de contrôle (check points). De l'utilisation préclinique aux études cliniques, ils ont permis d'importants résultats. Ils concernent principalement la molécule CTLA4 et les molécules de l'axe PD1-PDL1.

CTLA4 est un récepteur exclusivement retrouvé sur les cellules TCD80 et CD86. Les ligands de CTLA4 sont exprimés sur les cellules présentatrices [19]. CD28 est aussi exprimé sur les cellules T et se lie également à CD80 et CD86. Ces interactions activent les cellules T par la voie des phosphatases SHP2.

L'administration d'anti-CTLA4 entraîne une inhibition des cellules T. Par rapport aux effets antitumoraux, les anti-CTLA4 entraînent une modification de la balance entre cellules T Helper et régulatrices. Le blocage de CTLA4 sur les T Helper induit la génération de cellules effectrices [20]. L'activation de CTLA4 sur les cellules T régulatrices (Treg) augmente leur effet immunosuppresseur [21]. L'Ipilumimab (anti-CTLA4) permet une survie de 3 ans chez 20 % des patients atteints de mélanomes [22]. D'autres études ont confirmé cette activité, notamment dans le cancer de la prostate.

PD1 est une molécule qui induit un fort signal inhibiteur dans les cellules T. Le blocage de PD1 stimule la fonction immunitaire. PD1 n'est pas seulement exprimé par des cellules T, mais aussi par les cellules B et NK [23]. Ses ligands sont PDL1 et PDL2, membres de la famille des molécules de costimulation B7. Des anticorps anti- PD1 (Pembrolizumab) sont en particulier actifs dans le mélanome, le cancer du rein, le cancer urothélial, le cancer gastrique, les mésothéliomes de l'ovaire etc. [23, 24]. Des anti- PD-L1 sont également utilisés avec succès dans nombre de tumeurs solides [25, 26].

De nombreuses études concernant les points de contrôle ont ainsi montré l'efficacité des anticorps les ciblant, modifiant de la sorte le paradigme historique qui était de cibler directement les récepteurs de cellules tumorales avec des anticorps. Vingt-cinq ans de recherche montrent aujourd'hui que l'immunothérapie antitumorale est également efficace en stimulant le système immunitaire lui-même, qu'il s'agisse de cellules immunes circulantes ou intra-tumorales. Cette approche stratégique ne concerne pas seulement les quelques cancers qui avaient été étudiés, mais un vaste panel de tumeurs solides de l'estomac, du rectum, des poumons, des ovaires, ainsi que les hémopathies des cellules circulantes. Seuls les cancers hormono-dépendants semblent en échec.

Deux conclusions peuvent être tirées des différents essais :

— d'une part, la longue durée de certaines réponses antitumorales observées qui se comptent en années, avec une stabilisation des tumeurs. Certains exemples démontrent un effet sur les localisations métastatiques, notamment hépatiques ou sur les mélanomes, où des cas avérés de guérison.

— d'autre part, une proportion non négligeable de non répondeurs, sans que l'on puisse établir avec précision et prédiction les cas d'insuccès.

Assez rapidement, est venue l'idée de faire des essais avec des combinaisons d'anticorps monoclonaux dirigés contre les points de contrôle, tel anti-CTLA4 associé à anti-PD1. Cependant, si l'adjonction de plusieurs anticorps monoclonaux augmente de façon très significative les cas de succès, elle induit aussi des événements secondaires, notamment auto immuns, tel le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde. L'intérêt de combinaisons multiples, qui pourraient d'ailleurs être effectuées à la carte, a néanmoins ouvert la voie à de nombreux essais précliniques utilisant différentes cibles cellulaires, tant au niveau des récepteurs activateurs (CD28, CD27, CD137, OX40...), pour les stimuler, que des récepteurs inhibiteurs (TIM3, BTLA, VISTA, LAG-3...) pour les bloquer. Ces nouveaux principes d'immunothérapie peuvent d'ailleurs compléter un panel d'actions possibles contre les tumeurs (récepteurs IDO, virus oncolytiques, vaccins...), ou stimuler des prouesses technologiques telles les cellules T exprimant à leur surface des anticorps monoclonaux (CAR-T cells)

Utilisation de nouvelles technologies d'ingénierie pour la lutte antitumorale.

Récemment des études des génomes tumoraux et de leurs mutations spécifiques ont été utilisées pour prédire quels antigènes pourraient être ciblés. D'autres procédés ont été proposés tels que la mise au point de nouvelles structures: anticorps multifonctionnels de bi à tétra-spécifiques, apportant d'un côté le ciblage, de l'autre la fonction, tels des anticorps couplés à des radio-isotopes, yttrium 90 ou indium 111 (anti-CD20 notamment), ou à des toxines (exotoxine A du pseudomonas) [27, 28] ou encore des médicaments, tel le brentuximab, anti-CD30 conjugué à un médicament actif sur les microtubules. Les anticorps couplés aux radio-isotopes n'ont pas qu'une vertu thérapeutique, ils peuvent également servir à des techniques d'imagerie qui aident au monitorage des activités antitumorales [29]. Le risque de tels procédés est cependant que ces anticorps ainsi modifiés provoquent des dégâts collatéraux sur les tissus.

ANTICORPS THÉRAPEUTIQUES DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES ET INFLAMMATOIRES

Les anticorps monoclonaux ont également été utilisés dans de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes. Il est possible de les différencier selon leurs mécanismes d'action thérapeutique.

Blocage des cytokines et facteurs de croissance

Le premier anticorps pour le traitement des maladies inflammatoires a été l'Infliximab utilisé en 1988 pour le traitement de la maladie de Crohn. L'Infliximab est un anticorps chimérique comportant des domaines variables murins et des régions constantes humaines. Il se lie au TNF-α (Tumor Necrosis Factor-α) membranaire et soluble [30]. Depuis lors, d'autres anticorps anti-TNF-α ont été approuvés par la FDA pour usage humain, Les antagonistes du TNF-α ne sont pas seulement utilisés dans la maladie de Crohn, mais également dans l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile, celle du psoriasis, la colite ulcéreuse et la spondylarthrite ankylosante [3]. De nombreuses prouesses techniques ont augmenté leur demi-vie et leur tolérance. La limitation reste leur coût, l'absence de prise orale, leur faible pénétration tissulaire et leur incapacité de franchir la barrière cérébro-méningée.

Différents aspects concernant leurs mécanismes d'action ont été étudiés. Ainsi la différence entre l'Influximab et l'Etanercept dans la maladie de Crohn tient à la capacité de fixer non seulement le TNF-α mais d'induire l'apoptose des cellules T activées et des macrophages [31]. Les premières leçons apprises du développement des anti-TNF-α neutralisants ont été rapidement appliquées à d'autres classe thérapeutiques, notamment les anti-IL-1β pour le traitement du syndrome périodique ou l'anti IL-1R-α pour celui de l'arthrite rhumatoïde ou encore l'anti-IL-12 et l'IL-23 pour le psoriasis. Les résultats obtenus par l'IL-17 dans les poussées de psoriasis, non seulement confortent l'effet thérapeutique des monoclonaux, mais montrent que cette cytokine est cruciale dans le développement de cette affection dermatologique.

Blocage et modulation des récepteurs.

Outre le blocage des cytokines, les anticorps thérapeutiques peuvent aussi bloquer les interactions ligands/récepteurs en agissant sur les récepteurs eux-mêmes. Des anticorps anti-récepteur IL6, ou intégrine α L (anti-LFA1), ont ainsi été produits.

La modulation de l'expression du récepteur de surface peut également être obtenue indirectement en ciblant le ligand. L'Omalizumab, approuvé pour le traitement de l'asthme modéré et sévère, empêche l'IgE circulante de se fixer sur le récepteur IgE de haute affinité des mastocytes et basophiles et module ainsi indirectement son expression cellulaire. Cet effet est également utilisé dans le traitement de l'urticaire idiopathique et de l'angioœdème [32].

Anticorps induisant la disparition des cellules immunitaires circulantes et inducteurs de signaux.

Une autre classe d'anticorps thérapeutiques agit en se fixant aux antigènes de surface, tels les anti-CD20, 22, 52, déjà cités pour d'autres indications. Le traitement

par anti- CD20 a été autorisé dans l'arthrite rhumatoïde, et est notamment indiqué dans les cas résistant aux anti-TNF [33]. De même des anticorps anti-CD52 dans la sclérose en plaques [34] et anti-CD22 dans le lupus [35]. La fonction médiée par le Fc semble importante. À la différence des anticorps contre les cellules circulantes, la clairance des anticorps utilisés dans de telles conditions est le fait des cellules phagocytaires. De tels anticorps peuvent également transmettre des signaux intracellulaires qui contribuent à leur efficacité mais ont aussi des effets secondaires, ainsi l'anti-CD3 qui induit à la fois une déplétion des cellules T et la production de cytokines mitogéniques [36].

Les nouvelles méthodes d'ingénierie moléculaire permettent également d'augmenter les fonctions effectrices (glycosylation du fragment Fc), la pharmaco cinétique (humanisation) ou le ciblage (anticorps bi-spécifiques) [37]. Le traitement de maladies inflammatoires et auto-immunes peut nécessiter plusieurs anticorps qui agissent par différentes voies de signalisation ou fonctions.

ANTICORPS MONOCLONAUX ET MALADIES INFECTIEUSES

La lutte contre les maladies infectieuses fut parmi les premières à utiliser des techniques d'immunothérapie passive, avec la sérothérapie antidiphtérique et antitétanique par Shibasaburo Kitasato et Emil Von Behring. Depuis 1894 le taux de mortalité par diphtérie a baissé considérablement pour s'annuler depuis 1951, tout au moins en France.

En 2007, le recensement des traitements par immunoglobulines polyclonales spécifiques utilisées dans les infections virales montrait qu'ils concernaient les virus de la rage, RSV (rous sarcoma virus), CMV (cytomegalovirus), VHC (virus de l'hépatite C), VZV (varicella zoster virus) [38]. En 2012 seuls deux anticorps monoclonaux étaient approuvés par la FDA, l'un pour la prévention du RSV (Palivizumab) recommandé chez les enfants à haut risque, l'autre contre la rage (Raxibacumab) [39].

Récemment des anticorps ont été produits contre des agents de maladies émergentes (Marbourg, Chikungunya et Ebola), mais leur utilisation reste encore du domaine de l'investigation. Il en est de même des anticorps monoclonaux contre le virus de la dengue dont l'utilisation est rendue difficile par le nombre de sérotypes et le risque de facilitation virologique, ou encore contre l'hépatite B. Un essai vient d'être publié montrant un effet d'anticorps anti VIH [40].

AUTRES UTILISATIONS D'ANTICORPS MONOCLONAUX

D'autres anticorps sont utilisés dans la thrombose en inhibant l'agrégation plaquettaire, l'ophtalmologie (DMLA, néovascularisation rétinienne), la transplantation (rejet de greffe et maladie du greffon contre l'hôte), ainsi que dans certaines hémopathies non citées préalablement (maladie de Castleman, hémoglobinurie paroxystique nocturne). D'autres anticorps monoclonaux sont utilisés dans des maladies génétiques, comme le syndrome hémolytique et urémique atypique et l'hypercholestérolémie familiale.

INNOVATION INDUSTRIELLE, SURVEILLANCE ET RÉGLEMENTATION DES ANTICORPS MONOCLONAUX

En 2015, aucun anticorps commercial ne provenait du secteur Recherche et Développement des industries françaises. Trois seulement étaient produits en France, c'est-à-dire 3 % des anticorps utilisés. Parmi les 500 en développement clinique, seule une douzaine pourrait à terme être d'origine française. Les anticorps monoclonaux présentent un large choix de nouvelles indications thérapeutiques Il faut cependant rester vigilant dans leur utilisation et favoriser l'harmonisation de la réglementation et des recommandations sur leur emploi. En même temps des informations basées sur l'évidence clinique sont nécessaires pour guider les choix, aussi bien des produits disponibles que des pathologies où ils pourraient être efficaces. Les patients doivent être informés des produits qu'ils reçoivent. Des coûts différents selon les pays et les systèmes de santé peuvent contribuer à des différences notables selon le lieu de leur utilisation. La pharmacovigilance reste cruciale et nécessite des données collectées dans les différents pays qui les utilisent. Des rapports périodiques sur leur emploi doivent être effectués. La responsabilité académique est donc considérable tant pour guider leur utilisation, évaluer l'efficacité comparative des produits, suivre et favoriser les innovations thérapeutiques, qu'il s'agisse du type d'anticorps monoclonaux ou des séquences de leur administration. Il faut aussi guider les pouvoirs publics dans les recommandations de leur utilisation et coût. Trois des quatre traitements les plus onéreux en 2014 étaient des anticorps monoclonaux. Une surveillance particulière doit être exercée lors de leur utilisation car les complications secondaires ne sont pas négligeables. Récemment des accidents (infarctus) ont été détectés lors de traitements par les inhibiteurs de la voie CD40-CD40 ligand. Liés à la présence de ces molécules sur les plaquettes, ils ont entraîné l'arrêt des essais chez l'homme. De même, comme signalé plus haut, les anti-CD3 impliquent une vigilance particulière. Leur emploi nécessite ainsi une surveillance, de même que l'identification pré-thérapeutique des facteurs qui pourraient prédire leur efficacité. Les tests compagnons sont ainsi d'importance mais les exemples de réussite sont rares. Dans la majorité des cas il est difficile d'évaluer les chances de succès, comme de prédire les complications secondaires.

En **conclusion** l'utilisation des anticorps monoclonaux dans de nombreuses pathologies représente aujourd'hui un nouvel espoir thérapeutique dans diverses indications, dont celles du cancer, maladies auto-immunes et inflammatoires, maladies infectieuses. Leur succès dépend de l'identification des cibles présentes sur les cellules pathologiques, mais aussi d'une connaissance approfondie des différentes fonctions que peuvent avoir ces anticorps, dont l'une, majeure, est de stimuler un système immunitaire inhibé ou défaillant par l'intermédiaire des molécules de costimulation. Ce phénomène bouleverse un paradigme ancien : l'insuffisance d'efficacité du système immunitaire, notamment lors des cancers. Il faut ainsi favoriser des recherches qui doivent être poursuivies à tous les niveaux, cibles, ingénierie et fonction des anticorps, indications légitimant des interactions entre

différentes disciplines, entre chercheurs académiques et industriels, de même qu'une vigilance socio-économique et commerciale pour leur développement et réglementation. Un programme national réunissant les disciplines concernées ainsi que les différents métiers (administratifs des ministères concernés et de l'assurance maladie, cliniciens, chercheurs et industriels du domaine) pourrait y contribuer. Ainsi la Recherche doit être soutenue à l'aune de ces enjeux. Comme le coût de ces biothérapies devient considérable pouvant atteindre plusieurs centaines de milliers d'euros par patient, ainsi que le souligne un rapport récent de l'Académie [41], des études médicales bénéfices / risques robustes apparaissent indispensable pour fonder les décisions de prise en charge par l'assurance maladie comme recommandé dans ce précédent rapport ainsi qu'une concertation européenne pour fonder les choix scientifiques, politiques et économiques de leur utilisation médicale.

RÉFÉRENCES

[1] Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. 1975;256:495-7.

[2] Shuptrine C.W, Surana R, Weiner LM. Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. Semin Cancer Biol. 2012;22:3-13.

[3] Chan A, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. Nat Rev Immunol. 2010;10:301-16.

[4] Schneider-Merck T1, Lammerts van Bueren JJ, Berger S, Rossen K, van Berkel PH, Derer S et al. Human IgG2 antibodies against epidermal growth factor receptor effectively trigger antibody-dependent cellular cytotoxicity but, in contrast to IgG1, only by cells of myeloid lineage. J. Immunol. 2010;184:512-20.

[5] Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. Semin Hematol. 2010; 47:115-23.

[6] Redman J M, Hill EM, Aldeghaither D, Weiner LM. Mechanisms of action of therapeutic antibodies for cancer. Mol immunol. 2015;67:28-45.

[7] Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. J Biol Chem. 1990;265:7709-12.

[8] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE et *al.* Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science. 1989;244:707-12.

[9] Hudis CA. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med. 2007;357:39-51.

[10] Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E et *al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a ran- domised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2013;14:461-71.

[11] Liu JP, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ, Efstratiadis A. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). Cell. 1993; 75:59-72.

[12] Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2016 [Epub ahead of print]

[13] Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. MAbs. 2010;2:165-75

[14] Holland PM. Death receptor agonist therapies for cancer, which is the right TRAIL? Cytokine Growth Factor Rev. 2014;25:185-93.

[15] Lim SH, Levy R. Translational medicine in action: anti-CD20 therapy in lymphoma. J. Immunol. 2014;193:1519-24.

[16] de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, et *al.* Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 mono- clonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. J. Immunol. 2011;186:1840-8.

[17] Balasa B, Yun R, Belmar NA, Fox M, Chao DT, Robbins MD, Starling GC, et *al.* Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF-alpha pathways. Cancer Immunology, Immunotherapy. Cell. 2015;64:61-73.

[18] Hallek, M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. Blood. 2013;122:3723-34.

[19] Linsley PS, Greene JL, Brady W, Bajorath J, Ledbetter JA, Peach R.. Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with simi- lar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors. Immunity. 1994;1: 793-801.

[20] Pardoll, DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12:252-64.

[21] Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, Korman AJ, Allison JP. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. J Exp Med. 2009;206:1717-25.

[22] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et *al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363:711-23.

[23] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF et *al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012 ; 366:2443-54.

[24] Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH et *al.* Survival durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol. 2014;32:1020-30.

[25] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P et *al.* Safety and activity of anti PD-L1 antibody in patients with advanced cancer,.N Engl J Med. 2012;366:2455-65.

[26] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. J Clin Oncol. 2015;33(17):1974-82.

[27] Smaglo BG, Aldeghaither D, Weiner LM. The development of immunoconjugates for targeted cancer therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11:637-48.

[28] Robak T, Robak E. Current phase II antibody-drug conjugates for the treatment of lymphoid malignancies. Expert Opin Investig Drugs. 2014;23:911-24

[29] Mendler CT, Friedrich L, Laitinen I, Schlapschy M, Schwaiger M, Wester HJ et *al.* High contrast tumor imaging with radio-labeled antibody Fab fragments tailored for optimized pharmacokinetics via PASylation. MAbs. 2015;7:95-109

[30] Targan SR1, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T et *al.* A Short-Term Study of Chimeric Monoclonal Antibody cA2 to Tumor Necrosis Factor α for Crohn's Diseas. N Engl J Med. 1997;337:1029-36

[31] Lügering A, Schmidt M, Lügering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. Gastroenterology. 2001;121(5):1145-57.

[32] Sands MF, Blume JW, Schwartz SA. Successful treatment of 3 patients with recurrent idiopathic angioedema with omalizumab. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(4):979-81.

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

[34] Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ et *al.* B-Cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008;358:676-88.

[35] Jacobi AM, Goldenberg DM, Hiepe F, Radbruch A, Burmester GR, Dörner T. Differential effects of epratuzumab on peripheral blood B cells of patients with systemic lupus erythematosus versus normal controls. Ann Rheum Dis. 2008;67:450-7.

[36] Smith SL. Ten years of orthoclone OKT3 (muromonab-CD3): J Transpl Coord. 1996 ; 6(3):109-19.

[37] Mabry R1, Lewis KE, Moore M, McKernan PA, Bukowski TR, Bontadelli K et *al.* Engineering of stable bispecific antibodies targeting IL-17A and IL-23. Protein Eng Des Sel. 2010;23:115-27.

[38] Marasco WA, Sui J. The growth and potential of human antiviral monoclonal antibody therapeutics. Nat Biotechnol. 2007;25:1421-34.

[39] Saylor C,Dadachova E, Casadevall A. Monoclonal antibody-based therapies for microbial diseases. Vaccine. 2009;27 Suppl 6:G38-46.

[40] Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, Seaman MS, West AP Jr, Buckley N et *al.* Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing anti body 3BNC117. Nature. 2015;522:487-91.

[41] Huguier M, Milhaud G, Denoix de Saint Marc R, Bouvenot G. Observations sur le coût des nouveaux traitements et solidarité nationale. Bull Acad Natle Med. 2016;200:623-37

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1037-1039, séance du 10 octobre 2017

INFORMATION

Une introduction aux Mathématiques et *Big Data* en cancérologie

Mots-clés : Mégadonnées. Big Data. Informatique. Recherche

Bernard NORDLINGER *

L'analyse des mégas donnés (*Big Data*) ouvre d'importantes perspectives pour la recherche médicale et notamment la recherche sur le cancer. De nombreux acteurs publics mais aussi privés s'y sont investis. La France dispose d'atouts majeurs dans ce domaine avec une recherche en cancérologie au meilleur niveau international et des mathématiciens de très grande valeur.

L'Académie nationale de médecine et l'Académie des Sciences se sont associées pour créer un groupe de travail bi-académique intitulé « Mathématiques, Big Data et cancérologie ». Ce groupe de travail est composé de mathématiciens, informaticiens, statisticiens, cancérologues, chirurgiens, onco-généticiens, etc. Son but est de stimuler la réflexion, favoriser la coopération entre les différents acteurs et faire des propositions pour aider au développement de cette recherche en France par des partenariats et des initiatives publiques et privées.

Par *Big Data* on entend l'ensemble des nouvelles méthodes mathématiques et statistiques permettant la collecte, le stockage et l'analyse des données et leur utilisation pour améliorer les connaissances, la prévention et le traitement des cancers.

L'intérêt du sujet est lié à l'explosion de la quantité de données collectées notamment via internet et les objets connectés, aux grandes capacité de recueil et de stockages de ces données, aux hauts débits de transmission de l'information, enfin au perfectionnement des méthodes d'analyse grâce à des algorithmes de plus en plus perfectionnés.

Ces données sont les traces que nous laissons, volontairement ou non, sur internet, nos téléphones, mais aussi les banques et les assureurs, les objets connectés. Dans certains cas les propriétaires des données ont donné leur consentement à l'utilisation

* Membre de l'Académie nationale de médecine

de leurs données personnelles, mais ce n'est pas toujours le cas. L'usage de données non consenties peut poser problème.

Les données non structurées (vidéos, enregistrements vocaux, textes non numérisés...) sont beaucoup plus abondantes que les données structurées et leur exploitation présente pour l'avenir une haute valeur ajoutée. Des algorithmes perfectionnés permettent même de retrouver des données manquantes.

Ainsi l'émergence du numérique pourrait modifier nos comportements : pour certains on passerait de l'ère de la possession des données à celle du partage...

Une autre question parmi celles qui se posent est de savoir si la quantité des données analysées que permettent les *Big Data* peut compenser une qualité imparfaite, autrement dit si l'exhaustivité permet d'être moins exigeant sur l'exactitude des informations.

En matière d'accès aux données publiques, la loi SNDS (décrets d'application décembre 2016) regroupe les données du PMSI, de la CNAM, du registre des causes de décès de l'INSERM et de la caisse de solidarité, en un seul registre, unique au monde. Elle ouvre en principe l'accès aux méga données publiques à des fins de recherche. Il restera à savoir si des conditions d'accès trop strictes, destinées à protéger la vie privée des individus, ne deviendront pas en pratique des obstacles empêchant leur utilisation pour la recherche.

Des registres privés (*The cancer genome atlas*, *Cancerlinq* de l'ASCO...) s'ouvrent également.

Pour certains l'ère des *Big Data* amènerait un changement de paradigme de la recherche médicale : on passerait ainsi d'une recherche fondée sur une hypothèse suivie d'une démonstration (études cliniques phases I, II, III) à une analyse directe des données (*data mining*), pour découvrir des corrélations, des tendances, mêmes à partir de signaux faibles méconnus auparavant. En laissant « parler les données » on découvrirait des relations dont on n'aurait pas soupçonné l'existence. Ensuite il resterait à expliquer. Il est plus probable que la plupart des recherches de corrélations seront plus efficaces en étant orientées par une hypothèse.

Les mathématiques et l'analyse des *Big Data* trouvent des applications dans de nombreux domaines de la cancérologie, notamment pour :

— Aider l'industrie pharmaceutique à la recherche de nouvelles molécules ou de plus anciennes dont l'efficacité n'avait pas été prouvée.

— Associer phénotype et génotype grâce au croisement des bases de données cliniques et génétiques stockées dans les plateformes. Des sociétés privées proposent déjà aux hôpitaux des services d'analyse et d'interprétation de profils génomiques de leurs patients atteints de cancer.

— Identifier des marqueurs épigénétiques qui contrôlent la prolifération tumorale dans les tumeurs.

— Partager des résultats expérimentaux entre différents laboratoires.

— Modéliser la progression des tumeurs et des métastases en fonction de la réponse au traitement grâce à des algorithmes perfectionnés qui prennent en compte les données d'imagerie et les caractéristiques cellulaires.

— Améliorer l'efficacité des méthodes actuelles d'épidémiologie pour mieux identifier les facteurs de risque qui influencent la survenue des cancers. Les réseaux sociaux peuvent aussi se révéler des sources d'information utiles pour détecter précocement des épidémies.

— Développer des algorithmes d'aide au diagnostic et au traitement avec le but avoué de permettre aux médecins d'économiser du temps, mais aussi, pour certains, pour que les patients puissent se passer de médecin !

Mathématiques et *Big Data* ouvrent des perspectives immenses dans le domaine de la médecine et de la cancérologie en particulier, mais, comme tout progrès, ils amènent de nouvelles questions, notamment celles qui concernent la protection des données et le respect de la vie privée. Les considérations éthiques doivent être traitées. Les données doivent être contrôlées, anonymisées et pseudonymisées.

Nous vivons une période exaltante de développement exponentiel des moyens de recherche en cancérologie. Il faut les connaitre pour mieux les exploiter, mais ne pas oublier que sur internet « le service est gratuit, nous sommes le produit ».

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1041-1044, séance du 19 septembre 2017

Séance dédiée : « La chirurgie robotique »

ÉDITORIAL

La chirurgie robot-assistée

Mots-clés : Robot/Chirurgie

Robotic-assisted surgery

Key-words : Robotics/Robotic. Assisted/Surgery

Michel HUGUIER *

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

> « La tête sans la main qui réalise reste impuissante, mais une main habile sans la tête qui la dirige est un instrument aveugle ».
>
> Claude Bernard, 1865.
> *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale.*

À l'Académie de médecine, la première présentation sur la chirurgie robot-assistée a été faite en 2001. Vingt cas de chirurgie des artères coronaires, assistée par ordinateur avaient été rapportés [1]. L'année suivante, l'aide au geste chirurgical par les navigateurs et les robots a fait l'objet d'un rapport adopté à l'unanimité [2].

Depuis, le pourcentage d'interventions chirurgicales robot-assistées a considérablement augmenté dans les pays riches [3]. Aujourd'hui, toutes les interventions réalisées en chirurgie vidéo-assistée l'ont aussi été en chirurgie robot-assistée dans toutes les spécialités chirurgicales. Les publications et les revues consacrées à la chirurgie robot-assistée se sont multipliées. Mais elles ont surtout porté sur la faisabilité de la technique et sur des comparaisons rétrospectives avec d'autres techniques.

* Membre de l'Académie de médecine.

Cela explique que la chirurgie robot-assistée puisse aujourd'hui susciter deux points de vue assez différents. Les exposés de cette séance contribueront à aider chacun à nourrir sa réflexion sur le sujet.

Un premier point de vue peut être qualifié de « robotphile ». Il souligne les avantages techniques de la chirurgie robot-assistée par rapport à la chirurgie vidéo-assistée. Ce sont : 1) une très grande possibilité de rotation des mouvements dans l'espace des bras du robot qui supportent les instruments ; 2) la transmission mécanisée des gestes du chirurgien de la console devant laquelle il est installé vers les instruments supportés par le robot estompe, voire supprime les tremblements éventuels de l'opérateur ; 3) enfin une vision du champ opératoire en trois dimensions et de haute définition facilite la navigation de l'opérateur...

La combinaison de ces avantages permet, en principe, des dissections plus fines, plus précises. Le robot a même facilité l'usage de nouvelles voies d'abord : ainsi, en chirurgie thyroïdienne, pour éviter toute incision et toute cicatrice cervicale, la voie d'abord axillaire a été développée ; la même voie a été utilisée pour réaliser des mastectomies sous-cutanées conservant aréole et mamelon avec reconstitution immédiate du sein par prothèse.

Les recherches ouvrent de nouvelles perspectives. Des robots mous pourront se faufiler dans l'oreille externe pour atteindre et traiter des lésions de l'oreille interne. Ils pourront encore passer entre des organes abdominaux sans les délabrer pour atteindre des lésions profondes. Des robots autonomes, guidés par des examens morphologiques préopératoires, ne nécessiteront plus que la supervision d'un chirurgien, notamment dans l'implantation de certaines prothèses en orthopédie [4]. Des robots intelligents à mémoire de forme permettront de réaliser des sutures digestives avec la plus grande sécurité... [1]

À côté de ce point de vue « robotphile », un autre point de vue est moins symbolique de modernité, mais plus pragmatique : le rêve fait place à la réalité.

Tout d'abord n'est-il pas un peu choquant de constater que la robotique contribue à l'évolution industrielle et commerciale de l'exercice médical ? L'équipement en robots d'établissements chirurgicaux publics ou privés devient un argument publicitaire pour attirer la clientèle. Citons des exemples, trouvés sur internet : « Le groupe hospitalier N est l'un des plus avancés en France en ce qui concerne la chirurgie robotique » ; « Depuis son ouverture, l'hôpital Y dispose d'un robot chirurgical de la dernière génération » ; « Une salle opératoire est dédiée à la chirurgie robotique au sein du site opérationnel de l'hôpital Z ».

L'absence de retour de force dans la chirurgie robot-assistée est un inconvénient par rapport à la chirurgie vidéo-assistée.

[1] À titre de comparaison, il convient cependant de rappeler qu'en 1991, J Moreaux pouvait faire état de 226 resections-anastomses sigmoïdiennes électives pour sigmoïdites diverticulaires dont 50 % étaient abcédées sans aucun décès et sans aucune fistule anastomotiques. Bull Acad Natle Med 1991;175:1285-91.

Par ailleurs, des études ont montré que les périodes d'apprentissage de la chirurgie robot-assistée étaient assorties d'un taux élevé de complications [5]. Il faut espérer que les écoles de chirurgie robot-assistée amélioreront les courbes d'apprentissage ce qui est l'objet de l'exposé de J. Hubert [6].

En définitive, seules des études comparant la chirurgie robot-assistée aux autres techniques chirurgicales permettraient de se faire une bonne opinion sur l'amélioration du service rendu par le robot. Des comparaisons rétrospectives montrent, dans l'ensemble, des résultats peu différents selon les techniques [7-11]. En chirurgie colo-rectale, elle réduirait la morbidité [7], mais cet avantage n'est pas observé dans une autre étude [8]. Des résultats similaires ont été observés dans la chirurgie du cancer de l'endomètre [9] ou du cancer du poumon [10]. Dans les cancers de la prostate, à propos desquels J.L. Descotes fera état de son expérience, le seul bénéfice habituellement observé est une diminution des troubles de l'érection [11]. En revanche, toutes ces comparaisons rétrospectives montrent que le coût de la chirurgie robotique est de 30 % à 40 % plus élevé que celui de la chirurgie vidéo-assistée.

On dispose encore de peu d'essais randomisés comparant la chirurgie robot-assistée avec la même chirurgie sans robot [8,11]. Leurs résultats sont similaires à ceux des comparaisons rétrospectives. Aujourd'hui, l'amélioration du service rendu par le robot est donc faible, voire insuffisant par rapport à son surcoût. J. Belghiti évoquera ce problème à partir de son expérience d'ancien président de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux de la Haute autorité de santé.

RÉFÉRENCES

[1] Loisance D, Houël R, Kirsch M, Rosanval O, Thebert D. La Chirurgie des coronaires assistée par ordinateur. Bull Acad Natle Med. 2001;185:1225-38.

[2] Chouard CH, Dubois F. L'aide au geste chirurgical par les navigateurs et les robots. Bull Acad Natle Med. 2002;186:1091-102.

[3] Damle A, Damle RN, Flahive JM, Schlussel AT, David JS, Sturrock PR et *al.* Diffusion of technology : trends in robotic-assisted colorectal surgery. Am J Surg 2017;Mar 21. Pii : S 0002-9610(16) 30934-5.

[4] Liew MH, Goh GS, Pang HN, Tay DK, Lo NN, Yeo SS. Computer-assisted stereotaxic navigation improves the accuracy of mechanical alignment and component positioning in total knee arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg. 2016;136:1173-80.

[5] Lännerfors C, Revnisson P, Gepperts, Persson J. The effect of increased experience on complications in robotic hysterectomy for malignant and benign gynecological disease. J Robot Surg. 2015;9:321-30.

[6] Young K, Perez M, Hubert N, Hossu G, Perrenet C, Hubert J. Effectiveness of an integrated video recording and replay system in robotic surgical training. Ann Surg. 2017;265:521-6.

[7] Lorenzon L, Bini F, Balducci G Ferri M, Salvi PF, Marinozzi F. Laparoscopic versus robotic-assisted colectomy and rectal resection : a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2015;31;161-73.

[8] Silva-Velazco J, Dietz DW, Stocchi L, Costeldio M, Gorgun E, Kalady MF et *al.* Considering value in rectal cancer surgery. An analysis of costs and outcome based on open, laparoscopic, and robotic approach for proctectomy. Ann Surg. 2017;265:960-4.

[9] Chan JK, Gardner AB, Taylor K, Thomson CA, Blansik K, Yu X et *al.* Robotic versus laparoscopic versus open surgery in morbidly obese endometrial cancer patients. A comparative analysis of total charges and complication rates. Gynecol Oncol 2015;139:30065.

[10] Liang H, Liang W, Zhao L, Chen D, Zhang J, Tang S et *al.* Robotic versus video-assisted lobectomy/segmentectomy for lung cancer : a meta-analysis. Ann Surg 2017;juin: sous presse.

[11] Long JA, Peinas G, Fiard G, Leprêtre M, Delaitre-Bonin C, Rébillard X et *al.* Robot assisted radical prostatectomy : what are the evidence at the time of a specific funding ? Prog Urol. 2017; 27:146-57.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1045-1057, séance du 19 septembre 2017

COMMUNICATION

Chirurgie assistée par robot : principes et indications ; formation et évaluation des compétences

Mots-clés : Robot. Chirurgie robotique. Enseignement. Simulation. Évaluation des compétences. Da Vinci. DV-Trainer

Robotic-assisted surgery: principles and indications; learning and assessment of competencies

Key-words: Robot. Robotic surgery. Teaching. Simulation. Competence assessment. Da Vinci. DV-Trainer

Jacques HUBERT *

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

RÉSUMÉ

La robotique, ou plutôt la télémanipulation chirurgicale a connu un développement exponentiel depuis son introduction en 1999. De l'urologie, spécialité principale utilisatrice pendant plusieurs années, elle a étendu son domaine à la gynécologie, la chirurgie générale, puis à la plupart des spécialités. La formation en robotique, gérée jusqu'ici par l'industriel, comme pour la conduite automobile au début du XXe siècle, doit maintenant être prise en main par les professionnels, sociétés savantes, collèges d'enseignants et universités. Elle comporte trois étapes : la formation de base commune à toutes les spécialités, formation à la maitrise technique du robot ; la formation avancée, spécifique à chaque spécialité et chaque intervention ; et la formation non technique, encore plus nécessaire en robotique qu'en chirurgie conventionnelle. La formation ne peut être dissociée de l'évaluation des compétences, indispensable avant mise en pratique sur l'humain.

* Service d'Urologie, IADI-UL-INSERM (U1254). CHU de Nancy Brabois, Allée de Morvan, 54511 Vandœuvre les Nancy. Tél : 03 83 15 36 94. Fax : 03 83 15 31 40. Courriel : j.hubert@chru-nancy.fr.

Tirés à part : Professeur Jacques Hubert, même adresse
Article reçu et accepté le 3 octobre 2017

SUMMARY

Robotic surgery, or rather remote surgical manipulation, has grown exponentially since its introduction in 1999. From urology, main specialty user for several years, she extended her field to gynecology, general surgery and to most specialties. Robotic training, which until now has been managed by the industry, as did the car industry in the early twentieth century, has now to be handled by professionals, scientific societies, teachers' colleges and universities. It consists of three stages: basic training which is common to all specialties, and aims to master robotic technical skills ; advanced training, specific to each specialty and procedure ; and non-technical training, even more necessary in robotics than in standard surgery. Training cannot be dissociated from skills' assessment, which is essential before being put into practice on human beings.

INTRODUCTION

La robotique chirurgicale

Née à la fin des années 1990, la robotique chirurgicale a rapidement connu un développement exponentiel, avec en 2017 plus de 700 robots da Vinci (Intuitive Surgical®, Sunnyvale, CA, USA) implantés en Europe, et plus de 2700 aux USA.

Après l'urologie, historiquement première spécialité utilisatrice, le robot a été adopté principalement par la gynécologie, la chirurgie digestive, mais également par les chirurgies thoracique, vasculaire, pédiatrique et même ORL.

Ce développement pose, comme pour toutes les nouvelles technologies, la question d'une formation adaptée, et également celle de la validation des compétences.

La relation entre le chirurgien et son patient passe en effet par une interface « maître — esclave » (console de commande — robot) inédite en médecine, certes améliorée par l'informatique, mais qui demande une familiarisation avec l'interface (manettes, caméra, pédales,...) et l'acquisition d'automatismes, préalable à tout geste chirurgical robotique, comme lors de l'apprentissage de la conduite automobile ou du pilotage aérien.

Les méthodes d'apprentissage classiques doivent être repensées, en s'inspirant des expériences médico-chirurgicales passées (cœliochirurgie) ou de cultures différentes comme l'aéronautique où l'interface homme-machine et les coûts techniques ont imposé depuis longtemps cette adaptation des méthodes de formation.

1. Évolution des techniques chirurgicales : ouverte / cœlioscopique / assistée par robot

La cœliochirurgie a débuté en France dans les années 1980 [1]. Par manque de chirurgiens expérimentés, l'apprentissage de cette technique très différente de la voie

ouverte n'a pas été codifié pendant des années. Une grande partie de cet apprentissage s'est faite lors de la pratique clinique et des complications graves qui n'existaient plus en chirurgie ouverte étaient réapparues [2].

Depuis, la formation s'est structurée, faisant appel à un entraînement sur pelvitrainer, sur simulateurs (Symbionix®, LapSim®, Lap-X® ...), ou sur l'animal [3]. Une forme de compagnonnage reste également possible compte tenu de la proximité physique du chirurgien et de son aide.

Aux USA, des sociétés savantes telles l'American College of Surgeons (ACS) et la Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) ont développé en 2004 les Fundamentals in Laparoscopic Surgery (FLS), formation et évaluation obligatoires pour un chirurgien avant de pouvoir prétendre à une activité chirurgicale laparoscopique clinique [4].

La chirurgie robotique est apparue à la fin des années 1990. Les premiers robots développés par la société Computer Motion (bras porte-endoscope — Aesop® — puis bras opérateurs robotisés — Zeus® —) n'atteignaient pas le niveau de précision apporté par le robot da Vinci créé par la société Intuitive Surgical®.

Les premiers robots ont été implantés en 2000, à une époque pionnière où les indications de ce type de chirurgie étaient encore inconnues et la formation non codifiée.

Certaines équipes comme celle de Nancy ont pris l'option d'un entraînement à l'Ecole de Chirurgie durant un an utilisant le robot sur des organes ex-situ puis sur le cochon [5], avant de passer à la chirurgie robotique clinique. Les très bons résultats ont montré la pertinence d'une telle démarche qui est cependant restée exceptionnelle. En effet, par la suite, c'est la société commercialisant le robot qui a imposé ses normes de formation aux centres acquérant leur matériel.

2. Qu'est-ce qu'un robot chirurgical ?

Le terme « robot » dérive du tchèque « robota », qui veut dire « travail, corvée ». Il a été utilisé la première fois en 1921 dans une pièce de Karel Capek où un savant avait créé un humanoïde capable d'accomplir tous les travaux d'un homme [6].

Le terme est dorénavant consacré pour le « robot » chirurgical bien qu'il soit mal adapté : ce dernier est en fait un télémanipulateur, sorte de pantographe avec interface informatique qui reproduit à distance et en temps réel les mouvements imprimés par le chirurgien aux manettes de commande. Un robot serait au contraire une machine programmée, capable d'accomplir des tâches de façon autonome.

3. Quels sont les apports de la chirurgie robotique ?

L'interface informatique filtre les mouvements, fait disparaître le tremblement physiologique et permet une démultiplication du geste adaptée au grossissement de l'image [7].

Le double système optique relié à deux caméras tri CCD apporte une vision endoscopique en 3D et haute définition. La caméra est portée par un bras du robot, ce qui assure une stabilité de l'image. L'agrandissement de l'image est contrôlé par le chirurgien. Celle-ci peut également bénéficier de traitements informatiques comme la fluorescence en vision infra-rouge après injection intra veineuse de vert d'indocyanine.

Les instruments sont améliorés par rapport à ceux de la cœlioscopie classique, essentiellement grâce à une articulation supplémentaire endocorporelle, ce qui rétablit les 7 degrés de liberté du membre supérieur. L'intuitivité des mouvements reproduisant la gestuelle chirurgicale classique, l'absence de tremblement physiologique et la démultiplication apportent une précision extrême au geste.

La position du chirurgien est nettement améliorée sur le plan ergonomique, puisqu'il travaille assis, les avant-bras sur des appuie-bras ; son regard plonge dans l'image, ses mains en contrebas, rétablissant un axe yeux-mains perdu en chirurgie laparoscopique [8].

Utilisé avant tout pour les interventions mini-invasives cœlioscopiques, le robot apporte des avantages visibles par le patient que sont les petites cicatrices ; l'absence de différence extérieure post-opératoire par rapport à la coeliochirurgie classique explique probablement grand nombre de critiques vis-à-vis de la chirurgie robotique dont le coût paraît alors prohibitif.

Le robot apporte surtout des avantages invisibles mais perçus par le chirurgien et à qui ils paraissent évidents :

— qualité de dissection, de suture ...
— transfert direct de la technique ouverte une fois la machine maîtrisée
— actes complexes rendus possibles
— absence de fatigue

Tous avantages indirects pour le patient, mais difficilement quantifiables, qui permettent de repousser très largement les limites de la cœlioscopie...

4. Quelles en sont les applications ?

La cible visée par la société Intuitive Surgical® lors de l'introduction du robot da Vinci sur le marché mondial était la chirurgie cardiaque et en particulier les pontages coronariens [9].

Les faits ont rapidement montré que la première spécialité à en bénéficier était l'urologie puisque les premières publications ont concerné cette spécialité pour des interventions considérées comme difficiles en cœlioscopie classique : cure de syndrome de la jonction pyélo-urétérale [10], prostatectomie [11, 12], néphrectomie partielle [13].

Jusque 2007, la très grande majorité des interventions réalisées au robot étaient urologiques, mais depuis, la chirurgie gynécologique a pris une place importante (hystérectomie totale pour cancer, myomectomies ...) et représente en 2016 un plus

grand nombre d'interventions que l'urologie aux USA. D'autres spécialités comme la chirurgie digestive, thoracique, pédiatrique ont adopté la technique ; certaines comme l'ORL pour des indications qui n'étaient pas prévisibles [14].

5. La formation à la chirurgie robotique : un nouveau paradigme pédagogique

Le nom de la société commercialisant le robot laisse penser que sa manipulation serait « intuitive », et de fait, la courbe d'apprentissage est souvent présentée comme réduite. Mais est-ce vraiment le cas ?

Les courbes d'apprentissages sont maintenant connues et publiées pour différentes spécialités : analysant la durée opératoire en fonction du nombre d'interventions pratiquées, toutes les courbes sont superposables : il faut 2 à 6 fois plus de temps pour les premières interventions et 20 à 40 interventions au chirurgien pour atteindre une durée opératoire en plateau [14, 15, 16]. C'est à dire que ces 20 à 40 premiers patients ont été nécessaires au chirurgien pour se former à l'utilisation de la plate-forme robotique.

Cette pratique vient en contradiction avec les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2012 : « jamais la 1re fois sur le patient » [17]. La HAS préconise à juste titre l'introduction de la simulation dans la formation médicale ; la robotique est un exemple concret où son utilisation apporte une plus-value à tous les stades de la formation.

Par ailleurs, une enquête de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) du 12 février 2014 sur les évènements indésirables graves liés à la chirurgie robotique a conclu que 45 % des causes étaient en rapport avec la formation de l'ensemble de l'équipe utilisatrice (chirurgien, aide opératoire) et recommandait que chaque utilisateur puisse bénéficier d'une formation complète avant la réalisation d'une intervention chirurgicale [18].

Alors qu'en chirurgie ouverte puis en cœlioscopie l'apprentissage se faisait par compagnonnage, avec une acquisition des différentes habiletés au contact d'un senior, la chirurgie robotique impose un éloignement entre le chirurgien et son aide et l'acquisition d'habiletés techniques très spécifiques. Ceci impose de repenser la formation pour ne pas renouveler l'expérience de la cœliochirurgie des années 1980.

Les modalités de cette formation demandent encore à être précisées, évaluées et standardisées, avec des normes françaises et internationales.

6. Les étapes de la formation en robotique

Elles peuvent être catégorisées en trois étapes :

a) Formation aux habiletés de base :

Indispensable quel que soit la spécialité, elle vise à une maîtrise technique de la console du robot et à l'acquisition d'automatismes indispensables pour pouvoir

ensuite concentrer son attention à la conduite de l'intervention. De la même manière qu'en conduite automobile il ne faut plus avoir à réfléchir quelle séquence de mouvements faire pour changer de vitesse, mettre ses essuie-glaces en route ou allumer ses codes et ainsi pouvoir se concentrer sur la route : au robot il ne faut plus avoir à réfléchir pour utiliser les manettes de commandes, le débrayage des instruments, la coagulation mono / bipolaire, déplacer la caméra ou mettre en route le 4e bras.

Cette formation a beaucoup bénéficié du développement des simulateurs de chirurgie robotique [19] ; elle doit être progressive, basée sur la simulation qui a prouvé son efficacité dans l'acquisition de ces habiletés de base [20]. Elle doit également inclure des enseignements théoriques qui peuvent être effectués en e-learning, puis des exercices sur la vraie console robotique. Ces exercices sur modèles inanimés (« drylab » des anglo-saxons) ont une haute validité [21] et peuvent faire appel à différents modèles pour simuler des temps opératoires particuliers [22]. Des exercices en microchirurgie où le chirurgien a une activité très similaire à celle du robot ont été proposés [23]. L'entrainement sur des modèles animaux a longtemps été la méthode la plus répandue mais doit être limitée au maximum, tant pour des raisons de coût que d'éthique [24] et effectué uniquement en fin de formation, dernière étape avant la chirurgie sur l'humain.

Cette formation aboutit à acquérir une compétence à la console permettant de réaliser des interventions simples sans risques pour le patient : un équivalent de « permis de conduire ».

La durée nécessaire pour cette formation est sujette à discussion.

Un temps minimum doit cependant y être consacré, très vraisemblablement supérieur la journée proposée le plus souvent par la société commercialisant le robot.

Si l'on se réfère à des formations pour d'autres technologies, non médicales, on constate par exemple que l'apprentissage de la conduite automobile nécessite une vingtaine d'heures, que le brevet de pilote privé d'avion est passé après 45 heures, et que les durées sont similaires pour le permis bateau, le planeur etc.

En chirurgie robotique, certains préconisent plus de 100 heures de formation [25].

Le diplôme interuniversitaire de chirurgie robotique développé à Nancy propose 5 jours de formation intensive, après validation d'un enseignement en ligne.

Certains incluent dans cette étape la formation auprès du patient (son installation sur la table d'opération, la création du pneumopéritoine, la mise en place des trocarts) [26] ; cependant celle-ci fait déjà partie des habiletés connues du chirurgien laparoscopiste. S'y ajoutent simplement la gestion de la bonne position des trocarts et leur arrimage aux bras du robot.

Le rôle de l'assistant qui reste présent près du patient apparaît de plus en plus comme essentiel en chirurgie robotique [27], et une étape utile voire indispensable pour tout chirurgien avant de passer comme opérateur à la console de commande [28].

b) Formation avancée :

Il s'agit de l'apprentissage des procédures chirurgicales, spécifique de chaque spécialité et de chaque intervention. Cette étape de la formation n'est profitable qu'à un chirurgien qui a préalablement une maîtrise technique de la console du robot.

Un chirurgien expérimenté en chirurgie ouverte ou laparoscopique, qui connaît l'anatomie et les différents temps opératoires, progressera alors beaucoup plus vite sur cette étape que le jeune chirurgien qui, plus ouvert aux nouvelles technologies, a peut-être acquis la maitrise de la console plus rapidement, mais a tout à apprendre des différentes procédures chirurgicales.

La formation avancée fait appel également à la simulation, avec des exercices simulant des actes techniques particuliers de chaque procédure, et de plus en plus des interventions virtuelles. L'entrainement sur modèles inanimés est également proposé, ainsi que de la chirurgie sur animal ou sur cadavre. Elle comporte également des observations de cas puis des interventions encadrées par un expert.

L'utilisation d'une double console permet un apprentissage en double commande [29], mais impose un coût substantiel.

c) Formation aux compétences non techniques (CNT)

À la console, le chirurgien est assis, sa tête placée contre les lunettes binoculaires de la console, isolant complètement sa vision de tout élément extérieur. De ce fait, la communication visuelle qui représente 80 % des transferts d'information en temps normal [30] se trouve inopérante, ce qui nécessite de développer de nouveaux modes de communication, outre les autres compétences non techniques indispensables au travail d'équipe que sont : la cognition (prise de décision et conscience de la situation), les interactions sociales (communication, coopération) et les facteurs personnels (leadership).

L'importance de ces CNT est de plus en plus prise en compte au bloc opératoire, car elles sont une des principales causes d'erreurs et de façon récente en chirurgie robotique [31, 32, 33].

Leur enseignement fait classiquement appel à des cours et à de la simulation avec immersion de l'équipe. Un nouveau type de simulateur, le Xperience™ Team Trainer (XTT, Mimic®) comporte deux simulateurs, l'un de la console du robot et l'autre de cœliochirurgie classique qui sont connectés entre eux et permettent au chirurgien et à son aide de travailler sur des exercices communs [34].

7. L'évaluation des compétences :

Formation et évaluation sont liées comme les deux faces d'une pièce de monnaie et l'absence de validation des compétences pose problème : aux USA, des hôpitaux

sont poursuivis en justice pour avoir autorisé à opérer des chirurgiens insuffisamment formés [35].

Les simulateurs amenés à une utilisation large permettent une évaluation simplifiée, automatique et objective des habiletés de base, et ont prouvé leur valeur prédictive [36, 37].

L'évaluation des compétences per-opératoires est plus complexe, basée sur l'observation, le visionnage de vidéos par des experts, voire l'évaluation par analyse participative (« crowdsourcing ») [38, 39, 40], et l'établissement de scores tels que OSATS, GEARS ou NOTSS et ICARS pour les CNT [41, 42].

Il est du rôle des sociétés savantes, collèges d'enseignants et universités d'évaluer ces méthodes et d'établir des recommandations sur la façon et les moments de les utiliser dans la carrière des chirurgiens, en s'inspirant peut-être de l'aéronautique où la simulation est largement employée lors de la formation initiale, mais également lors des certifications complémentaires, ainsi qu'après de longues périodes d'inactivité.

CONCLUSION

La chirurgie robotique a été adoptée de façon massive et est amenée à durer dans le temps : entre 2000 et 2017 le nombre de robots au USA est passé de 15 à 2700 et de 15 à 700 en Europe. D'autres sociétés s'intéressent à ce marché et leurs modèles de robot sont attendus avec impatience car la concurrence va encore améliorer l'accessibilité à cette technologie.

Un parallèle peut être fait entre l'apprentissage de la chirurgie robotique et celui de la conduite automobile : pour cette dernière, la formation a été assurée par les industriels au début du xxe siècle, mais depuis les choses ont été règlementées avec des formations assurées par des professionnels et des diplômes reconnus au niveau international.

Des normes françaises et internationales de formation et d'évaluation des compétences doivent maintenant être définies pour la robotique, par les sociétés savantes, collèges d'enseignants et universités, communes pour le robot actuel et les nouvelles plateformes à venir. Le coût de ces formations ne peut être assumé par les seules finances des centres de formation et des partenariats seront nécessaires avec les industriels de la robotique.

RÉFÉRENCES

[1] Litynski GS. Profiles in laparoscopy: Mouret, Dubois, and Perissat : The laparoscopic breakthrough in Europe (1987-1988). JSLS. 1999;3:163-7.

[2] Shea JA, Healey MJ, Berlin JA, Clarke JR, Malet PF, Staroscik RN, et *al.* Mortality and complications associated with laparoscopic cholecystectomy. A meta-analysis. Ann. Surg. 1996; 224:609-20.

[3] Gurusamy KS, Aggarwal R, Palanivelu L, Davidson BR. Virtual reality training for surgical trainees in laparoscopic surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2009 21:CD006575.

[4] Fried GM. FLS assessment of competency using simulated laparoscopic tasks. J. Gastrointest. Surg. 2008;12:210-2.

[5] Hubert J, Feuillu B, Mangin P, Lobontiu A, Artis M, Villemot JP. Laparoscopic computer-assisted pyeloplasty: the results of experimental surgery in pigs. BJU Int. 2003;92:437-40.

[6] Hockstein NG, Gourin CG, Faust RA, Terris DJ. A history of robots: from science fiction to surgical robotics. J Robot Surg. 2007;1:113-8.

[7] Hubert J. Robotique en 2007. Prog Urol FMC. 2007;17(2):20-23.

[8] Hubert N, Gilles M, Desbrosses K, Meyer JP, Felblinger J, Hubert J. Ergonomic assessment of surgeon's physical workloads during standard and robotic assisted laparoscopic procedures. Int J Med Robot 2013;9:142-7.

[9] Loulmet D, Carpentier A, D'Attellis N, Berrebi A, Cardon C, Ponzio O, et *al.* Endoscopic coronary artery bypass grafting with the aid of robotic assisted instruments. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;118:4-10.

[10] Chammas M Jr, Hubert J, Patel V.Robotic-Assisted Laparoscopic Pyeloplasty: A Transatlantic Comparison of Techniques and Outcomes. BJU Int 2007;99:1113-7.

[11] Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int 2001; 87:408-10.

[12] Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Saint F, Alame W, et *al*. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. Urology 2000;55:630-4.

[13] Hubert J, Siemer S. Nephrectomy, donor nephrectomy, and partial kidney resection: indications for robot-assisted renal surgery. Urologe A. 2008;47:425-6,428-30.

[14] White HN, Frederick J, Zimmerman T, Carroll WR, Magnuson JS. Learning Curve for Transoral Robotic Surgery: A 4-Year Analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2013; 139:564-7.

[15] Park JS, Choi GS, Lim KH. Robotic-assisted versus laparoscopic surgery for low rectal cancer: case-matched analysis of short-term outcomes. Ann Surg Oncol. 2010;17:3195-202.

[16] Guru KA, Kuvshinoff BW, Pavlov-Shapiro S, Bienko MB, Aftab MN, Brady WE, Mohler JL. Impact of robotics and laparoscopy on surgical skills : a comparative study. J Am Coll Surg. 2007;204:96-101.

[17] Guide de bonnes pratiques en matière de simulation en santé — HAS — 2012. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/guide_bonnes_pratiques_simulation_sante_guide.pdf

[18] http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Robot-chirurgical-Da-Vinci-fabrique-par-la-societe-Intuitive-bilan-d-enquete-de-materiovigilance-Point-d-Information

[19] Hubert J, Perrenot C, Tran N, Felblinger J, Perez M. Simulation chirurgicale (dV-Trainer®) et formation chirurgicale robotique. E-memoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2012;11: 080-084.

[20] Tanaka A, Graddy C, Simpson K, Perez M, Truong M, Smith R. Robotic surgery simulation validity and usability comparative analysis. Surg Endosc 2016;30:3720-9.

[21] Ramos P, Montez J, Tripp A, Ng CK, Gill IS, Hung AJ. Face, content, construct and concurrent validity of dry laboratory exercises for robotic training using a global assessment tool. BJU Int. 2014;113:836-42.

[22] Laguna MP, Arce-Alcazar A, Mochtar CA, Van Velthoven R, Peltier A, de la Rosette JJMCH. Construct validity of the chicken model in the simulation of laparoscopic radical prostatectomy suture. J Endourol 2006;20:69-73.

[23] Perez M, Perreno C, Tran N, Hossu G, Felblinger J, Hubert J. Prior experience in micro-surgery may improve the surgeon's performance in robotic surgical training. Int J Med Robot 2013;9:351-8.

[24] Baldelli I, Massaro A, Penco S, Bassi AM, Patuzzo S, Ciliberti R. Conscientious Objection to Animal Experimentation in Italian Universities. Animals (Basel). 2017;13:7(3).

[25] Rocha R, Fiorelli RK, Buogo G, Rubistein M, Mattos RM, Frota R, et *al.* Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy (RALP): a new way to training. J Robotic Surg 2016;10:19-25.

[26] Sridhar AN, Briggs TP, Kelly JD, Nathan S. Training in Robotic Surgery — an Overview. Curr Urol Rep 2017;18:58.

[27] Sgarbura O, Vasilescu C. The decisive role of the patient-side surgeon in robotic surgery. Surg Endosc 2010;24:3149-55.

[28] Winder JS, Juza RM, Sasaki J, Rogers AM, Pauli EM, Haluck RS, et *al.* J. Robot Surg 2016; 10:209-13.

[29] Smith AL, Scott EM, Krivak TC, Olawaiye AB, Chu T, Richard SD. Dual-console robotic surgery: a new teaching paradigm. J Robot Surg 2013;7:113-8.

[30] Mehrabian A, R. Ferris S. Inference of Attitudes from Non-Verbal Communication in Two Channels. J Consult Psychol, 1967;31: 248-52.

[31] Wood TC, Raison N, Haldar S, Brunckhorst O, McIlhenny C, Dasgupta P, et *al.* Training tools for nontechnical skills for surgeons—a systematic review. J Surg Educ, 2017;74:548-78.

[32] Rao R, Dumon KR, Neylan CJ, Morris JB, Riddle EW, Sensenig R, et *al.* Can Simulated Team Tasks be Used to Improve Nontechnical Skills in the Operating Room? J Surg Educ, 2016; 73:42-7.

[33] Brunckhorst O, Khan MS, Dasgupta P, Ahmed K. Effective non-technical skills are imperative to robot-assisted surgery. BJU Int, 2015;116:842-4.

[34] Xu S, Perez M, Perrenot C, Hubert N, Hubert J. Face, content, construct, and concurrent validity of a novel robotic surgery patient-side simulator: the Xperience^{TM} Team Trainer. Surg Endosc, 2016;30:3334-44.

[35] Lee YL, Kilic GS, Phelps JY. Medicolegal review of liability risks for gynecologists stemming from lack of training in robot-assisted surgery. J Minim Invasive Gynecol. 2011;8:512-5. doi: 10.1016/j.jmig.2011.04.002.

[36] Sroka G, Feldman L, Vassiliou M, Kaneva PA, Fayez R et Fried GM et *al*. Fundamentals of laparoscopic surgery simulator training to proficiency improves laparoscopic performance in the operating room-a randomized controlled trial. Am J Surg. 2010;199:115-20. [PubMed: 20103076]

[37] Aghazadeh MA, Mercado MA, MichaPan MM, Miles BJ, Goh AC. Performance of robotic simulated skills tasks is positively associated with clinical robotic surgical performance. BJU Int 2016;118: 475-81.

[38] Martin JA, Regehr G, Reznick R, MacRae H, Murnaghan J, Hutchison C, Brown M. Objective structured assessment of technical skill (OSATS) for surgical residents. Br J Surg. 1997 ; 84:273-8.

[39] Sánchez R, Rodríguez O, Rosciano J, Vegas L, Bond V, Rojas A, Sanchez-Ismayel A. Robotic-surgery training: construct validity of Global Evaluative Assessment of Robotic Skills (GEARS). J Robot Surg. 2016; 10:227-31.

[40] Polin MR, Siddiqui NY, Comstock BA, Hesham H, Brown C, Lendvay TS, Martino MA. Crowdsourcing: a valid alternative to expert evaluation of robotic surgery skills, Am J Obstet Gynecol. 2016;215: 644.e1-644.e7

[41] Yule S, Flin R, Paterson-Brown S, Maran N, Rowley D. Development of a rating system for surgeons' non-technical skills. Med Educ. 2006;40:1098104.

[42] Raison N, Wood T, Brunckhorst O, Abe T, Ross T, Challacombe B, et *al.* Development and validation of a tool for non-technical skills evaluation in robotic surgery-the ICARS system. Surg Endosc 2017, 20 Jun 20. doi: 10.1007/s00464-017-5622-x. [Epub ahead of print]

DISCUSSION

M. Pierre BÉGUÉ

Vous nous avez montré une salle de formation avec plusieurs postes. Quel est le coût moyen d'un simulateur pour formation?
D'autre part, étant donné le prix très élevé de cette nouvelle technologie peut-on espérer que l'industrie baissera ce prix si la demande est très forte, ce que l'avenir semble faire entrevoir ?

Le coût d'un simulateur de chirurgie robotique se situe entre 100 et 120 000 €. Il existe également un simulateur que l'on fixe à la vraie console du robot ; il vaut 80 000 € (sachant par ailleurs que la console du robot vaut elle-même 500 000 €).

La demande en robots est déjà très forte, mais l'industriel qui a actuellement le monopole du marché n'a à aucun moment diminué les prix : le premier robot acquis à Nancy avait un coût de 700 000 € ; le robot le plus récent, avec double console, vaut 2,2 millions d'euros.

D'autres industriels s'intéressent cependant à ce marché de la robotique chirurgicale, et la diminution des prix viendra probablement de cette concurrence. L'objectif annoncé de ces nouveaux venus est de mettre la robotique au prix de la laparoscopie classique.

M. Jacques BATTIN

Vous avez souligné l'intérêt des jeunes chirurgiens pour cette innovation de la chirurgie assistée par robot, mais quelle formation est prévue pour aboutir à une qualification, dans le but d'éviter amateurisme et judiciarisation, à savoir protection du malade et du chirurgien.

Cette excellente question est en pleine actualité : de nombreux procès sont intentés aux USA vis-à-vis d'Intuitive Surgical pour manque de formation des chirurgiens auxquels ils ont donné une certification, vis-à-vis des hôpitaux car ils ont laissé opérer des chirurgiens insuffisamment formés, vis-à-vis de chirurgiens car ils n'ont pas expliqué à leurs patients qu'ils étaient dans leur courbe d'apprentissage. En France, un premier jugement vient d'être rendu par un TA concernant des complications de décubitus liées à une intervention robotique de durée trop prolongée.

L'avis de la HAS en faveur d'une prise en charge de la prostatectomie robotique va permettre d'établir un registre des procédures faites au robot et de mieux connaître les complications, jusqu'ici noyées dans les actes codés comme de simples laparoscopies.

La formation actuelle est assurée par l'industriel qui exige un passage des chirurgiens par un de leurs centres de formation avant de livrer un robot à leur établissement. Quelques initiatives comme le DIU développé à Nancy essaient de mieux structurer cette formation, avec un programme pédagogique, des évaluations de compétences et la délivrance d'un diplôme universitaire.

Un parallèle peut être fait entre l'apprentissage de la chirurgie robotique et celui de la conduite automobile : pour cette dernière, la formation a été assuré par les industriels au début du xxe siècle, mais depuis les choses ont été règlementées avec des formations assurées par des professionnels et des diplômes reconnus au niveau international.

Des normes françaises et internationales de formation et d'évaluation des compétences doivent maintenant être définies pour la robotique, par les sociétés savantes, collèges d'enseignants et universités, communes pour le robot actuel et les nouvelles plateformes à venir. Le coût de ces formations ne peut être assumé par les seules finances des centres de formation et des partenariats seront nécessaires avec les industriels de la robotique.

L'Académie nationale de chirurgie s'est penchée sur ce problème et a émis des résolutions disponibles en ligne sur : www.academie-chirurgie.fr/recomm/formation_pratique_robots2015.pdf

M. Jacques CATON

Où et comment doivent se faire l'enseignement et la formation à l'utilisation des robots en chirurgie ?
Centres de formations spécialisées, au cours de l'internat pour les plus jeunes, par simulation, en collaboration avec les industriels ?

La chirurgie robotique impose de repenser la formation, d'une part en raison de sa spécificité (maitrise technique du robot, travail à distance, communication au sein de l'équipe ...) et d'autre part grâce aux nouveaux outils pédagogiques que sont les simulateurs.

La formation actuelle, assurée par l'industriel qui oblige les chirurgiens des centres acquérant un robot à passer par eux, n'est pas satisfaisante. Les courbes d'apprentissage publiées dans différentes spécialités montrent qu'il faut 2 à 6 fois plus de temps pour les premières interventions et 20 à 40 interventions au chirurgien pour atteindre une durée opératoire en plateau.

Il existe une sorte de constante physiologique qui impose un temps minimal à l'être humain pour se familiariser avec une nouvelle technologie : 20 heures pour la conduite automobile, 45 heures pour piloter un avion privé ...

La maitrise de du robot nécessite de ne plus avoir à réfléchir pour utiliser les manettes de commandes, le débrayage des instruments, la coagulation mono / bipolaire, déplacer la caméra ou mettre en route le 4e bras, pour ainsi pouvoir se concentrer à la conduite de l'intervention. Cela ne peut être acquis en une journée.

Une formation à la robotique doit être progressive avec un programme pédagogique conçu par des professionnels :

Elle débute pendant l'internat où l'interne est formé au rôle d'assistant (bed-side surgeon des anglo-saxons) ; les connaissances acquises seront indispensables pour la pratique ultérieure à la console.

Elle passe ensuite par plusieurs étapes :

— Une formation technique à l'utilisation pratique du robot et l'acquisition d'automatismes, commune à toutes les spécialités. La simulation a là un rôle majeur à jouer.
Cette formation a pour but de délivrer un « permis de conduire » autorisant le chirurgien à pratiquer des interventions simples, sans risques pour le patient.

— Une formation avancée à la réalisation des procédures chirurgicales plus complexes, spécifiques de chaque spécialité.

Un chirurgien expérimenté en chirurgie ouverte ou laparoscopique, qui connaît l'anatomie et les différents temps opératoires, progressera alors beaucoup plus vite sur cette étape que le jeune chirurgien qui, plus ouvert aux nouvelles technologies, a peut-être acquis la maitrise de la console plus rapidement, mais a tout à apprendre des différentes procédures chirurgicales.
Elle est complétée par un encadrement des premières procédures par un expert, idéalement dans des blocs disposant d'une double console.

— Une formation aux compétences non techniques.

Une évaluation des compétences par des professionnels indépendants de l'industriel paraît une évidence, mais est peu ou pas appliquée actuellement.

Cette formation nécessite une infrastructure qui ne pourra exister que dans des centres spécialisés. Compte tenu des investissements considérables (simulateurs, robots...), les centres de formation, publics ou privés ne peuvent assumer seules ces formations et un partenariat avec les industriels sera indispensable.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1059-1070, séance du 19 septembre 2017

COMMUNICATION

Les raisons du succès de la chirurgie robot assistée en urologie

Mots-cléd : Prostatectomie. Robotique. Oncologie chirurgicale. Tumeurs de la prostate. Néphrectomie

Key-words: Prostatectomy. Robotics. Surgical. Oncology. Prostatic Neoplasms. Nephrectomy

Jean-Luc DESCOTES *, X. REBILLARD **, JA LONG *, G FIARD *

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cette publication

RÉSUMÉ

Le concept des gestes robot assistés, qui ne se limite pas au télé-manipulateur Da vinci, envahit progressivement les blocs opératoires des pays industrialisés. Dans un contexte budgétaire de plus en plus contraint, la chirurgie robot assistée avec le robot Da vinci s'est largement développée en particulier pour les interventions urologiques. Les modifications induites par l'arrivée de cette innovation technologique assez révolutionnaire sont importantes, tant sur le plan technique pour l'équipe chirurgicale et paramédicale que sur le plan organisationnel et financier pour les structures de soins et pour notre système de santé. Cette publication qui reprend les principaux résultats oncologiques et fonctionnels des deux interventions pour lesquelles la chirurgie robot assistée s'est largement développée en urologie (prostatectomie totale et chirurgie conservatrice du rein) , met en exergue les résultats encourageants mais le Service Médical Rendu considéré comme faible dans le rapport de la Haute Autorité de Santé de novembre 2016 sur la dimension clinique et organisationnelle de la chirurgie robot assistée pour la prostatectomie totale soulève encore de nombreuses interrogations face au développement inexorable de cette technologie qui prend le pas sur les autres voies d'abord. Nous proposons dans ce document de donner quelques réponses à vos interrogations sur « l'explosion » de cette technologie en urologie.

* Service d'Urologie et de transplantation rénale, CHU de Grenoble.
** Clinique beausoleil, Montpellier

Tirés à part : Professeur Jean-Louis Descotes ; e-mail : JLDescotes@chu-grenoble.fr. Service d'urologie et de transplantation rénale, CS10217, 38043 Grenoble Cedex 09
Article reçu et accepté le 28 septembre 2017

SUMMARY

The concept of robot assisted surgery, which is not limited to the Da vinci system, gradually invades the operating theaters in most industrialized countries. In the setting of tight budgetary situation, robot-assisted surgery with the Da vinci system has been developed largely, in particular for urological procedures. The changes induced by the arrival of this rather revolutionary technological innovation are important, as well technically, for the surgical and paramedical team, as for the organizational and financial structure of the health care system. This publication, which sums up the main oncological and functional results of robotic assisted radical prostatectomy and partial nephrectomy, highlights the encouraging results published in the medical literature, and try tries to argument the " explosion " of this technology in urology. However robotic surgery in urology still raises many questions, including " little medical benefit for radical prostatectomy " — highlighted by the Haute Autorité de Santé in November 2016.

INTRODUCTION

L'émergence, puis le développement « éclair » de la chirurgie robot assistée avec le robot Da vinci est source de nombreuses discussions sur le plan médiatique et de controverses entre les chirurgiens urologues favorables au développement de cette nouvelle technologie, et ceux qui restent plus réticents voir suspicieux du bénéfice apporté au patient par la chirurgie robot assistée.

L'incroyable poussée de cette nouvelle technologie, et son coût particulièrement lourd à supporter pour les établissements de santé et les tutelles soulève des interrogations sur les réels bénéfices apportés par cette modification de l'approche chirurgicale. Pourtant, la communauté urologique s'est emparée de cette innovation, et s'est engouffrée largement dans son développement avant même toute validation officielle et cotation des actes.

Dans ce travail, je souhaiterais vous faire partager les raisons qui, en dépit des incertitudes qui persistent sur cette nouvelle technologie, expliquent le succès de la chirurgie « robot assistée » en urologie, et d'une manière plus large la place grandissante des robots en chirurgie.

Allons donc évoluer irrésistiblement vers une médecine du troisième type comme le décrit le professeur Guy Vallancien dans son essai « la médecine sans médecin voire sans chirurgiens » .... et, avons-nous des arguments solides expliquant l'enthousiasme des urologues pour cette nouvelle technologie ?

D'une manière générale, l'innovation, en matière de santé, a toujours été source d'inquiétudes. La notion d'être opéré par un robot séduit néanmoins les patients, demandeurs d'une chirurgie mini invasive qu'ils imaginent formatée et sécurisée grâce à l'approche robotique. Cette image d'une chirurgie moins agressive, avec une morbidité très limitée est véhiculée dans les médias et dans de nombreuses communications ou articles qui ont fait l'objet de critiques y compris au sein de notre communauté en raison de leur valeur scientifique imparfaite.

Ceci étant, quel que soit notre appréciation du service médical rendu lié à l'utilisation du robot Da vinci, nul ne peut nier le côté révolutionnaire de cette technologie, caractérisé comme le signale le Pr Hubert dans son exposé par l'amélioration de l'ergonomie, et de la dextérité chirurgicale via une vision 3D optimisée. Par ailleurs les possibilités pédagogiques associées à ce télémanipulateur suggèrent des approches chirurgicales nouvelles en intégrant dans la console de travail du chirurgien des images anatomiques, et fonctionnelles des organes à traiter, ce qui ouvre la voie de la réalité augmentée et des programmes de simulation chirurgicale.

Sensible à l'honneur de votre invitation à l'Académie de Médecine je détaillerai ci-dessous, outre les données récentes de la littérature, les raisons « non scientifiques » qui, à mon sens, expliquent le succès de la chirurgie robot assistée et sa large diffusion en urologie.

I. L'urologie : une spécialité chirurgicale particulièrement adaptée à l'approche laparoscopique

L'urologie a toujours été une spécialité attirée par l'innovation technologique ; j'en veux pour preuve son investissement très précoce dans le domaine de la laparoscopie ou certains urologues ont été pionniers pour développer de nouvelles techniques chirurgicales par voie laparoscopique, en particulier pour la prostatectomie totale, mais aussi pour la chirurgie rénale et surrénalienne.

Clairement, et bien que la robotique soit essentiellement médiatisée par le biais de la prostatectomie totale, c'est bien toute la chirurgie urologique qui peut bénéficier éventuellement de cette innovation.

En effet la chirurgie urologique s'adresse à des organes profonds rétro péritonéaux, dont l'approche laparoscopique est moins morbide que la classique approche par laparotomie ou lombotomie.

Il s'agit par ailleurs souvent de patients âgés pour lesquels la chirurgie mini invasive est particulièrement adaptée, l'absence d'ouverture pariétale permettant de réduire les durées d'hospitalisation dont on connaît les effets délétères et les risques sur le plan infectieux, ou thrombo-emboliques induits par des hospitalisations prolongées, sans parler des éventuelles conséquences familiales. Enfin, la chirurgie urologique combine souvent une chirurgie d'exérèse qui justifie une vision optimisée, des dissections vasculaires complexes, mais aussi une chirurgie fonctionnelle et reconstructrice justifiant des sutures fines largement améliorées par la dextérité obtenue grâce à la chirurgie robot assistée.

II. La chirurgie robot assistée améliore le confort du chirurgien et la précision des gestes réalisés antérieurement par voie laparoscopique

L'outil, bien qu'encore encombrant, apporte indiscutablement des avantages en termes d'ergonomie, de vision 3D, de confort pour le chirurgien avec une filtration des mouvements par les bras du robot et l'absence de tremblements des outils introduit par les différents trocarts. Ces « avantages » sont difficilement mesurables

en l'absence d'indicateur fiable mais la diminution des « courbes d'apprentissage » des interventions réalisées avec le robot Da vinci est un argument indirect qui plaide en faveur d'une simplification des interventions réalisées antérieurement par voie laparoscopique.

III. L'arrivée d'un robot dans un service d'urologie est un élément structurant et dynamisant

Plébiscité par les jeunes urologues en formation, la chirurgie robot assistée à laquelle ils participent sur une « double console », est, au même titre que l'arrivée des caméras pour apprendre la résection trans urétrale de la prostate, un outil pédagogique merveilleux pour découvrir l'anatomie, les plans de dissection....

Les jeunes urologues, dans une enquête que nous avions menée à l'Association Française d'Urologie en 2015, plébiscitaient cette innovation technologique et plus de deux tiers d'entre eux n'envisagaient pas leur avenir chirurgical sans avoir accès au robot Da vinci (tableau I).

Par ailleurs, l'arrivée d'un robot au bloc opératoire, surtout s'il est mutualisé avec d'autres équipes chirurgicales permet de réfléchir sur l'optimisation des vacations opératoires. Il favorise éventuellement les collaborations entre spécialités chirurgicales, la création de plateformes technologiques de pointe partagées entre les opérateurs et doit nous projeter dans la chirurgie de demain qui intégrera dans des salles « hybrides », la chirurgie robot assistée, une imagerie toujours plus innovante et la radiologie interventionnelle.

IV. Un bénéfice clinique qui reste encore difficile à démontrer pour les patients

Le développement de la chirurgie assistée par robot en urologie a débuté principalement avec la prostatectomie totale (PT), pour s'étendre à la néphrectomie totale, la néphrectomie partielle (NP) pour le traitement des petites masses rénales, la cystectomie totale dans le traitement du cancer de la vessie et la pyéloplastie pour le syndrome de la jonction pyélo-urétérale.

L'objectif de ce paragraphe est de rappeler les principaux résultats publiés en se limitant à la prostatectomie totale et la chirurgie partielle du rein, gestes les plus fréquents en urologie pour lesquels la littérature est la plus complète.

a) Prostatectomie totale

Si l'on reprend les principales interventions réalisées en urologie, la prostatectomie totale correspond une intervention largement diffusée dans le cadre de la prise en charge à visée curative du cancer de la prostate, avec environ 19 000 prostatectomies totales réalisées en 2015 en France et, parmi celles-ci, plus de la moitié sont réalisées par voie laparoscopique.

Tableau 1. — ***Enquête auprès de l'association de jeunes urologues en formation en 2015***

Question posée : Lors de vote installation, si vous ne disposez pas d'un robot, que pensez-vous faire ?

Question N° 08		
Lors de votre installation, si vous ne disposez pas d'un robot, que pensez-vous faire ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Je continuerai à proposer à mes patients des prostatectomies ouvertes ou par laparoscopie en le justifiant par l'absence de bénéfice prouvé à la robotique	30	41.10%
Je sélectionnerai certains patients pour lesquels je pense que la prostatectomie robot assistée est utile et les adresserai à un confrère qui dispose du robot	11	15.07%
Je compte me rapprocher d'un centre disposant du robot pour pouvoir opérer moi même mes patients par robot	33	45.21%
Je ferai le forcing auprès de la direction de mon établissement pour qu'elle achète un robot	30	41.10%

Par manque de codage spécifique, il n'est pas possible d'avoir le chiffre précis des interventions effectuées par voie robot assistée et la répartition des différentes voies d'abord pour la prostatectomie totale sont déduits de plusieurs sources et montrent une progression régulière de l'approche laparoscopique et robot assistée qui maintenant dépasse 50 % des actes au détriment de la voie ouverte. Par ailleurs, tous les services qui ont accès au robot Da vinci abandonnent progressivement la voie laparoscopique au profit de la voie robotique pour cette intervention.

Résultats

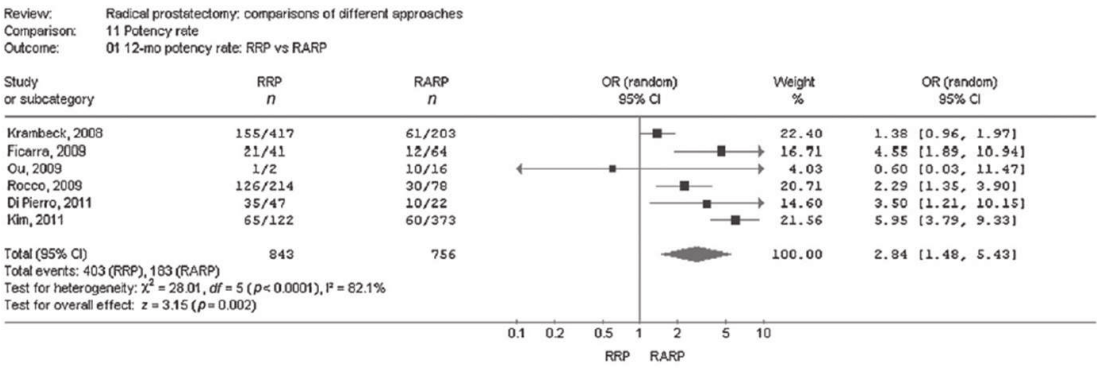
Critères fonctionnels sexuels et urinaires

Ils restent hétérogènes et nous rapportons içi les résultats de 2 essais cliniques randomisés [1 ; 2] et 2 méta analyses [3 ; 4].

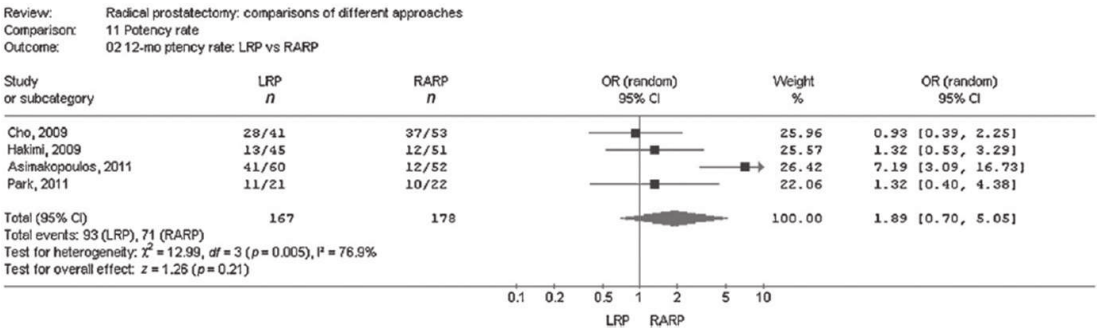
Sur le long terme, ceux-ci ne comparent que 2 techniques : la prostatectomie totale robot assistée (PTAR) versus la prostatectomie totale laparoscopique (PTL). D'après ces essais, la proportion de patients après PTAR présentant à 12 mois une fonction érectile normale ou considérés « aptes » sexuellement était significativement plus élevée par rapport aux patients traités par voie laparoscopique (PTL). De plus, le délai de récupération de la fonction érectile était significativement plus court chez ces mêmes patients.

Comparativement à la prostatectomie totale à ciel ouvert (PTCO), la fonction sexuelle était, d'après des méta-analyses, significativement meilleure à12 mois et le risque absolu de dysfonction érectile significativement diminué avec la technique PTAR (Tableau II).

Tableau 2. — Résultats de l'analyse cumulative des étue ayant comparé la PTAR à la PTCO sur le critère de la performance sexuelle



Résultats de l'analyse cumulative des étue ayant comparé la PTAR à la PTL sur le critère de la performance sexuelle



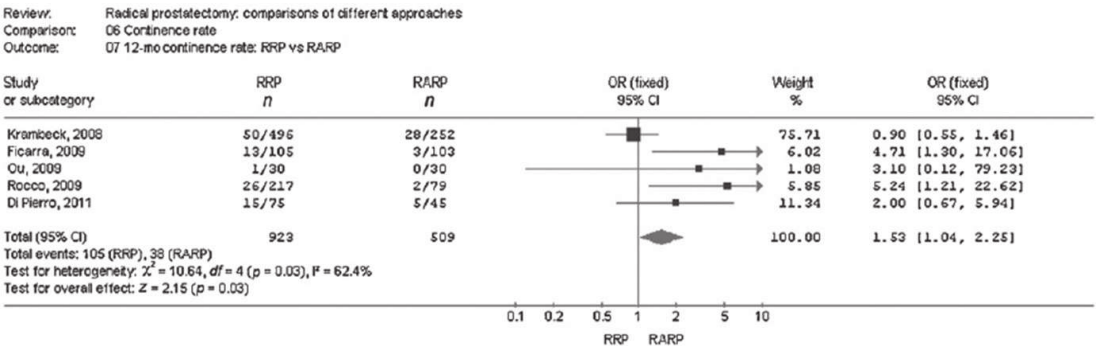
Sur les 2 études randomisées, la continence des patients après une PTAR était significativement meilleure dès 3 mois comparativement aux patients après PTL. De plus, le délai de retour à la continence était significativement plus court. Il faut toutefois noter que toutes les méta-analyses ne sont pas concordantes, ce qui s'explique en partie par l'hétérogénéité de la méthodologie des études considérées, et d'autres études ne montraient aucune différence significative entre PTAR et PTL.

Comparativement à la PTCO, le taux de patients continents était, d'après ces méta-analyses, significativement meilleur à 12 mois après PTAR et le risque absolu d'incontinence urinaire diminué après PTAR (Tableau III)

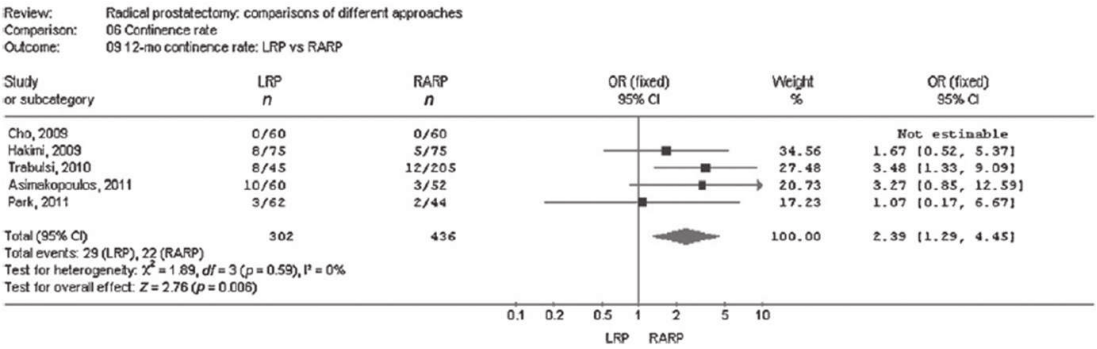
Critères oncologiques

Il semble admis que le taux de marges positives est globalement similaire entre PTAR, PTL et PTCO. Cependant, une méta-analyse suggérait une diminution significative de ce taux chez les patients présentant un cancer de la prostate de stade T2 opérés par PTAR par rapport à la chirurgie laparoscopique [5] ; une autre n'a pas montré de différence significative [6] quel que soit le stade de la maladie.

Tableau 3. — Résultats de l'analyse cumulative des donné des études ayant comparé la PTAR à la PTCO sur le critère de la récupération de la fonction urinaire à 12 mois.



Résultats de l'analyse cumulative des données des études ayant comparé la PTAR à la PTL sur le critère de la récupération de la continence urinaire



L'obtention de marges positives serait plus liée au stade de la maladie et sans aucun doute à l'expérience de l'opérateur qu'à la technique. Patel et *al.* a permis démontrer que le taux de marges positives observé était de15,7 %, dont 9,45 % chez les patients en stade pT2 et 37,2 % chez les patients en stade pT3 [7].

Ainsi, d'après l'analyse multivariée menée dans cette étude, le stade clinique de la maladie à l'inclusion et la valeur du PSA à l'inclusion étaient les 2 principaux facteurs de risque indépendants de survenue de marges positives après une PTAR.

Par ailleurs, les deux essais cliniques randomisés ont permis de démontrer un taux de récidive biologique similaire entre PTAR et PTL. Il est important de noter que la durée de suivi des patients dans les études présentées n'était pas suffisamment longue pour comparer ces voies d'abord sur des critères oncologiques de survie globale et de survie spécifique.

Complications

En termes de complications médicales et chirurgicales, peropératoires et postopératoires, aucune différence significative n'a été observée entre PTAR comparativement

à la PTL ou PTCO, même si certaines méta-analyses ont montré un taux plus faible de pertes sanguines et de transfusions sanguines chez les patients ayant bénéficié d'une PTAR [8].

Pourtant, l'étude de cohorte unicentrique, prospective de Froehner et *al.* [9] menée chez plus de 2750 patients, ne démontrait aucune différence significative entre PTAR et PTCO en termes de taux de transfusions (8,9 % versus 10,4 % ;p = 0,45). Un seul essai prospectif randomisé montre un avantage à la PTAR vs PTCO en termes de saignement. Il existe une tendance à moins de complications post-opératoires et moins de transfusions. Par ailleurs, les complications liées à l'utilisation du robot Da vinci, toutes procédures chirurgicales confondues, ont fait l'objet d'une enquête menée par l'ANSM qui indique que l'imputabilité à ce dernier est difficile à déterminer dans la survenue des évènements indésirables graves (EIG) et que la formation des opérateurs est un élément majeur dans la réduction du risque d'EIG.

Les résultats oncologiques et fonctionnels de la prostatectomie totale ont été repris dans un article de revue qui a servi de base au rapport d'évaluation technologique de la Haute Autorité de Santé sur l'évaluation des dimensions clinique et organisationnelle de la chirurgie robot-assistée dans le cadre d'une prostatectomie totale publié en Novembre 2016 [11].

Ce rapport fut repris dans le procès-verbal de la séance du 8 novembre 2016 de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé qui souligne les conclusions suivantes :

Sur le plan clinique de l'évaluation :

- il n'existe pas dans la littérature de résultats sur la survie globale ;
- il n'existe pas de bénéfices carcinologiques ni fonctionnels de la prostatectomie totale robot assistée comparée aux autres voies d'abord ;
- le risque de pertes sanguines est moins important avec la prostatectomie totale robot assistée comparée à celle par voie ouverte.

La Commission a approuvé ce rapport d'évaluation technologique, sous réserve de modifier les éléments proposés, pour soumission au Collège [11].

Le service attendu (SA) proposé par la Commission au Collège de la prostatectomie totale robot-assistée a été considéré à l'unanimité comme suffisant. L'amélioration du service attendu (ASA) proposée par la Commission au Collège de la prostatectomie totale robot-assistée comparée à la prostatectomie totale par chirurgie ouverte a été considérée comme mineure (IV). L'amélioration du service attendu (ASA) proposée par la Commission au Collège de la prostatectomie totale robot-assistée comparée à la prostatectomie totale par laparoscopie conventionnelle a été considérée comme absente (V).

b) Néphrectomie partielle

Les données cliniques d'efficacité et de tolérance de la NP assistée par robot (NPAR) reposent essentiellement sur 6 méta-analyses dont 5 comparant la NPAR à la NP par laparoscopie (NPL) et une à la NP à ciel ouvert (NPO).

Résultats oncologiques et fonctionnels

Quatre des cinq méta-analyses ayant comparé la NPAR à la NPL ont analysé le taux de marges positives. Aucune de ces méta-analyses n'a mis en évidence de différence significative entre les deux approches de NP (OR compris entre 0, 97 [p=0,93] et 1,25 [p=0,61] ; RR=1,09 [p=0,75]).

La fonction rénale globale post-opératoire des patients ayant été opérés par NP a été évaluée dans la méta-analyse de Choi. La NPAR permettait d'améliorer la fonction rénale post-opératoire par rapport à la NPL lorsque celle-ci était définie par le débit de filtration glomérulaire (DFG), avec une diminution significativement plus faible du DFG estimé (DFGe) après une NPAR par rapport à une NPL (DMS=-0,18 ; p=0,03). Toutefois, aucune différence significative en termes de variation du taux de créatinine sérique n'était observée entre les patients ayant subi une NPAR ou une NPL (DMP=-0,06 ; p=0,65)

Durée d'intervention, pertes sanguines, durée d'hospitalisation et taux de conversion

Les 5 méta-analyses montraient toutes des résultats concordants concernant la durée de l'intervention, avec une différence non significativement différente entre l'approche assistée par robot ou par laparoscopie malgré une grande variabilité dans les résultats observés. Cette variabilité s'explique en grande partie par l'existence de définitions différentes de la durée d'intervention dans les études incluses dans ces méta-analyses.

Une même concordance a été observée pour l'analyse des pertes sanguines, avec une absence de différence significative entre la NPAR et la NPL dans les 5 méta-analyses. Seules les données françaises publiées par Masson (2012) indiquaient que les pertes sanguines estimées étaient plus faibles chez les patients ayant subi une NPAR (244,8 ml ± 65,4) par rapport à ceux ayant subi une NPL (268,3 ml ± 224,9) (p=0,01), sans pour autant que le taux de patients transfusés ne soit significativement différent entre les 2 approches (6 % versus 9 % ; p=0,5).

En termes de durée d'hospitalisation, les résultats obtenus par Choi indiquaient que la durée de séjour des patients ayant subi une NPAR était plus courte que celle des patients traités par NPL (DM=-0,23 ; p=0,04). Cette différence n'était pas retrouvée dans les 4 autres méta-analyses.

Complications

Le taux de survenue des complications, selon la classification de Clavien, entre la NPAR et la NPL a été comparé dans les cinq méta-analyses, Aucune différence significative n'a été observée entre les deux approches en termes de taux de complications, aussi bien per-opératoires que post-opératoires. En particulier, 3 méta-analyses ont comparé le taux de complications post-opératoires de grade ≥ III survenues après une NPAR ou une NPL et n'ont pas mis en évidence de différences significatives entre les deux approches (RR=0,94 [p=0,79] ; OR=0,99 [p=0,97] et OR=0,81 [p=0,60]).

Les complications les plus sévères dans ces deux études (17 –18) étaient majoritairement de type hémorragique pendant la NPAR, pour 0,4 % et 1 % des patients et touchait 1,9 % et 5,7 % des patients en post-opératoire avec nécessité de transfusion chez respectivement 4 % et 4,6 % des patients. Les autres complications rencontrées après une NPAR étaient majoritairement des fistules urinaires (chez 1,5 % et 1,1 % des patients), ainsi qu'une thrombo-embolie (chez 1,8 % et 0,7 % des patients).

CONCLUSION

L'approche robot assistée en urologie est indiscutablement adaptée à la chirurgie urologique ce qui explique l'engouement des urologues installés ou en cours de formation pour cette technologie.

Si le « confort » du chirurgien ne peut pas être remis en question par cette innovation technologique, il faut rester prudent dans l'évaluation du bénéfice patient de cette approche car son évaluation est difficile, dépendante de l'expérience de l'urologue et les complications de cette chirurgie mini invasive sont parfois très graves.

Il est clairement indispensable de colliger des données de suivi des patients opérés par voie robotique ce qui justifie les démarches de l'Association Française d'Urologie auprès des tutelles pour obtenir un code spécifique, élément clef dans ce recueil d'informations.

Enfin je soulignerai la nécessité de développer des structures pour former l'ensemble du personnel chirurgical à cette nouvelle technologie. C'est à ce prix que les urologues continueront à améliorer les résultats de la chirurgie robot assistée qui a franchi maintenant un point de non-retour.

RÉFÉRENCES

[1] Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F et *al.*, Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. J Sex Med. 2011 May ; 8(5):1503-12.

[2] Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M et *al.*, Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2013 Apr;63(4):606-14. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.007. Epub 2012 Jul 20.

[3] Ficarra V, Novara G, Rosen RC et *al.*, Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012 Sep ; 62(3):405-17.

[4] Ficarra V, Novara G, Ahlering TE et *al.*, Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012 Sep ; 62(3):418-30.

[5] Robertson C, Close A, Fraser C et *al.*, Relative effectiveness of robot-assisted and standard laparoscopic prostatectomy as alternatives to open radical prostatectomy for treatment of localised prostate cancer: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. BJU Int. 2013 Oct;112(6):798-812.

[6] Moran PS, O'Neill M, Teljeur C et *al.*, Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: a systematic review and meta-analysis. Int J Urol. 2013 Mar;20(3):312-21.

[7] Patel VR, Coelho RF, Rocco B et *al.*, Positive surgical margins after robotic assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study. J Urol. 2011 Aug;186(2):511-6.

[8] Novara G, Ficarra V, Rosen RC et *al.*, Systematic review and meta-analysis of peri operative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy, Eur Urol, 2012, Sept 62 (3), 431-52.

[9] Froehner M, Novotny V, Koch R et *al.* Perioperative complications after radical prostatectomy : open versus robot-assisted approach, Urol Int, 2013, 90 (3) 312-5

[10] Long J A, Poinas G,, Fiard G, Leprêtre M., Delaitre-Bonnind C, Rébillard X.,Descotes J L, Prostatectomie radicale laparoscopique robot-assistée : quelles sont les preuves à l'heure d'une demande de nomenclature spécifique ? Progrès en urologie (2017);27:146-157.

[11] Évaluation des dimensions clinique et organisationnelle de la chirurgie robot-assistée dans le cadre d'une prostatectomie totale. Site HAS Novembre 2016

[12] Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2015 May;67(5):891-901.

[13] Zhang X, Yan J, Ren Y, Shen C, Ying X, Pan S. Robot-assisted versus laparoscopic partial nephrectomy for localized renal tumors: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2014 Dec 15 ; 7(12):4770-9.

[14] Zhang X, Shen Z, Zhong S, Zhu Z, Wang X, Xu T. Comparison of peri-operative outcomes of robot-assisted vs laparoscopic partial nephrectomy: a meta-analysis. BJU Int. 2013 Dec; 112(8):1133-42.

[15] Froghi S, Ahmed K, Khan MS, Dasgupta P, Challacombe B. Evaluation of robotic and laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumours (T1a). BJU Int. 2013 Aug ; 112(4):E322-33

[16] Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R, Haber GP, Chlosta PL, Somani BK, Kaouk JH. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2012 Dec;62(6):1023-33.

[17] Spana G, Haber GP, Dulabon LM, Petros F, Rogers CG, Bhayani SB, Stifelman MD, Kaouk JH. Complications after robotic partial nephrectomy at centers of excellence: multi-institutional analysis of 450 cases. J Urol. 2011 Aug;186(2):417-21.

[18] Tanagho YS, Kaouk JH, Allaf ME, Rogers CG, Stifelman MD, Kaczmarek BF, Hillyer SP, Mullins JK, Chiu Y, Bhayani SB. Perioperative complications of robot-assisted partial nephrectomy: analysis of 886 patients at 5 United States centers. Urology. 2013 Mar;81(3):573-9.

DISCUSSION

M. André VACHERON

Dans les cancers prostatiques et testiculaires avec métastases ganglionnaires lomboaortiques, l'intervention robotisée permet-elle une meilleure exérèse des ganglions envahis que la chirurgie conventionnelle.

Les cancers de la prostate dit localement avancés ou à haut risque relèvent d'un curage ganglionnaire dont les limites chirurgicales sont clairement définies dans la littérature.

Quelle soit réalisée par voie robot assistée ou par laparotomie les résultats des études analysant la lymphadenectomie pelvienne associée à la prostatectomie totale font état de résultats équivalents en termes de nombre de ganglions prélevés et de durée opératoire.

Le curage ganglionnaire par voie robot assistée expose bien sûr un risque supérieur de complications vasculaires per opératoires.

Il existe très peu d'indications de curage lombo aortique dans le cancer de la prostate.

Dans les tumeurs testiculaires, les curages lombo aortiques par voie robot assistée doivent être réalisés par des équipes expertes en raison du risque de complications vasculaires et des conséquences pronostiques de ce curage.

Le caractère mini invasif de l'approche robot assistée apporte indiscutablement un bénéfice pour le patient par rapport à une laparotomie xypho pubienne. Ces gestes doivent être effectués dans des « centres experts ».

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1071-1078, séance du 19 septembre 2017

COMMUNICATION

Sur quels arguments peut-on prendre en charge un acte de chirurgie robotique sans preuves de sa supériorité ?

Jacques BELGHITI *, Evangelos XYLINAS *

RÉSUMÉ

La prostatectomie totale chirurgicale reste le traitement de choix pour un cancer localisé. Quel que soit l'approche chirurgicale de la prostatectomie il existe un risque important d'incontinence urinaire et d'impuissance postopératoire. En dépit de son coût très élevé, l'approche laparoscopique assistée par robotique se développe massivement sans arguments en faveur d'une réduction des complications et d'une diminution des récidives. À la suite d'une saisine du ministère de la santé, la HAS a évalué en 2016 les dimensions cliniques, organisationnelle ainsi que l'efficience de la prostatectomie robot-assistée afin de statuer sur sa prise en charge par la collectivité. Sur la base des données de la littérature, des recommandations des sociétés savantes et des conclusions d'un groupe de travail, le document élaboré par la HAS confirme que : (a) l'approche mini-invasive, incluant la laparoscopie standard et la voie robotique, réduit les pertes sanguines opératoires et diminue la durée d'hospitalisation ; (b) toutes les approches chirurgicales ont un taux similaire de dysfonction urinaire et sexuelle en postopératoire ; (c) aucune approche chirurgicale n'apporte un bénéfice oncologique et (d) il existe une équivalence des résultats cliniques entre la laparoscopie standard et la voie robotique. En dépit de ces résultats, la HAS s'est prononcée en faveur d'une prise en charge de la prostatectomie robotique. Les arguments qui ont conduit à cette décision incluent l'adhésion massive des chirurgiens urologues en faveur de cette approche qui améliore la vision en 3 dimensions du champ opératoire, facilite la gestuelle avec un meilleur confort que la laparoscopie standard. Bien que le nombre d'études comparatives à fort niveau de preuves soit limité, il n'existe pas de données montrant un sur-risque de complications ou une réduction du bénéfice carcinologique de l'approche robotique. Enfin le remboursement de cet acte va permettre d' implémenter des procédures

* Membre de l'Académie de nationale de médecine, Chirurgien, Professeur des Universités. Ancien membre du collège de la HAS. Electronic address : jacques.belghiti@aphp.fr

** Département d'urologie, Hôpital Cochin, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France. Courriel : evanguelosxylinas@hotmail.com

Tirés à part : Professeur Jacques Belghiti

Article reçu et accepté le 28 septembre 2017

de contrôle de qualité dans les établissements utilisateurs, de contrôler l'information partagée avec les malades et surtout obtenir un registre pour évaluer les incidents techniques, les complications et les résultats carcinologiques à long terme d'une pathologie dont l'exérèse chirurgicale reste discutée. L'absence de supériorité ne doit pas être un argument pour se figer sur des procédures classiques et la décision de la HAS vise à contrôler une véritable innovation.

SUMMARY

Total surgical total prostatectomy remains the treatment of choice for localized cancer. Whatever the surgical approach there is a significant postoperative risk of urinary incontinence and sexual impotence. Despite its high cost, the robotic-assisted laparoscopic approach developed massively in several countries without arguments for reducing complications and decreasing recurrences. Before considering reimbursement of this procedure, the HAS evaluated in 2016 the efficacy and efficiency of this procedure. Based on literature data, scientific societies' recommendations and working group conclusions, the HAS concluded that: (a) the minimally invasive approach, including standard laparoscopy and robotic procedures, reduced operative blood loss and decreased the length of hospital stay ; (b) all surgical approaches have a similar rate of postoperative urinary and sexual dysfunction ; (c) no surgical approach provides an oncological benefit and (d) there is an equivalence of clinical outcomes between standard and robotic laparoscopy. Despite these results, HAS advocated for a reimbursement of robotic prostatectomy approach. The arguments that led to this decision included the huge enthusiasm of urological surgeons in favor of this approach, which improves the 3-dimensional vision of the surgical field, facilitates gestures with better comfort than standard laparoscopy. Although the number of comparative studies with a high level of evidence remains limited, there are no data showing an over-risk of complications or a reduction in the oncological benefit of the robotic approach. In addition, the reimbursement of this procedure will facilitate quality control procedures, will allow to control the information shared with the patients and, above all, to obtain a register to evaluate technical incidents, complications and long — term oncological results of a pathology whose surgical excision remains debated. The absence of superiority should not be an argument to freeze on conventional procedures and the decision of the HAS aimed to control a real innovation.

INTRODUCTION

En France, la quasi-totalité de la population a une couverture médicale assurée par la « sécurité sociale ». Mais le remboursement d'un médicament, d'un dispositif médical (MD) ou d'un acte nécessite au préalable une évaluation positive de la Haute Autorité de Santé (HAS). Cette agence, indépendante des autorités gouvernementales de santé, comprend deux comités scientifiques (l'un pour les médicaments et l'autre pour les DM). Ces comités sont composés de médecins, de professionnels de santé et de représentants des patients. Pour un DM, ni le marquage CE ni une approbation de la Food and Drug Association (FDA) ne sont suffisants pour obtenir un remboursement en France. L'évaluation des DM par la HAS se fonde sur la convergence des données de la littérature médicale, des recommandations issues

des sociétés scientifiques et sur les résultats de groupes de travail incluant des spécialistes exerçant dans notre pays. En 2015, le ministère des solidarités et de la Santé a demandé à la HAS d'évaluer la prostatectomie radicale assistée par robotique afin d'envisager son remboursement. En décembre 2016, sur la base de son évaluation, la HAS a publié un avis positif concernant le remboursement de cette procédure dans cette indication. Sa tarification sera déterminée par le comité économique des produits de santé (CEPS), organisme placé sous l'autorité des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, en tenant compte des tarifs existant de la voie ouverte et de la voie laparoscopique. La décision de la HAS a été prise malgré le manque d'études robustes démontrant une amélioration des résultats fonctionnels et oncologiques de l'approche robotique par rapport aux approches ouvertes et laparoscopique. Le but de cet article est de rapporter les éléments qui ont conduit à cette décision.

SUR QUELS ARGUMENTS PEUT-ON PRENDRE EN CHARGE UN ACTE DE CHIRURGIE ROBOTIQUE SANS PREUVES DE SA SUPÉRIORITÉ ?

Le cancer de la prostate est un des cancers le plus fréquent chez les hommes avec plus de 50 000 cas par an en France, responsable de près de 9000 décès [1]. Lorsque ce cancer est localisé ou intra capsulaire, la prostatectomie totale chirurgicales reste le traitement de choix chez un homme ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans [2]. Les trois principales procédures chirurgicales sont la prostatectomie radicale rétro pubienne par une laparotomie (procédure ouverte), la prostatectomie laparoscopique pure et la prostatectomie laparoscopique assistée par robotique. Ces 3 approches ont en commun un risque important d'incontinence urinaire et une impuissance postopératoire. La laparotomie augmente le risque de saignement intra-opératoire ce qui a conduit les chirurgiens urologues à s'orienter vers une approche mini-invasive [3]. À la fin des années 90, les chirurgiens français ont stimulé l'approche laparoscopique de la prostatectomie [4, 5]. Malgré cette expertise on a assisté à une augmentation rapide du nombre de robots achetés par les établissements hospitaliers passant de 39 unités en 2011 à plus de 100 à la fin de 2016. Ce nombre positionne la France comme l'un des pays ayant la plus forte concentration de robots par habitant en Europe. Bien que ces robots soient généralement achetés dans des programmes multidisciplinaires en association avec les gynécologues, les chirurgiens digestifs et thoraciques, une enquête de l'ANSM en 2014 a montré que ces robots sont dans ils sont utilisés par les urologues dans 80 % des cas. En 2015, on estime que près de 40 % des prostatectomies ont été effectuées à l'aide de la procédure robotique. Cet accroissement de l'utilisation du robot se produit alors que la procédure n'est pas remboursée et que son achat, sa maintenance et l'utilisation des dispositifs ont un coût majeur. L'achat d'un robot pour un établissement de santé représente une dépense de près de 2 millions € à laquelle il faut ajouter 200 000 € de maintenance et 2 000 € de coûts de consommables à chaque utilisation. Ces dépenses peuvent mettre en péril le budget de certains

établissements publics avec un retentissement sur les investissements de recherche et développement d'autres disciplines. Dans certains établissements privés ce sont les malades qui compensent le coût supplémentaire questionnant l'égalité d'accès aux soins. Aux USA, où 80 % des prostatectomies pour cancer sont réalisées par voie robotique, la grande majorité des opérés se caractérisent par un revenu élevé. Une seule entreprise, Intuitive Surgical a réussi à développer l'appareillage avec suffisamment d'efficacité depuis le début des années 2000. Cette société est propriétaire de plus de 1500 brevets et elle a le monopole, jusqu'en 2019, de la vente du robot chirurgical utilisé dans le monde. Cette entreprise qui a un marketing très puissant cherche à influencer les chirurgiens, les patients et les administrateurs. La recherche d'un retour sur investissement en opérant des malades pour lesquels le geste n'est pas justifié scientifiquement représentant un risque inacceptable. Il est probable que le monopole industriel de la firme n'a pas favorisé la recherche d'un fort niveau de preuve et il existe très peu d'études prospectives randomisées alors que la chirurgie robotique est opérationnelle depuis le début des années 2000. En ce qui concerne la prostatectomie il existe un seul essai randomisé comparant les résultats (en simple insu) de la prostatectomie par laparotomie à la prostatectomie robotique. Les résultats à 3 mois montrent que pour les malades opérés avec un robot, la durée d'intervention est plus brève, les pertes sanguines plus faibles et la durée d'hospitalisation plus courte [6]. En revanche il n'a pas été mis en évidence de différences concernant le taux de complications urinaires et la fonction érectile (Tableau I). Cette absence de supériorité de la procédure robotique sur le taux de complications spécifiques de la prostatectomie est confirmée par les méta-analyses [7, 8]. Globalement il existe une équivalence sur tous les critères étudiés entre l'approche laparoscopique classique et l'approche robotique (Tableau II). Alors que cette intervention est proposée pour traiter un cancer, il n'existe pas d'arguments dans la littérature montrant un avantage oncologique de l'approche robotique. Les marges chirurgicales, l'étendue de la dissection lymphatique et de l'évolution des marqueurs sont équivalents l'approche robotique [9]. Il est probable que l'effet de la technique d'exérèse sur la survie sera difficile à démontrer dans la mesure où le cancer localisé de la prostate a une longue histoire naturelle favorable [10].

En tenant compte de tous ces données on peut se demander sur quels éléments la HAS a proposé une prise en charge de la prostatectomie robotique ? Les facteurs qui ont été pris en compte ont inclus : (a) l'adhésion des chirurgiens utilisateurs avec un accroissement rapide de cette technique malgré son coût ; (b) l'absence d'infériorité de l'approche robotique et (c) la nécessité d'implémenter des procédures de contrôle de cette technique en pleine expansion.

L'adhésion des chirurgiens utilisateurs avec un accroissement rapide de cette technique malgré son coût

L'adhésion croissante des chirurgiens urologues pour cette approche est clairement apparue lors des phases d'étude de ce dossier. Les chirurgiens sont très sensibles aux développements technologiques et l'expérience des dernières décennies en chirurgie

Tableau 1. — Résultats à court terme d'une étude contrôlée comparant la prostatectomie par laparotomie à la prostatectomie robotique d'après Yaxley et *al.* [6].

	laparotomie (n = 151)	robot (n = 157)	p
Durée opératoire (mn)	234	202	.0001
Pertes sanguines (ml)	1338	443	.0001
Transfusions	6 (4 %)	1 (1 %)	
Complications	9 %	4 %	.05
Grade III/IV	4 %	1 %	
Durée hospitalisation (j)	3.27	1.55	.0001
Douleurs au repos	2/0.5	1.7/0.4	.54
Douleurs lors déplacements			
— 24h	5.8	4.6	.0001
— 1 semaine	3.2	2.5	.002
— 6 semaines	1	0.9	.55
Troubles urinaires (base)	88	88	
— 6 semaines	74	71	.09
— 12 semaines	83	82	.48
Troubles sexuels (base)	59	63	
— 6 semaines	30	32	.45
— 12 semaines	35	38	.18
Index de Qualité de Vie (base)	44	46	
— 6 semaines	23	25	.38
— 12 semaines	27	30	.31

Tableau 2. — Résultats globaux des méta-analyses comparant les trois principales approches de la prostatectomie chirurgicale (++ correspondant à un bénéfice supérieur à +)

	Laparotomie	Laparoscopie	Robot
Pertes sanguines	+	++	++
Durée d'hospitalisation	+	++	++
Troubles urinaires	+	+	+
Dysfonction Sexuelle.	+	+	+
Bénéfice oncologique	++	++	++

cardio-vasculaire, hépatique ou neurochirurgicale a clairement montré que la technologie améliorait la précision du geste et surtout facilitait la tolérance de l'intervention par le malade. La volonté pour les jeunes chirurgiens de monter dans le « train du futur » a été un argument souvent répété. L'approche mini-invasive étant formellement considérée comme un bénéfice pour le malade, le robot a objectivement des avantages sur l'approche célioscopique classique. Le robot apporte des améliorations dans trois domaines : une meilleure vision en 3 dimensions, une gestuelle facilitée et un meilleur confort. L'amélioration du confort du chirurgien, assis avec sa tête et ses bras en position physiologique diminue la fatigue et les douleurs cervicales induites par l'approche laparoscopique classique. Cet avantage pourrait permettre la réalisation de plusieurs interventions successives. La reproduction de la gestuelle chirurgicale classique rend compte de l'acquisition rapide d'une expertise par certains chirurgiens et pourrait expliquer dans certains pays la transition directe de la laparotomie vers la robotique sans l'étape laparoscopique. Bien que la conservation de la gestuelle chirurgicale se fasse sans palpation, l'absence de sensation tactile n'est pas associée à un risque accru de blessure des organes adjacents [9].

L'absence d'infériorité de l'approche robotique

Comme nous l'avons vu l'analyse des études comparant les différentes procédures de prostatectomies n'a pas montré de supériorité de l'approche robotique notamment par rapport à la laparoscopie mais fait important, aucune infériorité n'a pu être mise en évidence. L'équivalence et la non-infériorité de l'approche robotique montre que l'objectif d'une approche mini-invasive avec des complications spécifiques acceptables sans augmentation du risque oncologiques est atteint. Dans ces conditions, préconiser un maintien des procédures classiques en raison de l'absence de supériorité expose à une absence de contrôle de cette procédure et à une perte des bénéfices apportés par cette innovation.

La nécessité d'implémenter des procédures de contrôle de cette technique en pleine expansion

Le niveau de la prise en charge de l'acte n'est pas encore défini par le CEPS. En 2012, le Japon a accepté le remboursement de cet acte pour environ 10 000 $ versus 5 000 et 7500 $ pour respectivement la laparoscopie et la chirurgie ouverte [11]. Une fois, cette procédure étant remboursée et contrôlée on peut espérer une institutionnalisation de la formation de la prochaine génération de chirurgiens et le développement de formations universitaires telle que celle qui existe à Nancy. La créativité habituelle des chirurgiens Français laisse espérer qu'en adoptant cette technique, ils pourront la faire évoluer et peut-être inventer de nouveaux modèles de robot. Un remboursement de l'acte conduira probablement les agences de santé à mieux encadrer les achats dans les groupements hospitaliers de territoires (GHT). Ce remboursement imposera la mise en œuvre de procédures de contrôle de qualité dans les établissements utilisateurs. Ces procédures incluant la taille des salles

opératoires, le circuit de stérilisation, la formation des infirmières, la qualification du personnel participant à l'intervention en incluant les spécificités de l'anesthésie. Dans son document préconisant le remboursement la HAS montre affirme que « cette procédure n'a pas de valeur ajoutée pour le patient » et ces informations délivrées aux malades devraient améliorer l'information partagée en s'appuyant sur des donnée plus factuelles. Les études médico-économiques qui font cruellement défaut pourront être débutées en France dans la mesure où l'équivalence clinique est établie et le niveau d'expertise des chirurgiens a atteint un bon niveau (ce dont témoigne la durée d'intervention plus courte avec le robot dans l'étude du Lancet). Un remboursement permettra d'obtenir un registre des procédures pour évaluer les incidents techniques et surtout les complications à court et à moyen terme de cette approche. Enfin ces registres avec les résultats carcinologiques à long terme contribueront à enrichir la connaissance du pronostic de cette affection dont l'exérèse chirurgicale reste discutée [9].

RÉFÉRENCES

[1] Tuppin P, Pestel L, Samson S et *al.* The human and economic burden of cancer in France in 2014, based on the Sniram national database. Bull Cancer. 2017;104(6):524-537.

[2] Horwich A, Hugosson J, de Reijke T et *al.* Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. Ann Oncol. 2013;4(5):1141-62.

[3] Prasad SM, Shalhav AL. Comparative effectiveness of minimally invasive versus open lymphadenectomy in urological cancers. Curr Opin Urol. 2013;3(1):57-64.

[4] Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, et *al.* Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. Urology 2000;55:630-4.

[5] Jacob F, Salomon L, Hoznek A, et *al.* Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. European urology 2000;37:615-20.

[6] Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et *al.* Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet 2016;388:1057-66.

[7] Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et *al.* Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. European urology 2012 ; 62:418-30.

[8] Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et *al.* Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. European urology 2012;62:405-17.

[9] Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 12;9: Review.

[10] Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ et *al.* Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;13;377(2):132-142.

[11] Nishimura K. Current status of robotic surgery in Japan. Korean J Urol 2015;56:170-178.

DISCUSSION

M. Bernard NORDLINGER

Question très précise sur les critères d'acceptation d'un financement par la collectivité d'un dispositif n'ayant pas fait la preuve de son efficacité

Effectivement cette interrogation est légitime mais plusieurs éléments sont à prendre en compte :

— Ce n'est pas le robot que la HAS a proposé de rembourser mais l'acte avec un tarif en cours de négociation. Au Japon, par exemple la prostatectomie par voie robotique est remboursée au double du taux de la prostatectomie par voie laparoscopique.

— La commission a estimé que cette expansion était irréversible. Les chirurgiens urologues, surtout les plus jeunes s'en emparent et dans toutes les études comparatives nous n'avons pas mis en évidence un risque supplémentaire pour les malades. Lorsqu'une innovation chirurgicale n'a pas d'infériorité, nous avons estimé que l'absence de supériorité ne doit pas plaider pour un attachement à la technique classique.

— Le développement considérable de cette approche en France s'est fait sans aucun contrôle des informations données aux malades, sans registre sans définir les conditions d'utilisation. Son remboursement imposera la mise en œuvre de procédures de contrôle de qualité dans les établissements utilisateurs et la tenue d'un registre.

M Richard VILLET

Ne comprend pas le développement du robot en gynécologie ?

Bien que la HAS n'ait pas étudié l'hystérectomie par voie robotique, j'ai effectivement été frappé par le développement considérable de l'hystérectomie par cette approche dans toutes les séries mondiales. Vous soulevez un point très important qui éclaire les propositions du Japan's National Health Insurance (NHI) à se prononcer en cas de pathologie utérine bénigne contre un remboursement de l'hystérectomie par voie robotique et en faveur de ce remboursement dans certains cancers utérins nécessitant un curage ganglionnaire.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1079-1089, séance du 26 septembre 2017

Séance dédiée : « La dysplasie fibromusculaire artérielle »

COMMUNICATION

Dysplasie fibromusculaire : définition, épidémiologie et génétique

Mots-clés : Dysplasie fibromusculaire, Épidémiologie, Génétique. Hypertension rénale. Maladie des artères coronaires

Arterial fibromuscular dysplasia: nosology, epidemiology and genetics

Key-words: Fibromuscular dysplasia, Epidemiology, Genetics. Hypertension, Renal. Coronary Artery Disease

Xavier JEUNEMAITRE [1,2,3], Juliette ALBUISSON [1,2,3], Michel AZIZI [2,4], Pierre-Francois PLOUIN [1], Nabila BOUATIA-NAJI [3]

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La dysplasie fibromusculaire (DFM) est une pathologie artérielle particulière, non inflammatoire et non artérioscléreuse touchant les artères musculaires de moyen calibre, en

1. AP-HP ; Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares, Service de Génétique, et Unité d'Hypertension, Hopital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15.
2. Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris France
3. INSERM U970, PARCC, 56 rue Leblanc, Paris France
4. AP-HP-INSERM ; Centre d'Investigation Clinique, Hopital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15.

Tirés à part: Professeur Xavier Jeunemaitre, Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares et Département de Génétique, Hopital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15.

Article reçu le 19 septembre 2017, accepté le 25 octobre 2017

particulier les artères rénales et les artères cervicales. Une classification radiologique (unifocale ou multifocale) a succédé à une classification histologique (intimale, médiale, péri-médiale). Certaines maladies rares syndromiques peuvent être associées à des lésions artérielles équivalentes à une DFM mais la présence de signes spécifiques oriente dans ce cas vers une étiologie particulière. Plusieurs études ont suggéré une influence génétique, en particulier la présence de cas familiaux dans 7 à 11 % dans les registres américains et français. Les premières études génétiques ont identifié un polymorphisme commun de susceptibilité à la DFM qui est aussi associé à d'autres pathologies vasculaires telles les dissections carotidiennes spontanées, la migraine, mais aussi de façon inverse la maladie coronaire. Ce polymorphisme, localisé au niveau du gène PHACTR1, semble être impliqué dans la régulation de l'expression de plusieurs protéines exprimées dans la matrice extracellulaire de la paroi vasculaire. D'autres études génétiques en cours devraient permettre de démembrer progressivement les mécanismes moléculaires multiples de la DFM.

SUMMARY

Fibromuscular dysplasia (FMD) is a non-inflammatory, non-arteriosclerotic arterial disease affecting medium-sized muscular arteries, particularly renal arteries and cervical arteries. A radiological classification (unifocal or multifocal) has succeeded a histological classification (intimal, medial, peri-medial). Some rare syndromic diseases may be associated with arterial lesions equivalent to a FMD but the presence of specific signs in these cases leads to a particular etiology. Several studies have suggested a genetic influence, in particular the presence of familial cases in 7 to 11 % in the American and French registries. Early genetic studies have identified a common susceptibility polymorphism at the PHACTR1 gene that is also associated with other vascular pathologies such as spontaneous carotid artery dissection, migraine, but also inversely to coronary disease. This polymorphism is involved in the regulation of the expression of several proteins expressed in the extracellular matrix of the vascular wall. Other ongoing genetic studies should gradually allow to decipher the multiple molecular altered mechanisms leading to FMD.

INTRODUCTION

Longtemps, la dysplasie fibromusculaire (DFM) artérielle a été une pathologie relativement négligée en médecine vasculaire, probablement en raison de sa faible fréquence chez les patients avec sténose rénale ou carotidienne en comparaison des atteintes athéroscléreuses, de son pronostic souvent favorable, et de l'absence d'étiologie claire et de traitement médical spécifique. Si il est bien connu que la DFM touche essentiellement les artères mobiles de moyen calibre en particulier cervicales et rénales, chez des sujets d'âge moyen, en grande partie des femmes, les mécanismes primaires à l'origine de cette maladie restent encore mystérieux. En effet, la maladie se définit essentiellement sur des critères d'exclusion, à savoir une atteinte artérielle non inflammatoire et non-athéroscléreuse [1], sans autre biomarqueur qui puisse établir le diagnostic. On comprend dès lors que les mécanismes sous-jacents peuvent être divers et complexes. Un regain d'intérêt pour la DFM est survenu au cours des dernières années, essentiellement sous l'impulsion des unités d'hypertension et de

génétique de l'HEGP à Paris, avec l'établissement de registres nationaux [2] puis européen [3] la recherche de biomarqueurs et la mise en place d'une étude prospective nationale française (PROFILE) visant à établir de façon plus précise le devenir des patients avec DFM.

Le présent article concerne les aspects nosologiques, et physio-pathologiques de la DFM, son possible caractère héréditaire, et les résultats des premières études génétiques. La définition et classification de la DFM, la diffusion des lésions artérielles, en particulier rénales et cervicales ainsi que leur prise en charge, sont traitées dans deux articles joints de Pierre-François Plouin et d'Emmanuel Touzé et collaborateurs.

NOSOLOGIE, CLASSIFICATION

Une des difficultés majeures dans la définition de la DFM est qu'il n'existe pas de signe pathognomonique définissant une entité physiopathologique spécifique. Comme indiqué plus haut, sa définition repose initialement sur une double négation, à savoir celle d'une atteinte artérielle non inflammatoire (ce qui la différencie des artérites) et non athéroscléreuse (ce qui la différencie des atteintes athéromateuses plus fréquentes). Elle se manifeste essentiellement par des sténoses isolées, ou bien une succession de sténoses et dilatations (aspect en collier de perles enfilées) sur les artères de moyen calibre (artères rénales et cervicales en particulier). Elle peut s'associer à des anévrysmes et à une tortuosité artérielle et se compliquer de dissections [4]. Le registre français ARCADIA a montré la diffusion des lésions en cas d'atteinte initiale rénale ou cervicale en particulier en cas de lésions bilatérales rénales indiquant qu'il s'agit bien là d'une maladie systémique [2]. Très récemment, l'analyse du registre américain de DFM a montré la présence d'anévrismes cérébraux associés à la DFM dans 13 % des cas environ, et dans la moitié de ces cas la présence d'anévrismes multiples [5].

Dans les années 1960-80, au moment où les patients DFM symptomatiques étaient opérés, en particulier au niveau des artères rénales, des classifications histologiques basées sur la localisation de l'atteinte dans la paroi artérielle ont été proposées par plusieurs pathologistes américains [6-8]. Ont ainsi été décrits 3 types principaux de DFM : intimal (environ 5 % des cas), médial/périmédial (environ 80 %) et adventitiel (environ 10 % des cas). Ces trois types ne sont pas mutuellement exclusifs, avec possibilité de coexistence dans un même segment artériel [9]. Cependant, cette classification n'est pas consensuelle, car fondée sur de petits nombres d'observations, et surtout non-applicable de nos jours, le traitement conservateur endovasculaire étant utilisé dans la majorité des cas, supprimant la possibilité d'accès à des parois artérielles pathologiques. Certaines DFM sont encore opérées, mais il s'agit dans la grande majorité des cas de DFM complexes avec lésions anévrismales et/ou de récidives de sténoses sur des lésions préalablement dilatées et donc de tissus fortement remaniés.

Une nouvelle classification actuelle fondée sur l'imagerie artérielle a été proposée par l'équipe de l'HEGP [10], qui a rapidement fait consensus au niveau international [3]. Elle distingue deux types de DFM: i) la DFM multifocale, souvent bilatérale, avec une succession de sténoses et de dilatations — aspect caractéristique de perles enfilées ou de piles d'assiettes — qui représente 80-90 % des cas, ii) la DFM focale, localisée, avec souvent une sténose tubulaire ou en diabolo, volontiers plus sévère sur le plan clinique [1-4]. Les éléments plus détaillés sur cette classification sont rapportés dans l'article de Plouin et collaborateurs dans ce même journal.

ÉTIOPATHOGÉNIE

Comme nous l'avons vu, la définition de la DFM est maintenant radiologique, avec donc la possibilité de circonstances ou de pathologies multiples à l'origine de ces lésions. Schématiquement, on peut décrire des pathologies syndromiques dont le défaut moléculaire est identifié et pour lesquelles les lésions artérielles ne sont qu'un des composants de la maladie, des DFM apparemment isolées.

A. Maladies syndromiques avec atteinte artérielle de type DFM

Ce sont essentiellement des maladies à transmission autosomique dominante, avec atteinte extravasculaire mais dont l'expression artérielle peut représenter le signe d'appel.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (SEDv) est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante, secondaire à une mutation du gène *COL3A1* codant pour la chaine pro-α1 du procollagène de type III, sous-unité du collagène de type III [11]. Cette protéine est un déterminant essentiel dans la résistance mécanique de certains organes en particulier les artères. Le type de mutation influence l'expression clinique de la maladie : plus précoce et plus sévère pour les variants d'épissage et les substitutions Glycine, plus tardive pour les patients avec mutation d'haploinsuffisance [12]. Cette maladie rare mais sévère doit être évoquée devant un certain nombre de signes mineurs (fragilité tissulaire, transparence cutanée avec réseau veineux anormalement visible) et un faisceau d'arguments cliniques résumés par les classifications de Villefranche (1998) et plus récemment de New York [13]. Des aspects de DFM sont possibles en particulier au niveau carotidien, mais il est rare que ces lésions ne soient pas accompagnées d'autres lésions (anévrismes, dissections localisées, en particulier au niveau des artères iliaques et des artères viscérales). Le diagnostic de certitude repose sur la réalisation d'un test génétique avec mise en évidence d'un variant pathogène dans *COL3A1*. Il est d'autant plus important à réaliser que la prise en charge de la maladie est spécifique avec autant que possible l'absence de geste vasculaire.

Le syndrome d'Alagille est une maladie autosomique dominante rare dont les premiers signes apparaissent le plus souvent dans l'enfance (ictère néonatal, choles-

tase intra-hépatique, atrésie ou sténose pulmonaire, retard de croissance, insuffisance rénale). Peuvent s'y associer des anomalies squelettiques mineures incluant des vertèbres en « aile de papillon » (environ 50 % des cas) et un raccourcissement des radius, cubitus et phalanges, une dysmorphie faciale, des anomalies ophtalmologiques [14]. Cependant, la pénétrance de cette maladie est très variable et il arrive que des patients adultes se présentent avec une hypertension artérielle et une sténose de l'artère rénale [15], le plus souvent associée à un rétrécissement de l'aorte abdominale. Outre la recherche des signes associés décrits plus haut, le diagnostic repose sur le tableau clinique et la biopsie hépatique révélant une cholestase chronique et une paucité des voies biliaires interlobulaires, et/ou sur le test génétique avec la présence de mutations sur le gène *JAG1* codant pour un ligand de la voie de signalisation Notch ou bien des mutations du gène *NOTCH2* [16]. Les cardiologues, les néphrologues et les radiologues doivent être conscients de cette cause rare d'hypertension rénovasculaire et de la nécessité d'un suivi clinique, biologique et échographique.

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie génétique autosomique dominante fréquente (incidence de 1 naissance sur 3000), liée à des mutations du gène NF1, gène suppresseur de tumeur codant pour la neurofibromine. Près de la moitié des mutations du gène *NF1* surviennent *de novo*, d'où le caractère souvent sporadique de la pathologie [17]. Le diagnostic de NF1 est avant tout clinique et repose sur une série de critères, en particulier la présence de taches « café au lait », de neurofibromes et de nodules de Lisch au niveau de l'iris. Cependant, bien que les lésions dermatologiques soient le plus souvent au premier plan, il s'agit d'une maladie qui peut être très diverse. L'hypertension artérielle y est fréquente et doit faire rechercher une atteinte vasculaire qui peut se présenter sous forme de DFM, le plus souvent focale avec sténose de l'artère rénale (environ 1 % des patients NF1) [18]. L'HTA chez l'enfant est plus souvent secondaire à une sténose de l'artère rénale (50 % des cas). L'autre cause classique d'HTA dans la NF1 est le phéochromocytome qui nécessite une prise en charge spécifique [19].

Le syndrome de Grange (OMIM #602531) est syndrome extrêmement rare. En 1998, Grange et coll [20] ont rapporté une grande famille dans laquelle 4 des 9 frères/sœurs avaient des lésions (sténoses, occlusions) au niveau de multiples artères (rénales, abdominales, cérébrales) mais aussi des malformations cardiaques congénitales et des malformations osseuses (brachydactylie, syndactylie, fragilité osseuse avec fractures), voire des troubles d'apprentissage. La maladie occlusive artérielle rappelait celle d'une DFM sévère évolutive.

Très récemment, Guo et coll. [21] ont étudié la famille initialement rapportée par Grange et coll., ainsi que trois autres familles non apparentées avec des signes proches. Une étude d'exome entier a permis d'identifier chez 6 patients des mutations tronquantes à l'état homozygote ou hétérozygote composite dans le gène *YY1AP1*, un gène ubiquitaire exprimé dans les cellules musculaires lisses et ayant un rôle dans la prolifération cellulaire. Dans ces familles, les auteurs ont noté la

présence d'une mutation hétérozygote chez 1 patiente avec HTA réfractaire due à une DFM de l'artère rénale. Ils ont aussi identifié un variant *YYAP1* parmi 282 patients atteints de DFM, suggérant que des mutations hétérozygotes de perte de fonction YY1AP1 pourraient être associées à une susceptibilité à la DFM dans la population générale. Un séquençage de *YYAP1* effectué chez plus de 400 patients atteints de DFM ne nous a pas permis de confirmer cette hypothèse (Albuisson et coll., communication personnelle).

Enfin, bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler d'une pathologie syndromique, on peut évoquer aussi la *maladie de Takayasu* devant les lésions de type DFM focale [22]. Dans ce cas, il ne s'agit pas d'une maladie héréditaire, mais d'une artérite inflammatoire des vaisseaux de gros calibre qui atteint avec prédilection l'aorte et ses branches principales. L'épaississement de la paroi vasculaire est le signe précoce le plus caractéristique de la maladie, aboutissant progressivement à des sténoses, des thromboses et parfois au développement d'anévrysmes [23]. Elle nécessite un traitement spécifique, corticothérapie en première intention, voire méthorexate en cas d'échec. La distinction entre DFM focale et maladie de Takayasu repose, dans le premier cas, sur l'absence de stigmate biologique d'inflammation sauf en cas d'infarctus associé, et dans le second cas, sur la présence fréquente d'un épaississement de la paroi vasculaire en angioscanner, ARM ou tomographie par émission de positons au fluoro-deoxy-glucose [24].

B. DFM isolée

C'est la DFM classique et la très grande majorité des cas aussi bien pour les atteintes rénales que cervicales. Comme décrit plus haut, cette atteinte artérielle isolée a pu être initialement considérée comme rare, de l'ordre de 1/1000 (code ORPHA 336, code OMIM 135580), car décrite chez des sujets symptomatiques (sténose de l'artère rénale, dissection d'une artère cervicale) [1-4]. En fait, sa fréquence estimée à partir d'études anatomiques et angiographiques semble beaucoup plus importante, de l'ordre de 1/100, en raison de la présence de lésions plus souvent asymptomatiques.

Facteurs favorisants

La prédominance féminine de la DFM (80 % des cas environ) suggère un rôle des stéroïdes sexuels. Cependant, à partir du registre ARCADIA, une étude cas-témoin n'a pas trouvé de différence dans le nombre de grossesses ou le mode de contraception entre des femmes atteintes de DFM et des femmes témoin [2]. Une étude préliminaire menée par Silhol et coll. [25] a trouvé une expression intense du récepteur nucléaire à la progestérone dans des cellules musculaires lisses d'artère rénale chez femmes opérées pour une DFM, expression qui était absente chez des femmes opérées pour d'autres maladies rénovasculaires ; cette observation reste cependant à confirmer.

La prédominance des lésions artérielles rénales à droite a fait évoquer le rôle d'une contrainte mécanique car le rein droit est plus mobile que le gauche. Cette hypothèse n'a pas été confirmée par notre étude cas témoins citée plus haut [2], la ptose rénale étant similaire chez les femmes avec ou sans DFM. Enfin, plusieurs études cas-témoin ont montré une association entre DFM et exposition au tabac [26], suggérant qu'un facteur spastique pourrait participer à l'expression clinique de la DFM.

Hérédité

Des cas familiaux de DFM sont connus, suggérant une prédisposition génétique (OMIM 135580). La survenue d'une DFM rénale familiale a été décrite essentiellement dans des *cases-reports* isolés chez des paires de jumeaux identiques et dans des fratries. Une analyse de plusieurs larges familles a suggéré une transmission verticale autosomique dominante avce pénétrance variable [27]. Nous avons mené une première analyse plus systématique des antécédents familaux de DFM chez 104 patients ayant une DFM rénale [28]. Une prévalence de 11 % de cas familiaux y était retrouvée, le diagnostic étant défini par la présence documentée à l'artériographie de lésions de DFM rénale chez au moins un autre parent du premier degré. Le même ordre de cas familiaux (7.3 %) a été retrouvée par l'analyse de 447 cas index du registre américain [29]. Dans notre série de cas familiaux, les lésions artérielles rénales étaient généralement multifocales, et plus souvent bilatérales que dans les cas apparemment sporadiques.

L'utlisation de l'échotracking carotidien à haute résolution chez 70 sujets avec DFM et 70 témoins d'âge et de sexe comparables, a permis à l'équipe de Boutouyrie et coll., de voir des anomalies pré-cliniques chez les patients avec DFM, permettant de construire un score phénotypique dont la sensibilité et la spécficité étaient respectivement de 73 % et 81 % [30]. Nous avons poursuivi cette étude avec l'analyse de 47 sujets apparentés à 13 patients atteints de DFM [31]. De façon intéressante, même les apparentés apparemment sains avaient des valeurs de score carotidien supérieurs à ceux d'une population témoin d'âge et sexe comparable. L'analyse de ségrégation familiale était en faveur d'une transmission autosomique dominante du trait, argument supplémentaire pour asseoir le caractère systémique et transmissible de la DFM.

Études génétiques

L'hypothèse de variants rares à haute pénétrance peut être classiquement abordée par des études de liaison sur des grandes familles atteintes. Cependant, ces analyses de liaison sont rendues difficiles par l'absence de marqueur fiable, non-invasif et spécifique signant l'existence d'une DFM chez les sujets asymptomatiques, car il ne parait pas éthique de proposer une angiographie corps entier à des sujets asymptomatiques apparentés. L'autre stratégie est d'effectuer des analyses « exome entier » en recherchant une agrégation de variants rares sur un même gène dans une série de sujets atteints. Une première analyse de ce type a été réalisée sur une série de 16 cas

de DFM appartenant à 7 familles différentes [32]. Elle n'a pas permis de mettre en évidence des variants rares d'un gène majeur de susceptibilité commun à plusieurs familles, soulignant l'hétérogénéité très probable de cette pathologie, mais elle devra être étendue à un nombre plus conséquent de patients, voire de familles.

Dans l'hypothèse de variants commus de susceptibilité génétique, quelques études cas témoins ont été effectuées par le passé, à la recherche d'association entre polymorphismes de gènes candidats appartenant à la matrice extracellulaire. Ces études pour la plupart négatives ont peu d'intérêt car manquant de puissance sur des tailles limitées de cas et témoins analysés. Plus récemment, notre groupe a mené une étude d'association génétique sur plus de 1 000 patients et 4 000 témoins, à partir de cinq cohortes cas-témoins venant de France et des États-Unis. Une association très significative a été retrouvée avec un polymorphisme commun dans la population, rs9349379, situé proche du gène *PHACTR1*, codant pour une protéine de régulation de l'actine et de la phosphatase 1 (PHACTR1) [33]. Ce polymorphisme génétique est particulièrement intéressant car il aussi été associé à la survenue de dissection carotidienne spontanée [34] ainsi qu'à la migraine [35], deux pathologies elle-mêmes plus fréquentes chez les sujets atteints de DFM. Il semble exister une association inverse avec la pathologie athéromateuse, en particulier la maladie coronaire ou l'anévrisme de l'aorte abdominale [36].

Le mécanisme précis de l'association est donc loin d'être clair, mais les études actuelles orientent vers un effet de régulation génique complexe. PHACTR1 est détecté dans l'endothélium vasculaire et les cellules musculaires lisses artérielles. Les fibroblastes dermiques en culture primaire des sujets porteurs de l'allèle à risque ont une expression augmentée de PHACTR1 par rapport à des témoins [33]. Il a été montré que le polymorphisme causal de l'association modifierait un site de fixation d'un facteur de transcription myocytaire, entrainant ainsi une baisse de l'expression de PHACTR1 pour l'allèle à risque de la maladie coronaire [37]. Tout récemment, une autre hypothèse mécanistique a été mise en évidence, avec la possibilité que le polymorphisme d'intérêt pourrait participer à la régulation du gène de l'endothéline 1, situé 600Kb en amont [38]. Cette constellation d'effets vasculaires aussi bien au niveau des cellules endothéliales que des cellules musculaires lisses ainsi que d'autres effets sur la matrice extracellulaire parfois médiés par l'inflammation pourrait expliquer la complexité des effets observés en fonction de circonstances physiopathologiques différentes.

D'autres études d'association pangénomique sont en cours, utilisant des puces à ADN plus informatives et un plus grand nombre de cas DFM et de témoins. Nul doute qu'elles apporteront à leur tour de nouveaux gènes de susceptibilité dans cette pathologie d'origine complexe.

CONCLUSION

La DFM est une maladie systémique de mécanisme complexe dont les gènes de susceptibilité commencent à être démembrés. Comme pour d'autres pathologies,

nous devrions assister à une évolution de la classification nosologique, initialement reposant sur des données anatomo-pathologiques, actuellement sur des données radiologiques et probablement dans le futur sur des données moléculaires.

REMERCIEMENTS

Cette revue est en partie basée sur des travaux originaux effectués avec l'aide de l'INSERM, l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris, le DHU « Pathologies Artérielles Rares et Communes », la Fondation pour la Recherche Médicale, la Fondation pour la Recherche en Hypertension Artérielle.

RÉFÉRENCES

[1] Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. Orphanet J Rare Dis. 2007;7:2-28.

[2] Plouin PF, Baguet JP, Thony F, Ormezzano O, Azarine A, Silhol F, et *al.* ; ARCADIA Investigators. High Prevalence of Multiple Arterial Bed Lesions in Patients With Fibromuscular Dysplasia: The ARCADIA Registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia). Hypertension. 2017;70(3):652-65

[3] Persu A, Van der Niepen P, Touzé E *et al* ; Working Group " Hypertension and the Kidney " of the European Society of Hypertension and the European Fibromuscular Dysplasia Initiative. Hypertension. 2016;68:832-9.

[4] Persu A, Giavarini A, Touzé E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M *et al.* European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. J Hypertens. 2014;32:1367-78.

[5] Lather HD, Gornik HL, Olin JW, Gu X, Heidt MT, Kim Kadian-Dodov D, et *al.* Prevalence of Intracranial Aneurysm in Women(With Fibromuscular Dysplasia(A Report From the US Registry for Fibromuscular Dysplasia. JAMA Neurol. 2017;74(9):1081-7

[6] Kincaid OW, Davis GD, Hallermann FJ, Hunt JC: Fibromuscular dysplasia of the renal arteries: arteriographic features, classification, and observation on natural history of the disease. Am J Roentgenol. 1968;104:271-82.

[7] McCormack LJ, Poutasse EF, Meaney TF, Noto TJ Jr, Dustan HP: A pathologic-arteriographic correlation of renal arterial disease. Am Heart J.1966;72:188-98.

[8] Harrison EG Jr, McCormack LJ: Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension. Mayo Clin Proc. 1971;46:161-7.

[9] Alimi Y, Mercier C, Pelissier JF, Piquet P, Tournigand P. Fibromuscular disease of the renal artery: a new histopathologic classification. Ann Vasc Surg. 1992;6:220-4.

[10] Savard S, Steichen O, Azarine A, Azizi M, Jeunemaitre X, Plouin PF. Association between 2 angiographic subtypes of renal artery fibromuscular dysplasia and clinical characteristics. Circulation. 2012;126:3062-9.

[11] Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. N Engl J Med. 2000;342(10):673-80.

[12] Frank M, Albuisson J, Ranque B, Golmard L, Mazzella JM, Bal-Theoleyre L, et *al.* The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. Eur J Hum Genet. 2015;23:1657-64

[13] Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et *al.* The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017; 175:8-26

[14] Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. Appl Clin Genet. 2016;9:75-82

[15] Salem JE1, Bruguiere E, Iserin L, Guiochon-Mantel A, Plouin PF. Hypertension and aortorenal disease in Alagille syndrome. J Hypertens. 2012;30:1300-6.

[16] Kamath BM, Spinner NB, Rosenblum ND. Renal involvement and the role of Notch signalling in Alagille syndrome. Nat Rev Nephrol. 2013;9:409-18.

[17] Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17004

[18] Duan L, Feng K, Tong A, Liang Z. Renal artery stenosis due to neurofibromatosis type 1: case report and literature review. Eur J Med Res. 2014;19:17

[19] Erem C, Onder Ersöz H, Ukinç K, Hacihasanoglu A, Alhan E, Cobano ± lu U, et *al.* Neurofibromatosis type 1 associated with pheochromocytoma: a case report and a review of the literature. J Endocrinol Invest. 2007;30:59-64

[20] Grange DK, Balfour IC, Chen SC, Wood EG. Familial syndrome of progressive arterial occlusive disease consistent with fibromuscular dysplasia, hypertension, congenital cardiac defects, bone fragility, brachysyndactyly, and learning disabilities. Am J Med Genet. 1998; 75(5):469-80.

[21] Guo DC, Duan XY, Regalado ES, Mellor-Crummey L, Kwartler CS, Kim D, et *al.* Loss-of-Function Mutations in YY1AP1 Lead to Grange Syndrome and a Fibromuscular Dysplasia-Like Vascular Disease. Am J Hum Genet. 2017;100:21-30

[22] Janzen J, Vuong PN, Rothenberger-Janzen K. Takayasu's arteritis and fibromuscular dysplasia as causes of acquired atypical coarctation of the aorta: retrospective analysis of seven cases. Heart Vessels. 1999;14:277-82

[23] Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. Curr Opin Rheumatol. 2017;29:51-56

[24] Cheng Y, Lv N, Wang Z, Chen B, Dang A. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. Clin Exp Rheumatol 2013;31:S22-7

[25] Silhol F, Sarlon-Bartoli G, Daniel L, Bartoli JM, Cohen S, Lepidi H, et *al.* Intranuclear expression of progesterone receptors in smooth muscle cells of renovascular fibromuscular dysplasia: a pilot study. Ann Vasc Surg. 2015;29(4):830-5

[26] Savard S, Azarine A, Jeunemaitre X, Azizi M, Plouin PF, Steichen O. Association of smoking with phenotype at diagnosis and vascular interventions in patients with renal artery fibromuscular dysplasia. Hypertension. 2013;61:1227-32.

[27] Rushton AR. The genetics of fibromuscular dysplasia. Arch Intern Med. 1980;140:233-6

[28] Pannier-Moreau I, Grimbert P, Fiquet-Kempf B, Vuagnat A, Jeunemaitre X, et *al.* Possible familial origin of multifocal renal artery fibromuscular dysplasia. J Hypertens. 1997;15(12 Pt 2):1797-801

[29] Olin JW, Froehlich J, Gu X, Bacharach JM, Eagle K, Gray BH, et *al.*. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. Circulation. 2012; 125:3182-90.

[30] Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Fine E, Laloux B, Fiquet-Kempf B, Plouin PF *et al.* Evidence for carotid and radial artery wall subclinical lesions in renal fibromuscular dysplasia. J Hypertens. 2003;21:2287-95.

[31] Perdu J, Boutouyrie P, Bourgain C, Stern N, Laloux B, Bozec E, et *al.* Inheritance of arterial lesions in renal fibromuscular dysplasia. J Hum Hypertens. 2007;21:393-400

[32] Kiando SR, Barlassina C, Cusi D, Galan P, Lathrop M, Plouin PF, et *al.* Exome sequencing in seven families and gene-based association studies indicate genetic heterogeneity and suggest possible candidates for fibromuscular dysplasia. J Hypertens. 2015;33:1802-10

[33] Kiando SR, Tucker NR, Castro-Vega LJ, Katz A, D'Escamard V, Tréard C, et *al.* PHACTR1 Is a Genetic Susceptibility Locus for Fibromuscular Dysplasia Supporting Its Complex Genetic Pattern of Inheritance. PLoS Genet. 2016;12:e1006367.

[34] Debette S, Kamatani Y, Metso TM, Kloss M, Chauhan G, Engelter ST, et al & CADISP Group. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. Nat Genet. 2015;47:78-83.

[35] Freilinger T, Anttila V, de Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM et *al.* Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. Nat Genet. 2012;44:777-82

[36] Winsvold BS, Nelson CP, Malik R, Gormley P, Anttila V, Vander Heiden J, et *al.* CARDIoGRAM Consortium and the International Headache Genetics Consortium. Genetic analysis for a shared biological basis between migraine and coronary artery disease. Neurol Genet. 2015;1:e10.

[37] Beaudoin M, Gupta RM, Won HH, Lo KS, Do R, Henderson CA, et *al.* Myocardial Infarction-Associated SNP at 6p24 Interferes With MEF2 Binding and Associates With PHACTR1 Expression Levels in Human Coronary Arteries. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35:1472-1479.

[38] Gupta RM, Hadaya J, Trehan A, Zekavat SM, Roselli C, Klarin D, et *al.* A Genetic Variant Associated with Five Vascular Diseases Is a Distal Regulator of Endothelin-1 Gene Expression. Cell. 2017;170:522-533.

DISCUSSION

M. Jean-Louis WÉMEAU

Merci de nous avoir montré le cheminement qui conduit à retenir comme prédominante la prédisposition génétique dans la survenue de la dysplasie fibromusculaire.

Connaît-on le degré de concordance chez les jumeaux homo- ou hétéro-zygotes ?

La génétique, le sexe féminin, les grossesses, le tabagisme sont des facteurs qui prédisposent à l'auto-immunité. Des facteurs immuns sont-ils susceptibles de contribuer à la constitution de la dysplasie ?

Merci pour ces questions. On ne connaît pas le degré de concordance de la dysplasie fibromusculaire chez les jumeaux mono ou dizygotes, car la maladie est le plus souvent asymptomatique. Il faudrait pour en avoir une estimation faire une angiographie systématique sur un grand nombre de paires de jumeaux, ce qui n'est pas légitime de réaliser chez des personnes n'ayant pas de symptomes.

On peut en effet évoquer des facteurs favorisant l'auto-immunité, mais aucun argument objectif plaide actuellement pour ce type de mécanisme : aucune réaction inflammatoire ou cellulaire sur les tissus artériels analysés, pas de réaction inflammatoire décelable au niveau du plasma. À l'inverse, ces facteurs de susceptibilité à la dysplasie fibromusculaire (hormones, tabac, stress mécanique) peuvent interagir avec des molécules connues pour avoir des actions vasculaires (endotheline par exemple).

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1091-1101, séance du 26 septembre 2017

COMMUNICATION

Atteintes des artères rénales et viscérales dans la dysplasie fibromusculaire : histoire naturelle et prise en charge

Mots-clés : Artères mésentériques. Artère rénale. Dysplasie fibromusculaire. Hypertension rénale. Maladie des artères coronaires

Renal and visceral presentations in fibromuscular dysplasia: natural history and management

Key-words: Mesenteric arteries. Renal artery. Fibromuscular dysplasia. Hypertension, Renal. Coronary artery disease

Pierre-Francois PLOUIN *, Antoine CHEDID, Michel AZIZI, Xavier JEUNEMAITRE

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La dysplasie fibromusculaire est une maladie non athéroscléreuse et non inflammatoire des artères de moyen calibre, particulièrement les artères rénales et les carotides (ces dernières sont traitées dans un autre article). Elle atteint en général des femmes de la troisième à la cinquième décade et peut être familiale. On en distingue deux types, multifocal (quatre cas sur cinq) et focal. Sa fréquence est sous-estimée car de nombreux cas sont asymptomatiques. La présentation la plus fréquente est l'hypertension, liée à une dysplasie des artères rénales. Cette dernière est peu évolutive, rarement responsable d'une dégradation de la fonction rénale. Elle peut être traitée par angioplastie percutanée. La dysplasie des artères digestives et des membres est rare et généralement asymptomatique. Une dissection spontanée aigüe coronaire peut révéler une dysplasie sur des sites extra-coronaires. Les données du registre ARCADIA montrent que la majorité des patients ont une dysplasie affectant des sites artériels multiples.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.
AP-HP et Université Paris Descartes ; Unité d'Hypertension artérielle et Service de Génétique, Hopital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15.

Tirés à part : Professeur Pierre-François Plouin, même adresse
Article reçu le 23 août 2017, accepté le 25 octobre 2017

SUMMARY

Fibromuscular dysplasia, a non-atherosclerotic and non-inflammatory disease of medium size arteries, commonly affects the renal and carotid arteries (the latter are dealt with in another article). It is more frequent in women from third to fifth decade and the genetic origin of the disease is proven in some cases. Once considered rare, for there are numerous asymptomatic cases, its prevalence in currently estimated around one percent. There are two distinct types of fibromuscular dysplasia: multi-focal (four out of five cases) and focal dysplasia. The most frequent presentation is hypertension in relation with renal artery involvement, which is amenable to percutaneous angioplasty. Fibromuscular dysplasia of digestive and iliac arteries is rare and usually asymptomatic. Patients with spontaneous coronary acute dissection commonly have dysplastic lesions affecting non-coronary arteries. Data from the ARCADIA registry show that the majority of patients with the condition have multisite fibromuscular dysplasia, i.e. lesions affecting two or more vascular beds.

INTRODUCTION

Le terme de dysplasie fibromusculaire (DFM) artérielle (CIM-10 : I77.3) s'applique à un groupe de maladies d'étiologie inconnue, non inflammatoires et non-athéroscléreuses, qui entraînent des sténoses des artères de moyen calibre, particulièrement des artères rénales et des carotides [1-3]. Elle est parfois familiale (OMIM 135580) (voir l'article joint de Xavier Jeunemaitre et collaborateurs). La DFM a été considérée comme rare et avait reçu une référence de maladie orpheline (ORPHA 336) [1]. Les études des dix dernières années ont montré une sous-estimation de sa prévalence du fait de la complexité des critères diagnostiques et de la méconnaissance fréquente de la maladie [2, 3]. La diffusion des méthodes non invasives d'imagerie de haute résolution et de nouveaux critères de diagnostic et de classification [4] ont montré que sa prévalence dépassait un pourcent et renouvelé l'étude de la maladie [5].

Le présent article concerne l'histoire naturelle et la prise en charge de la DFM des artères intra-abdominales, c'est-à-dire des artères rénales et mésentériques et du tronc cœliaque, et celle de la DFM des artères des membres, de l'aorte et des coronaires. La DFM des artères cervico-encéphaliques (carotides, vertébrales, artères intra-céphaliques) est traitée dans un article joint d'Emmanuel Touzé et collaborateurs.

Définition et classification de la DFM par l'imagerie

La DFM réduit le calibre artériel, cette réduction pouvant atteindre ou non le seuil conventionnel de sténose significative (réduction de diamètre de plus de 50 % par comparaison à un diamètre de référence). Elle peut s'associer à des anévrysmes et à une tortuosité artérielle et se compliquer de dissections. Anévrysmes, tortuosités et dissections ne suffisent pas au diagnostic de DFM car ils peuvent être isolés ou associés à d'autres maladies artérielles [2,3,5].

Les classifications anatomo-pathologiques, utilisées à l'époque où le traitement était chirurgical, distinguaient 3 à 5 types de DFM [4]. Elles ne sont plus applicables car non consensuelles, fondées sur de petits nombres d'observations, et parce que le traitement conservateur ou par angioplastie est maintenant utilisé dans la majorité des cas, si bien qu'on ne dispose plus d'échantillons histologiques. La nouvelle classification est fondée sur l'imagerie artérielle par angioscanner, angiographie par résonance magnétique (ARM) ou artériographie, et distingue deux types de DFM [2-5] (Figure 1).

La DFM multifocale, qui entraîne une succession de sténoses et de dilatations avec un aspect caractéristique de perles enfilées ou de piles d'assiettes, représente 80-90 % des cas ; elle atteint les femmes d'âge moyen dans 80-90 % des cas ; elle est souvent bilatérale et les lésions prédominent fréquemment à droite. La DFM focale, qui entraine une sténose tubulaire ou en diabolo, touche des patients jeunes des deux sexes ; les sténoses focales sont souvent unilatérales et serrées [1-5].

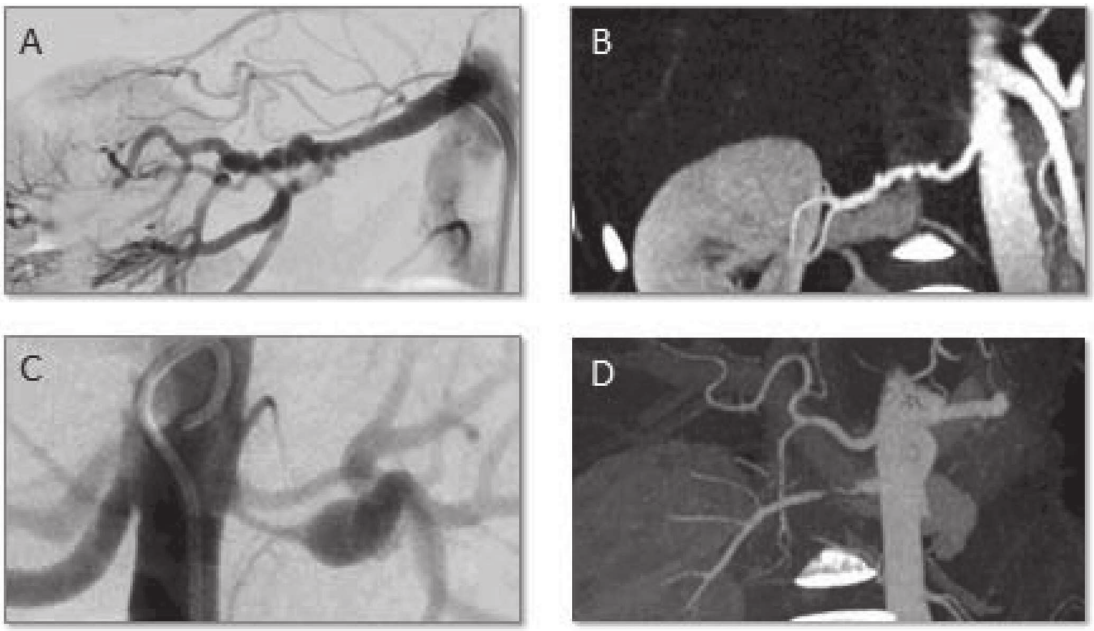


Fig. 1. — Aspects angiographiques de la DFM

Dysplasie multifocale en artériographie (A) et en angioscanner (B)
Dysplasie focale en artériographie (C) et en angioscanner (D)

Diagnostic différentiel

L'aspect en perles enfilées de la DFM multifocale est quasi-pathognomonique, le diagnostic différentiel étant l'exposition chronique à des toxiques vasoconstricteurs. Le diagnostic de DFM focale repose sur des images non spécifiques et sur des

critères négatifs d'exclusion [2, 5]. La distinction entre DFM focale et athérosclérose est généralement aisée car les lésions athéroscléreuses touchent l'origine ou la partie proximale des artères rénales, sont associées à des plaques aortiques, et surviennent chez des patients plus âgés cumulant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. Les maladies artérielles syndromiques, généralement autosomiques dominantes, sont reconnues par leurs atteintes extravasculaires et affirmées par le diagnostic génétique : c'est le cas du syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire ou de type IV (mutation de *COL3A1*) [6], du syndrome d'Alagille (mutations de *JAG1* ou de *Notch2*) [7] ou de la neurofibromatose de type 1 (mutation de *NF1*) [8]. La distinction entre DFM focale et maladie de Takayasu repose, dans le premier cas, sur l'absence de stigmate biologique d'inflammation sauf en cas d'infarctus associé, et dans le second cas, sur la présence fréquente d'un épaississement de la paroi vasculaire en angioscanner, ARM ou tomographie par émission de positons au fluoro-deoxy-glucose [9].

Présentations et prévalence des atteintes de l'artère rénale

L'hypertension artérielle est le motif le plus fréquent de la recherche d'une DFM : c'est la présentation de 94 % des cas pédiatriques [10] et de 60-77 % des DFM de l'adulte [10-12]. La recherche d'une DFM en présence d'une hypertension est motivée par l'éventualité d'une néphropathie ischémique secondaire à une sténose de l'artère rénale. Chez l'enfant où l'hypertension essentielle est rare, il est recommandé de rechercher une cause curable, dont une sténose dysplasique des artères rénales [13]. Chez l'adulte, où la prévalence de l'hypertension essentielle est élevée et augmente avec l'âge, l'hypertension est un signe peu sensible et peu spécifique de sténose de l'artère rénale, en particulier dysplasique : la DFM est rarement présente, et quand elle est présente, elle peut être la cause de l'hypertension, mais peut aussi représenter une association fortuite. En conséquence, la recherche d'une sténose de l'artère rénale (plus souvent athéroscléreuse que dysplasique) n'est conseillée qu'en cas d'hypertension résistante au traitement, accélérée ou maligne [14]. Cela explique que la DFM des artères rénales est rarement recherchée, ou recherchée tardivement : les âges moyens à la découverte de l'hypertension et à la découverte de la DFM étaient de 40 et 49 ans, respectivement, dans la série de l'hôpital européen G Pompidou [4]. Dans le registre ARCADIA qui rassemble des cas de DFM symptomatiques [12], une hypertension était présente chez 88 % des patients ayant une présentation rénale et 58 % des patients ayant une présentation neurologique, le second chiffre montrant la fréquence des « faux positifs » en présence d'une hypertension ; a contrario, les donneurs potentiels de reins, sélectionnés comme étant normotendus, peuvent être porteurs d'une DFM asymptomatique (« faux négatifs ») [1]. Les présentations rénales de la DFM hors de l'hypertension sont rares : infarctus rénal, généralement secondaire à la dissection spontanée d'une artère dysplasique, ou asymétrie des reins amenant à faire une imagerie des artères rénales [12].

Vu le peu de spécificité des présentations rénales de la DFM, les conditions du dépistage sont mal définies et l'estimation de sa prévalence expose à des biais. Les séries publiées portant sur les donneurs potentiels de rein qui ont fait l'objet d'une imagerie des artères rénales donnent une estimation de 4 % de DFM « asymptomatique » dans la population générale [1]. Chez 997 hypertendus explorés à la recherche d'une sténose de l'artère rénale, sélectionnés sur la base d'une hypertension difficile à contrôler, cette prévalence était de 5.8 % [15].

Présentations des atteintes des artères viscérales

Les sténoses dysplasiques des artères viscérales sont beaucoup plus rares que celle des artères rénales [12, 16]. Elles sont généralement asymptomatiques parce que les trois artères digestives sont anastomosées, si bien qu'une ischémie mésentérique n'apparait qu'en cas de sténoses sévères et multiples. Une ischémie mésentérique était présente chez 8/879 (0.9 %) patients du registre américain [10] et chez aucun patient du registre Flamand et du registre ARCADIA [11, 12].

Distribution des lésions de DFM

La distribution des lésions artérielles chez les patients atteints de DFM n'est pas connue avec certitude car la plupart des études publiées n'ont pas examiné systématiquement les artères intra-abdominales en cas de présentation neurologique, ou les artères cervico-encéphaliques en cas de présentation rénale ou viscérale. En outre, les territoires artériels asymptomatiques ont souvent été explorés par échographie Doppler, une technique dont la sensibilité et la spécificité ne sont pas établies dans la DFM. L'atteinte des artères intra-abdominales est classiquement plus fréquente que celle des artères cervico-encéphaliques (Tableau 1) [10-12].

Tableau 1. — Distribution des lésions de DFM par lit vasculaire

Le numérateur est le nombre d'explorations montrant la présence de lésions sur un site vasculaire donné, le dénominateur le nombre de sites explorés (entre parenthèses, le pourcentage d'explorations positives). Les trois registres n'avaient pas la même description des artères cervico-encéphaliques.

Artères porteuses de lésions de DFM	US Registry [6] (n = 999)	Flemish Registry [7] (n = 123)	Registre ARCADIA [8] (n = 469)
Artères rénales	624/895 (69.7)	58/68 (85.3)	393/469 (84.0)
Artères cervico-encéphaliques	-	-	236/469 (50.3)
Artères carotides	651/888 (73.3)	68/91 (74.7)	-
Artères vertébrales	237/684 (34.6)	33/83 (39.8)	-
Artères viscérales ou mésentériques	96/594 (16.2)	3/8 (37.5)	82/469 (17.5)
Artères ilio-fémorales	79/221 (35.7)	12/23 (52.2)	69/469 (14.7)
Artères coronaires	25/74 (33.8)	Non explorées	Non explorées

Le registre ARCADIA est le seul où l'exploration des artères intraabdominales et des artères cervico-encéphaliques par angioscanner ou angio-IRM a été systématique et exhaustive [12]. La distribution par patient des lésions de DFM était de 84 %, 50 %, 18 % et 15 % pour les artères rénales, les artères cervico-encéphaliques, les artères digestives et les artères iliaques, respectivement. Sur 100 lésions de DFM, 53 atteignaient les artères rénales, 32 les artères cervico-encéphaliques, 10 les artères digestives et 6 les artères iliaques. Quand elle était présente, l'atteinte des artères rénales et des artères cervico-encéphaliques était bilatérale dans 49 % et 75 % respectivement.

La DFM peut atteindre plus d'un site artériel (atteinte multisite). Dans le registre ARCADIA, 52 %, 33 %, 12 % et 3 % des patients avaient une atteinte d'un, deux, trois ou quatre sites artériels [12]. Ce registre a montré une association entre le phénotype multisite et la bilatéralité des lésions des artères rénales : ces lésions étaient bilatérales chez 60 % des patients ayant une atteinte multisite contre 37 % des patients ayant l'atteinte d'un seul site ($p<0.001$). Si l'on tient compte des lésions directes de DFM (lésions sténosantes), des lésions anévrysmales associées et des dissections compliquant la DFM, ce sont 66 % des patients atteints de DFM qui ont des lésions vasculaires touchant plus d'un site artériel [12]. Cette grande fréquence recoupe une étude antérieure par échographie à haute résolution portant sur l'étude de la paroi artérielle des patients ayant une DFM qui a montré que ces patients ont fréquemment des anomalies artérielles, qualitatives et quantitatives, même sur des artères sans lésions macroscopiques de DFM comme les artères radiales ou les carotides primitives [17]. Ces observations indiquent que la DFM, même quand elle n'est symptomatique que sur un seul site artériel, est généralement une maladie systémique.

L'angioscanner ou l'ARM qui ont montré une DFM des artères rénales permettent également de rechercher une DFM des artères viscérales : lésions sténosantes des artères digestives ou association d'un anévrysme, en particulier de l'artère splénique. La question se pose de rechercher une atteinte des artères cervico-encéphaliques, ce qui requiert un angioscanner ou une ARM dédiées. Le registre ARCADIA indique que la probabilité de cette atteinte augmente avec l'âge, avec la présence d'une DFM multifocale plutôt que focale, et avec la présence d'une atteinte bilatérale plutôt qu'unilatérale des artères rénales [12].

Le registre ARCADIA n'a pas inclus d'imagerie de l'aorte thoracique et des coronaires. Ces vaisseaux ont été examinés chez une minorité des patients inclus dans le registre américain et dans le registre flamand, et ces registres n'apportent pas de description des lésions [10, 11]. Une atteinte coronaire est possible chez les patients porteurs de DFM. Aucun cas typique de sténoses en perles enfilées n'est décrit sur les vaisseaux coronaires. En revanche, les patients qui font une dissection coronaire aigue spontanée ont fréquemment des lésions de DFM sur les artères extra-coronaires [18]. Plusieurs registres ont été mis en place pour mieux décrire cette association.

Évolution des lésions et leurs conséquences

La DFM peut évoluer vers des sténoses plus sévères ou vers l'apparition de nouvelles sténoses affectant des territoires initialement indemnes. Cette progression peut avoir des conséquences d'aval : ischémie rénale ou mésentérique, atrophie rénale progressive, aggravation de l'hypertension, apparition d'une insuffisance rénale. En outre, une complication aiguë peut être secondaire à la rupture d'un anévrysme ou à la survenue d'une dissection artérielle. Ce potentiel évolutif, rapporté par divers cas cliniques, est mal quantifié. Schreiber al [19] ont analysé les dossiers de patients ayant une DFM documentée entre 1960 et 1979 et qui ont eu deux artériographies rénales après une revascularisation chirurgicale. Les dossiers des patients ayant une DFM périmédiale ou intimale ou des lésions médiales associées à des lésions athéroscléreuses n'ont pas été inclus, laissant 66 patients ayant une DFM médiale (dont l'aspect angiographique est multifocal) et un suivi artériographique. Les lésions artérielles rénales ont été classées en trois catégories : sténose <50 %, sténose de 50 à 99 % et occlusion. La progression artérielle était définie comme le passage à une catégorie plus élevée. Après un suivi médian de 45 mois, 22 patients (33 %) ont eu une progression artérielle. Six patients ayant une progression artérielle et six sans progression ont eu une réduction d'au moins 15 mm de la disparité de taille des reins. Deux patients ayant une progression ont eu une élévation de ≥20 % de la créatininémie. Au total, 28 patients (42 %) ont eu une progression de l'atteinte artérielle et/ou parenchymateuse rénale. Un suivi médian de 45 mois chez 66 patients représente 248 patients-années, suggérant une incidence de progression de 11 cas pour 100 années-patients [IC 95 % : 7.5 ; 16.4] dans les DFM multifocales à l'étage rénal. Il s'agit vraisemblablement d'une surestimation car les patients qui ont requis un suivi artériographique avaient probablement une évolution clinique moins favorable que ceux qui n'ont eu ce suivi. La cohorte PROFILE (www.Clinicaltrials.gov NCT02961868), qui fait suite au registre ARCADIA chez 300 patients acceptant un suivi angiographique à 3 ans, devrait mieux quantifier ce risque évolutif.

Prise en charge thérapeutique

Le sevrage tabagique doit être encouragé chez les fumeurs ayant une DFM car l'exposition au tabac est associée à un phénotype plus sévère [20]. Chez les patients normotendus porteurs d'une DFM des artères rénales, il n'y a pas de donnée sur l'utilité d'une revascularisation, mais celle-ci peut être envisagée s'il existe un petit rein d'aval, ou si la hauteur d'un rein d'aval s'est réduite d'au moins un centimètre à deux examens successifs [2].

Chez les patients hypertendus, il n'y a pas d'essai contrôlé permettant d'affirmer les indications de la revascularisation des artères rénales. Le traitement a pour objectif de contrôler l'HTA et de préserver la fonction rénale, ce qui est possible par le traitement médical, par chirurgie ou par angioplastie [21]. En l'absence de donnée probante, les indications doivent être discutées par une équipe pluridisciplinaire

(spécialistes de l'hypertension, cardiologues, néphrologues, chirurgiens, radiologues interventionnels). Une revascularisation de première intention est envisagée si la guérison de l'hypertension semble possible, par exemple chez une personne jeune (≤30 ans) dont l'hypertension est récente (≤1 an), ou qui souffre d'une DFM focale. À défaut, le traitement de première intention est médicamenteux et une revascularisation est considérée si l'hypertension résiste au traitement ; si le patient a une mauvaise observance ou des intolérances médicamenteuses ; ou s'il existe des signes de souffrance rénale, par exemple une différence de taille des reins ≥2 cm aux dépens du rein en aval d'une sténose, ou encore d'une réduction ≥ 1 cm de la hauteur du rein d'aval à deux examens successifs [2, 21]. Si l'indication de revascularisation est retenue, la méthode de première intention est l'angioplastie simple [2]. La mise en place d'une endoprothèse n'est pas recommandée parce que le taux de resténose est faible [22] dans la DFM et parce qu'une endoprothèse peut compromettre un pontage chirurgical s'il devient nécessaire. Une méta-analyse a montré que la fréquence de la guérison de l'hypertension (pression artérielle <140/90 mmHg sans traitement) après angioplastie est en moyenne de 36 % avec un taux de complications majeures de 6 % [23]. Une revascularisation chirurgicale est envisagée dans les cas de sténose associée à des anévrismes, de lésions complexes au niveau des bifurcations artérielles, et dans les rares cas de resténose après deux angioplasties. La méta-analyse rapporte une fréquence de guérison de l'hypertension après chirurgie de 54 % avec un taux de complications majeures de 15 % [23]. La néphrectomie n'est proposée qu'en cas d'échecs répétés de revascularisation ou en présence d'un petit rein endocrine, n'ayant plus de fonction à la scintigraphie rénale quantitative, mais responsable d'une hypertension rénine-dépendante.

Une DFM des artères digestives n'est revascularisée que si elle est symptomatique. Les anévrysmes des artères rénales ou des artères digestives ne sont généralement traités, chirurgicalement ou par voie intraartérielle, que s'ils dépassent 15 mm ou s'il s'agit d'une femme désirant une grossesse [2, 24].

Surveillance

Au décours d'une revascularisation, il est habituel de réduire ou de suspendre le traitement antihypertenseur et de revoir le patient après un mois pour juger de l'évolution tensionnelle. À plus long terme après revascularisation, ou dans le cas de traitement médical conservateur, on conseille une surveillance trimestrielle de la pression artérielle et un contrôle annuel de la créatininémie et de la hauteur des reins par l'échographie. Cette surveillance peut être indéfinie, en particulier en cas de DFM multifocale bilatérale ou de DFM focale, qui pourraient avoir un plus grand risque évolutif que la DFM multifocale unilatérale [2, 3]. Il est également possible de suspendre la surveillance échographique après deux ans et de ne la reprendre qu'en cas d'élévation de la pression artérielle et de la créatininémie [2].

CONCLUSION

La DFM est une maladie systémique et souvent méconnue qui a été considérée comme rare avant que la diffusion de l'angioscanner et de l'ARM permette un diagnostic fiable et une classification simplifiée. L'atteinte des artères rénales et viscérales est souvent bénigne. Le traitement interventionnel, quand il est jugé nécessaire, est généralement réalisé par voie endovasculaire. Une meilleure connaissance de la physiopathologie et du risque de progression devrait affiner les décisions thérapeutiques et la surveillance à long terme.

REMERCIEMENTS

Le registre ARCADIA (www.Clinicaltrials.gov NCT02884141) a été financé par la Fondation de Recherche sur l'Hypertension Artérielle.

RÉFÉRENCES

[1] Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. Orphanet J Rare Dis. 2007;7:2-28.

[2] Persu A, Giavarini A, Touzé E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M *et al.* European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. J Hypertens. 2014;32:1367-78.

[3] Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH *et al.* Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;129:1048-78.

[4] Savard S, Steichen O, Azarine A, Azizi M, Jeunemaitre X, Plouin PF. Association between 2 angiographic subtypes of renal artery fibromuscular dysplasia and clinical characteristics. Circulation. 2012;126:3062-9.

[5] Persu A, Van der Niepen P, Touzé E *et al* ;Working Group " Hypertension and the Kidney " of the European Society of Hypertension and the European Fibromuscular Dysplasia Initiative. Revisiting fibromuscular dysplasia: rationale of the European fibromuscular dysplasia initiative. Hypertension. 2016;68:832-9.

[6] Shalhub S, Black JH 3rd, Cecchi AC, Xu Z, Griswold BF, Safi HJ *et al.* Molecular diagnosis in vascular Ehlers-Danlos syndrome predicts pattern of arterial involvement and outcomes. J Vasc Surg 2014;60:160-9

[7] Kamath BM, Spinner NB, Rosenblum ND. Renal involvement and the role of Notch signalling in Alagille syndrome. Nat Rev Nephrol. 2013;9:409-18.

[8] Duan L, Feng K, Tong A, Liang Z. Renal artery stenosis due to neurofibromatosis type 1: case report and literature review. Eur J Med Res. 2014;19:17

[9] Cheng Y, Lv N, Wang Z, Chen B, Dang A. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. Clin Exp Rheumatol 2013 Jan-Feb ; 31(1 Suppl 75):S22-7

[10] Green R, Xiaokui G, Kline-Rogers E, Froehlich J, Mace P, Gray B *et al.* Differences between the pediatric and adult presentation of fibromuscular dysplasia: results from the US registry. Pediatr Nephrol. 2016;31:641-50.

[11] De Groote M, Van der Niepen P, Hemelsoet D et *al.* Fibromuscular dysplasia — results of a multicentre study in Flanders. Vasa. 2017;46:211-8.

[12] Plouin PF, Baguet JP, Thony F, Ormezzano O, Azarine A, Silhol F et *al.* High prevalence of multiple arterial bed lesions in patients with fibromuscular dysplasia: the ARCADIA registry. Hypertension. 2017;70:652-8.

[13] Ingelfinger JR. The child or adolescent with elevated blood pressure. N Engl J Med 2014;370:2316-25.

[14] Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who and how to screen? Europ Heart J. 2014:35:1245-54.

[15] Hendricks NJ, Matsumoto AH, Angle JF, Baheti A, Sabri SH, Park AW *et al.* Is fibromuscular dysplasia underdiagnosed? A comparison of the prevalence of FMD seen in CORAL trial participants versus a single institution population of renal donor candidates. Vasc Med. 2014;19:363-7.

[16] Bolen MA, Brinza E, Renapurkar RD, Kim ESH, Gornik HL. Screening CT angiography of the aorta, visceral branch vessels, and pelvic arteries in fibromuscular dysplasia. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10:554-61.

[17] Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Fine E, Laloux B, Fiquet-Kempf B, Plouin PF *et al.* Evidence for carotid and radial artery wall subclinical lesions in renal fibromuscular dysplasia. J Hypertens. 2003;21:2287-95.

[18] Saw J, Mancini GB, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. J Am Coll Cardiol. 2016;68:297-312.

[19] Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. Urol Clin North Am. 1984;11:383-92.

[20] Savard S, Azarine A, Jeunemaitre X, Azizi M, Plouin PF, Steichen O. Association of smoking with phenotype at diagnosis and vascular interventions in patients with renal artery fibromuscular dysplasia. Hypertension. 2013;61:1227-32.

[21] Giavarini A, Savard S, Sapoval M, Plouin PF, Steichen O. Clinical management of renal artery fibromuscular dysplasia: temporal trends and outcomes. J Hypertens. 2014;32:2433-8.

[22] Plouin PF, Darné B, Chatellier G, Pannier I, Battaglia C, Raynaud A *et al.* Restenosis after a first percutaneous transluminal renal angioplasty. Hypertension. 1993;21:89-96.

[23] Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2010;56:525-32.

[24] Sédat J, Chau Y, Baque J. Endovascular treatment of renal aneurysms : a series of 18 cases. Europ J Radiol. 2012;81:3973-8.

DISCUSSION

M. Yves GROSGOGEAT

Quelles sont les lésions histologiques de la maladie et sont-elles spécifiques ?

Les lésions histologiques associées à la DFM des artères rénales ont fait l'objet de nombreuses descriptions amenant à distinguer, sur la base de la structure artérielle atteinte, 5 puis 3 types de DFM [revue dans 1]. Leur description était peu consensuelle et

fondée sur l'examen d'un nombre réduit d'échantillons ; elle amenait à un diagnostic peu spécifique (les lésions étaient également présentes sur des anévrysmes sans argument direct pour une DFM, entendue comme une maladie sténosante) ; enfin la concordance inter-examinateurs du diagnostic ou du type de DFM n'a jamais été étudiée. Ces réserves, ainsi que le défaut d'échantillon artériel à une époque où la chirurgie n'est plus le traitement de première intention de la DFM, a fait abandonner ces classifications.

Savard S, Steichen O, Azarine A, Azizi M, Jeunemaitre X, Plouin PF. Association between 2 angiographic subtypes of renal artery fibromuscular dysplasia and clinical characteristics. Circulation. 2012 ; 126:3062-9.

M. Pierre BÉGUÉ

On ne peut pas rechercher une dysplasie chez tous les malades atteints d'hypertension artérielle. Sur quels critères fait-on une recherche de dysplasie rénale ?

Les recommandations françaises et internationales proposent de rechercher une sténose de l'artère rénale en cas d'hypertension juvénile, maligne, résistante ou de grade 3, et en cas d'hypertension associée à une asymétrie de taille des reins. L'étiologie dysplasique est particulièrement recherchée chez des sujets jeunes sans facteur de risque d'athérosclérose.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1103-1112, séance du 26 septembre 2017

COMMUNICATION

Atteintes artérielles cervicales et intracrâniennes dans la dysplasie fibromusculaire : présentations cliniques, diagnostic, pronostic, et prise en charge

Mots-clés: Artères cervicales. Artères intracraniennes. Dysplasie fibromusculaire. Accident vasculaire cérebral. Dissection arterielle. Anevrisme intracranien

Cervical and intracranial fibromuscular dysplasia : clinical presentations, diagnosis, prognosis, and management

Key-words: Stroke. Intracranial aneurysm. Arterial dissection. Cervical artery. Intracranial artery.

Emmanuel TOUZÉ *, Charlotte ARNAUD, Damien LANEELLE

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

En dehors des artères rénales, les artères cervicales et à moindre degré intracrâniennes, sont très fréquemment touchées au cours de la dysplasie fibromusculaire (DFM). Le spectre des manifestations cliniques est très large allant de formes de découverte fortuite ou lors de symptômes mineurs (céphalées, acouphènes) à des manifestations neurovasculaires parfois très graves (infarctus cérébral, dissection artérielle cervicale, hémorragie méningée). Alors que la DFM cervicale touche essentiellement la femme d'âge moyen, l'épidémiologie de l'atteinte intracrânienne est mal connue. Les artères carotides internes sont plus fréquemment touchées que les artères vertébrales et l'atteinte intracrânienne isolée est très rare. Le phénotype artériel multifocal (« collier de perles ») est le plus fréquent, et est de diagnostic généralement aisé par angioscanner, angio-IRM, ou angiographie conventionnelle. Cependant, des formes unifocales existent (en particulier chez l'enfant) et sont de diagnostic plus

* Normandie université, Unicaen, CHU Caen, (ET, CA, DL), Inserm U1237 (ET), Caen, France

Tirés à part : Professeur Emmanuel Touzé, Service de Neurologie, CHU Caen, avenue de la côte de Nacre, 14000 Caen, France. Courriel : emmanuel.touze@unicaen.fr
Article reçu le 23 août 2017, accepté le 25 septembre 2017

difficile. Une forme particulière de dysplasie unifocale, à type de diaphragme, localisée à l'origine de l'artère carotide interne est décrite chez les sujets d'origine africaine ou afro-caraibéenne. En l'absence d'une dissection artérielle cervicale ou intracrânienne aiguë, ou d'une atteinte hémodynamique, la démonstration de la relation de causalité entre la DFM et l'événement neurovasculaire n'est pas toujours possible. L'histoire naturelle d'une DFM, en particulier de découverte fortuite, semble excellente mais il existe peu d'études prospectives. En l'absence d'études randomisées ou même d'études observationnelles suffisamment larges, les stratégies thérapeutiques médicales et interventionnelles sont essentiellement fondées sur des recommandations d'experts.

SUMMARY

Apart from arteries, cervical and intracranial arteries are commonly involved in fibromuscular dysplasia (FMD), with a wide clinical spectrum ranging from benign incidental diagnosis or minor symptoms (e.g. headaches, tinnitus) to devastating cerebrovascular complications, including ischaemic and haemorrhagic stroke, cervical artery dissection, and intracranial aneurysms. The prevalence of cervical FMD is much higher in middle-aged women than in men, but little is known for intracranial FMD. Carotid arteries are more frequently involved than vertebral arteries, and isolated intracranial FMD is very rare. The most frequent multifocal subtype ('string-of-beads' appearance) is generally easy to diagnosis on CT-, MR-, or conventional angiography. However, there are focal forms (especially in children) and atypical phenotypes, for which diagnosis may be challenging. In the absence of cervical artery dissection or proven hemodynamic impairment, a causal role for FMD in downstream ischaemic events remains speculative. The natural history of incidentally diagnosed cervical and intracranial FMD is thought to be favorable, although large cohorts are lacking. Nonetheless, randomized trials in cervical and intracranial FMD are lacking, and our current clinical understanding and management strategies rely on observational data and expert opinion.

INTRODUCTION

L'atteinte des artères cervicales et intracrâniennes est habituelle dans la dysplasie fibromusculaire (DFM). Bien qu'elle soit probablement souvent asymptomatique, ou d'évolution bénigne, des manifestations cérébrovasculaires graves peuvent être observées (dissection artérielle cervicale, infarctus cérébral, hémorragie méningée).

Définition et classification

La définition et la physiopathologie de la DFM sont rappelées dans l'article joint de Plouin *et al.*. La classification adoptée pour la DFM cervicale est globalement identique à celle de la DFM des artères rénales, mais les formes unifocales sont de diagnostic plus difficile en l'absence d'autres lésions plus typiques, et il existe une forme unifocale très particulière à type de diaphragme à l'origine de l'artère carotide interne touchant plus spécifiquement les sujets d'origine africaine. Enfin, les formes aiguës ou séquellaires de dissection des artères cervicales miment parfois une DFM multifocale [1-3].

Épidémiologie

La prévalence de la DFM cervicale et intracrânienne (Ce/IC) ainsi que l'incidence des complications cérébrovasculaires liées à la DFM sont inconnues. Des études angiographiques anciennes, non exemptes de biais de sélection, ont trouvé des prévalences allant de 0,3 % à 3,2 %, [3] et une série autopsique de la Mayo Clinic n'a trouvé une DFM carotidienne que chez 0,02 % des cas.[4] Classiquement considérée moins fréquente que la DFM rénale, la DFM cervicale semble en fait aussi fréquente, comme le suggère dans le registre américain avec une prévalence comparable des localisations (artères rénales : 79,7 % — artères carotides : 74,3 %). [5] Chez les patients ayant une DFM cervicale, 95 % ont une atteinte carotidienne (le plus souvent bilatérale) et 60 à 80 % une atteinte vertébrale (le plus souvent associée à une atteinte carotidienne).[3] La coexistence d'une atteinte cervicale et rénale est fréquente (environ 65 % que l'atteinte initialement diagnostiquée soit rénale ou cervicale dans le registre américain et 48 % d'atteinte multisite dans le registre français ARCADIA) [5, 6].

Comme pour la DFM rénale, la DFM cervicale touche essentiellement la femme (90 %) autour de 50 ans, mais peu de données existent pour la DFM intracrânienne [3]. Les facteurs de risque sont mal connus, les rôles de facteurs endogènes (hormonaux, génétiques) ou exogènes (tabac, microtraumatismes) restant controversés (voir article joint de X Jeunemaitre *et al.*) [3,7,10].

Présentations cliniques

La DFM cervicale est fréquemment diagnostiquée de façon fortuite sur un examen artériel réalisé pour une autre raison, mais la fréquence exacte de ce mode de découverte reste mal connue. Fréquemment, la DFM cervicale est révélée devant des symptômes locaux ou non spécifiques (souffle carotidien, acouphènes pulsatiles, céphalées décrites comme migraineuses le plus souvent, troubles visuels, sensations vertigineuses). [5,11] La fréquence de ces manifestations semble varier d'une étude à l'autre selon le mode de recrutement des patients.

Même si les complications cérébrovasculaires semblent rares, elles peuvent avoir des conséquences graves. Dans le registre français ARCADIA, parmi 469 patients, 165 (35,2 %) avaient une présentation cérébrovasculaires dont 100 avec une manifestation aiguë (tableau).[6]

Les manifestations ischémiques (accident ischémique transitoire — AIT, infarctus cérébral) peuvent résulter d'un mécanisme thrombo-embolique (sur une sténose liée à la DFM ou à une dissection aiguë) ou hémodynamique (en cas de sténose serrée ou d'occlusion). Dans la forme unifocale dite « web-like » de l'origine de l'artère carotide interne, un thrombus a pu être observé *in situ*. [1,12-14] Par ailleurs, il ne faut pas négliger la fréquence des facteurs de risque traditionnels chez ces patients, avec assez fréquemment la coexistence de lésions d'athérosclérose ou de cardiopathies, pouvant constituer des mécanismes alternatifs, voire plus vraisemblables [15].

Tableau — Fréquences relatives des présentations neurolovasculaires dans le registre ARCADIA.[6]

Présentation cérébro-vasculaire (n = 165)	
Dissection cervicale isolée	25
Dissection avec infarctus cérébral	10
Dissection avec AIT	9
Dissection avec hémorragie méningée	1
Infarctus cérébral	21
AIT	13
Hémorragie méningée	21

AIT : accident ischémique transitoire

La survenue d'une dissection cervicale est un mode de révélation classique de la DFM. On estime que 15 à 20 % des patients ayant une dissection cervicale ont une DFM, en particulier en cas de dissections multiples [16-18]. Réciproquement, dans le registre américain, une dissection carotidienne était observée chez 16 % des patients avec DFM et une dissection vertébrale chez 5 % [5]. Dans le registre ARCADIA, la dissection cervicale représentait 36 % des manifestations cérébrovasculaires aiguës [6]. Une prévalence élevée d'anévrisme intracrânien au cours de la DFM a été observée dans des études anciennes, mais ces études étaient biaisées en raison de l'inclusion de patients avec hémorragie méningée [3]. Une revue systématique a estimé la prévalence d'anévrisme intracrânien non rompu à 7,3 %, plus élevée que dans la population générale, [19] et une association entre anévrisme intracrânien et DFM a été plus formellement démontrée dans une étude cas-témoins récente [20]. La découverte d'une DFM cervicale chez un patient ayant une hémorragie méningée par rupture d'anévrisme est classique, même si la fréquence relative de ce mode de révélation reste inconnue. Des cas exceptionnels d'hémorragie méningée sans anévrisme visible macroscopiquement ont été observés [3].

En dehors de l'anévrisme intracrânien, la DFM intracrânienne est rare et semble toucher plus particulièrement l'enfant [21]. La forme intimale serait plus fréquente. Le plus souvent il s'agit d'une simple extension intracrânienne d'une forme cervicale [3]. Cependant, il existe d'authentiques cas de DFM intracrânienne isolée avec un aspect typique en « collier de perles » (figure 1), [13] et des formes ectasiantes impressionnantes avec dilatations multiples des artères intracrâniennes [22, 23]. D'autres manifestations plus rares telles que le syndrome de moya-moya ou une fistule carotido-caverneuse sont également décrites [3,24].

Chez l'enfant, c'est la forme intimale unifocale qui semble prédominer, la forme multifocale étant rare [21]. Le syndrome de moya-moya est classique. Le principal diagnostic différentiel est l'artériopathie cérébrale focale qui est une maladie aiguë réversible de l'artère carotide interne distale et de ses branches de division proximales, qui peut mimer un aspect de DFM [25].

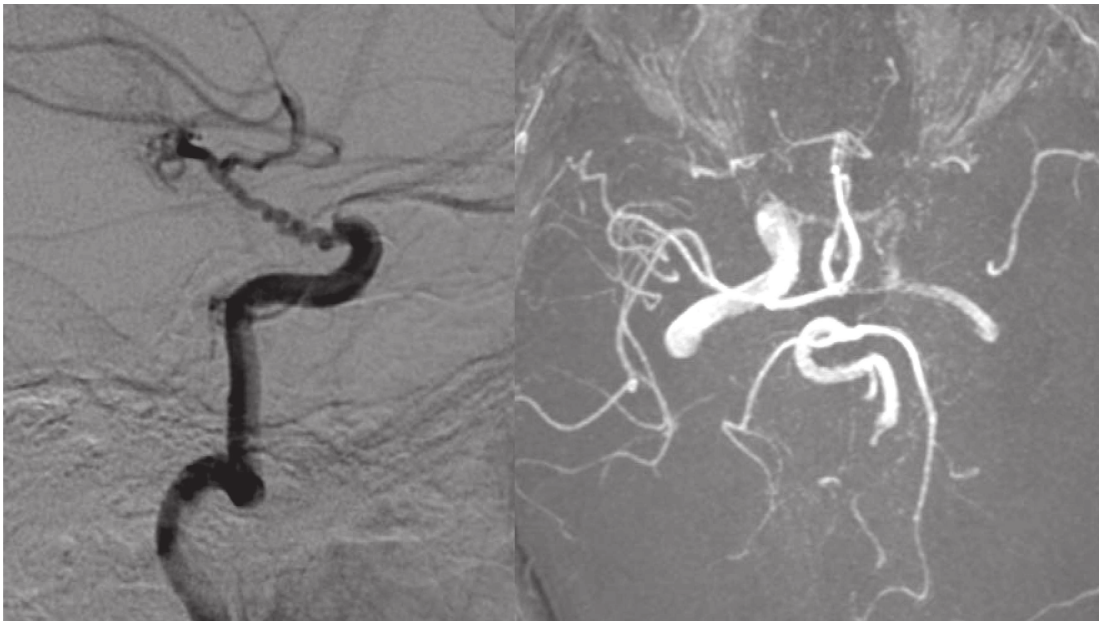


Fig. 1. — DFM intracrânienne isolée de la terminaison de l'artère carotide interne gauche (aspect typique en « collier de perle ») chez un homme de 32 ans ayant présenté un AIT. Les artères cervicales et rénales sont normales.

Gauche : angiographie conventionnelle montrant l'artère carotide interne gauche intracaverneuse qui est anormale

Droite : angio-RM (séquence TOF, coupe axiale) montrant un flux très diminué dans l'artère carotide interne gauche

Diagnostic

Au niveau des artères cervicales, la DFM touche préférentiellement les tiers moyen et distal de l'artère carotide interne, ainsi que les segments V2-V3 des artères vertébrales [3]. L'écho-Doppler peut être considéré comme un bon examen pour détecter et surveiller une DFM cervicale et évaluer son retentissement hémodynamique, mais ses performances diagnostiques sont insuffisantes pour les formes mineures ou intracrâniennes [26]. L'aspect en « collier de perles » peut être visible dans les formes les plus typiques. L'évaluation précise du degré de sévérité des sténoses est possible si leur nombre est limité. L'utilisation de techniques angiographiques est nécessaire pour établir précisément le diagnostic et préciser l'ensemble des lésions. L'angioscanner a une excellente résolution spatiale et permet d'examiner l'ensemble des artères cervicales et intracrâniennes en un seul examen (figure 2) [27]. L'aspect de DFM multifocale ou unifocale est facilement visualisé. Il peut être mis en défaut dans des formes très mineures de DFM ou dans certaines sténoses en diaphragme. L'angiographie par résonance magnétique (ARM) est également une technique non invasive tout à fait adaptée, mais la résolution spatiale est un peu plus faible (figure 2). L'exploration des vaisseaux cervicaux implique une injection de gadolinium alors que l'exploration des vaisseaux intracrâniens est réalisée par une technique de flux (time of flight, TOF) [27, 28]. Pour ces 2 techniques, la qualité du

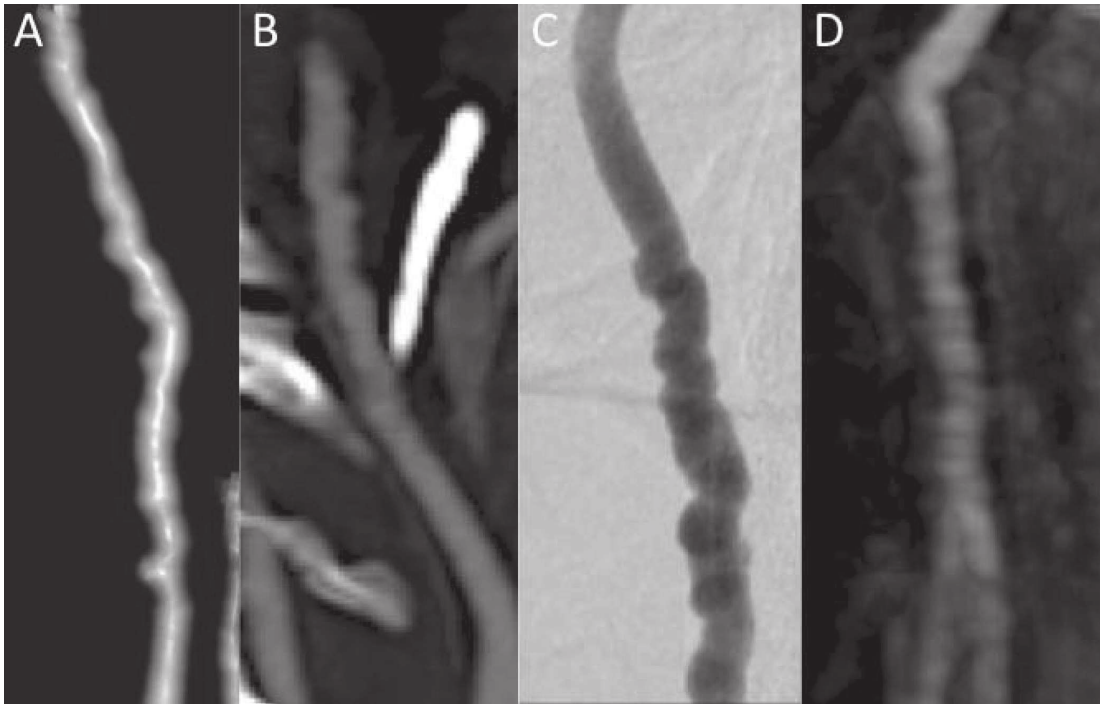


Fig. 2. — Aspect typique de DFM multifocale cervicale (a. carotide interne selon différentes modalités d'imagerie)

A. Angio-scanner, reconstruction en « volume rendering » B. Angio-scanner, reconsctructio en « maximum intensity projection » C. Angiographie conventionnelle. D. 3D T1 angio-IRM en reconstruction « maximum intensity projection ».

post-traitement est fondamentale. L'angiographie conventionnelle reste la technique ayant la meilleure résolution spatiale et permet un diagnostic lésionnel plus complet, notamment dans des lésions mineures ou pour les atteintes intracrâniennes (figure 1) [29]. Mais, cette technique comporte des risques de dissection ou d'accidents emboliques. On ne sait pas si la DFM augmente le risque de dissection iatrogène.

Une forme particulière, à type de diaphragme situé à l'origine de l'artère carotide interne ou plus rarement sur le segment V3 de l'artère vertébrale, a été décrite de façon préférentielle chez des patients d'origine africaine ou afro-caribéenne (figure 3) [30]. Dans la plupart des cas traités chirurgicalement, c'est une dysplasie de type intimale qui est observée [1,3,14]. Chez certains patients, un méga-bulbe carotidien s'y associe [14]. La proportion de femmes (60 %) est moindre que dans la DFM classique. L'angioscanner semble particulièrement adapté pour établir le diagnostic [1,31]. Le mécanisme principal évoqué à l'origine des accidents ischémiques semble être la formation d'un thrombus au site du diaphragme en raison de phénomènes de stases. Le taux de récidive semble particulièrement élevé (jusqu'à 20 % à un an), même sous traitement antithrombotique, ce qui a conduit, dans un grand nombre de cas, à un traitement chirurgical ou plus rarement endovasculaire [1,31].

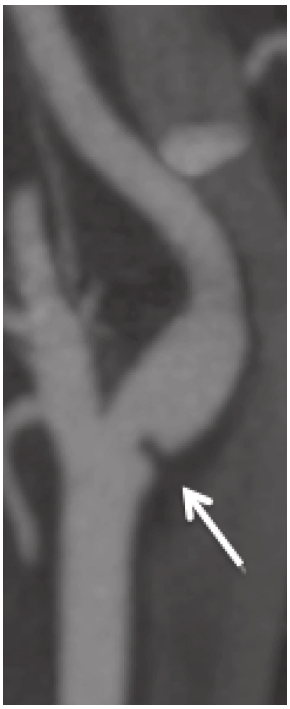


Fig. 3. — DFM de type diaphragme de l'artère carotide interne à son origine (angio-scanner).

Pronostic

Il n'y a aucune donnée épidémiologique populationnelle permettant d'établir le risque de complications neurologiques vasculaires chez un patient porteur d'une DFM cervicale et/ou intracrânienne. Bien que 19 % des patients du registre américain avaient une histoire d'AIT ou d'infarctus cérébral, cela ne reflète absolument pas le risque en raison du mode de sélection des patients du registre. Des petites études de cohorte suggèrent des risques variables allant de moins de 1 % à un peu plus de 2 %/an [15, 32].

Il semble que les patients porteurs de DFM ayant présenté une dissection cervicale ont un plus grand risque de récidive [33]. On ne sait pas si le risque de développer un anévrisme post-dissection est plus important. En ce qui concerne les anévrismes intracrâniens, il n'y a aucune donnée sur le risque de rupture ou de resaignement en cas d'anévrisme rompu chez les patients porteurs de DFM par rapport à des patients sans DFM.

Prise en charge

En l'absence d'études randomisées ou même d'études observationnelles suffisamment larges, les stratégies thérapeutiques médicales et interventionnelles sont essentiellement fondées sur des recommandations d'experts [28, 34].

À la différence de la DFM rénale pour laquelle la prise en charge de l'hypertension artérielle et la nécessité de préserver les reins peuvent constituer une indication à

traiter la DFM, les indications pour la DFM cervicale et intracrânienne sont beaucoup moins claires. Devant une DFM asymptomatique, l'histoire naturelle semble bénigne. Cependant, un traitement préventif antiplaquettaire peut se discuter [34]. En cas de dissection cervicale aiguë ou d'hémorragie méningée par rupture d'anévrisme, le traitement ne diffère pas de celui recommandé en général.

Une revascularisation chirurgicale ou endovasculaire n'est pas recommandée chez un patient porteur d'une DFM cervicale asymptomatique. Si une variété de procédures chirurgicales a pu être proposée dans le passé sans complications majeures, ces approches ne sont plus recommandées, sauf en cas de diaphragme carotidien qui peut nécessité une endartérectomie.[3] Chez certains patients ayant des complications hémodynamiques, des accidents ischémiques récidivants, ou des acouphènes pulsatiles invalidantes, une angioplastie (avec ou sans endoprothèse) peut être proposée, même si la littérature reste pauvre sur ce sujet [28, 29]. L'indication d'un traitement chirurgical ou endovasculaire d'un anévrisme intracrânien ne diffère pas du cadre général dans ces deux affections.

Conclusion

Connus depuis de nombreuses années, les aspects cliniques et radiologiques de la DFM cervicale et intracrânienne sont très divers et parfois difficiles. Les progrès dans la compréhension de la maladie, des mécanismes des complications, et de l'histoire naturelle, restent faibles. Des études sont nécessaires pour mieux déterminer le risque et les facteurs de risque des complications et définir les meilleures stratégies thérapeutiques. Le programme de recherche français associant l'étude Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia (ARCADIA, NCT02884141) et l'étude PROgression of FIbromuscular LEsions (PROFILE, NCT02961868) vise à mieux comprendre l'association DFM rénale et DFM cervicale et intracrânienne, ainsi que l'histoire naturelle de la maladie. Les collaborations internationales devront se développer compte tenu de la relative rareté de la maladie et du faible taux d'événements apparent.

RÉFÉRENCES

[1] Joux J, Chausson N, Jeannin S, Saint-Vil M, Mejdoubi M, Hennequin JL, et *al.* Carotid-bulb atypical fibromuscular dysplasia in young afro-caribbean patients with stroke. Stroke. 2014;45:3711-3713.

[2] Joux J, Mejdoubi M, Quere JB, Colombani S, Hennequin JL, Deschamps L, et *al.* Mri characteristics of carotid bulb atypical fibromuscular dysplasia in black stroke patients. J Neuroradiol. 2015;43:214-217.

[3] Touzé E, Oppenheim C, Trystram D, Nokam G, Pasquini M, Alamowitch S, et *al.* Fibromuscular dysplasia of cervical and intracranial arteries. Int J Stroke. 2010;5:296-305.

[4] Schievink WI, Bjornsson J. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery: A clinico-pathological study. Clin Neuropathol. 1996;15:2-6.

[5] Olin JW, Froehlich J, Gu X, Bacharach JM, Eagle K, Gray BH, et *al.* The united states registry for fibromuscular dysplasia: Results in the first 447 patients. Circulation. 2012;125:3182-3190.

[6] Plouin PF, Baguet JP, Thony F, Ormezzano O, Azarine A, Silhol F, et *al.* High prevalence of multiple arterial bed lesions in patients with fibromuscular dysplasia: The arcadia registry (assessment of renal and cervical artery dysplasia). Hypertension. 2017

[7] Ganesh SK, Morissette R, Xu Z, Schoenhoff F, Griswold BF, Yang J, et *al.* Clinical and biochemical profiles suggest fibromuscular dysplasia is a systemic disease with altered tgf-beta expression and connective tissue features. FASEB J. 2014;28:3313-3324.

[8] Poloskey SL, Kim E, Sanghani R, Al-Quthami AH, Arscott P, Moran R, et *al.* Low yield of genetic testing for known vascular connective tissue disorders in patients with fibromuscular dysplasia. Vasc Med. 2012;17:371-378.

[9] Rushton AR. The genetics of fibromuscular dysplasia. Arch.Intern.Med. 1980;140:233-236.

[10] Kiando SR, Tucker NR, Castro-Vega LJ, Katz A, D'Escamard V, Treard C, et *al.* Phactr1 is a genetic susceptibility locus for fibromuscular dysplasia supporting its complex genetic pattern of inheritance. PLoS Genet. 2016;12:e1006367.

[11] O'Connor SC, Poria N, Gornik HL. Fibromuscular dysplasia: An update for the headache clinician. Headache. 2015;55:748-755.

[12] Connett MC, Lansche JM. Fibromuscular hyperplasia of the internal carotid artery. Ann Surg. 1965;162:59-62.

[13] Rinaldi I, Harris WO, Jr., Kopp JE, Legier J. Intracranial fibromuscular dysplasia: Report of two cases, one with autopsy verification. Stroke. 1976;7:511-516.

[14] Kubis N, Von LD, Petitjean C, Brouland JP, Guichard JP, Chapot R, et *al.* Thrombotic carotid megabulb: Fibromuscular dysplasia, septae, and ischemic stroke. Neurology. 1999;52:883-886.

[15] Pasquini M, Trystram D, Nokam G, Gobin-Metteil MP, Oppenheim C, Touze E. Fibromuscular dysplasia of cervicocephalic arteries: Prevalence of multisite involvement and prognosis. Rev Neurol (Paris). 2015;171:616-623.

[16] Debette S. Pathophysiology and risk factors of cervical artery dissection: What have we learnt from large hospital-based cohorts? Curr Opin Neurol. 2014;27:20-28.

[17] Southerland AM, Meschia JF, Worrall BB. Shared associations of nonatherosclerotic, large-vessel, cerebrovascular arteriopathies: Considering intracranial aneurysms, cervical artery dissection, moyamoya disease and fibromuscular dysplasia. Curr Opin Neurol. 2013;26:13-28.

[18] Bejot Y, Aboa-Eboule C, Debette S, Pezzini A, Tatlisumak T, Engelter S, et *al.* Characteristics and outcomes of patients with multiple cervical artery dissection. Stroke. 2014;45:37-41.

[19] Cloft HJ, Kallmes DF, Kallmes MH, Goldstein JH, Jensen ME, Dion JE. Prevalence of cerebral aneurysms in patients with fibromuscular dysplasia: A reassessment. J Neurosurg. 1998;88:436-440.

[20] Labeyrie PE, Braud F, Gakuba C, Gaberel T, Orset C, Goulay R, et *al.* Cervical artery tortuosity is associated with intracranial aneurysm. Int J Stroke. 2017;12:549-552.

[21] Kirton A, Crone M, Benseler S, Mineyko A, Armstrong D, Wade A, et *al.* Fibromuscular dysplasia and childhood stroke. Brain. 2013;136:1846-1856.

[22] Belen D, Bolay H, Firat M, Akpinar G, Bertan V. Unusual appearance of intracranial fibromuscular dysplasia. A case report. Angiology. 1996;47:627-632.

[23] Nakamura M, Rosahl SK, Vorkapic P, Forster C, Samii M. De novo formation of an aneurysm in a case of unusual intracranial fibromuscular dysplasia. Clin Neurol Neurosurg. 2000;102:259-264.

[24] Kaneko K, Someya T, Ohtaki R, Yamashiro Y, Yamataka A, Iizuka Y, et *al.* Congenital fibromuscular dysplasia involving multivessels in an infant with fatal outcome. Eur.J Pediatr. 2004;163:241-244.

[25] Wintermark M, Hills NK, deVeber GA, Barkovich AJ, Elkind MS, Sear K, et *al.* Arteriopathy diagnosis in childhood arterial ischemic stroke: Results of the vascular effects of infection in pediatric stroke study. Stroke. 2014;45:3597-3605.

[26] Chehab BM, Gupta K. Contemporary diagnosis of carotid fibromuscular dysplasia: Role of power doppler and a review of other diagnostic modalities. Rev Cardiovasc Med. 2013;14:e136-143.

[27] Varennes L, Tahon F, Kastler A, Grand S, Thony F, Baguet JP, et *al.* Fibromuscular dysplasia: What the radiologist should know: A pictorial review. Insights Imaging. 2015;6:295-307.

[28] Persu A, Giavarini A, Touze E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M, et *al.* European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. J Hypertens. 2014;32:1367-1378.

[29] Lenck S, Labeyrie MA, Saint-Maurice JP, Tarlov N, Houdart E. Diaphragms of the carotid and vertebral arteries: An under-diagnosed cause of ischaemic stroke. Eur J Neurol. 2014;21:586-593.

[30] Joux J, Boulanger M, Jeannin S, Chausson N, Hennequin JL, Molinie V, et *al.* Association between carotid bulb diaphragm and ischemic stroke in young afro-caribbean patients: A population-based case-control study. Stroke. 2016;47:2641-2644.

[31] Choi PM, Singh D, Trivedi A, Qazi E, George D, Wong J, et *al.* Carotid webs and recurrent ischemic strokes in the era of ct angiography. AJNR Am J Neuroradiol. 2015;36:2134-2139.

[32] Corrin LS, Sandok BA, Houser OW. Cerebral ischemic events in patients with carotid artery fibromuscular dysplasia. Arch.Neurol. 1981;38:616-618.

[33] de Bray JM, Marc G, Pautot V, Vielle B, Pasco A, Lhoste P, et *al.* Fibromuscular dysplasia may herald symptomatic recurrence of cervical artery dissection. Cerebrovasc.Dis. 2007;23:448-452.

[34] Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, et *al.* Fibromuscular dysplasia: State of the science and critical unanswered questions: A scientific statement from the american heart association. Circulation. 2014;129:1048-1078.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1113-1115, séance du 24 octobre 2017

SÉANCE THÉMATIQUE :

« Les maladies professionnelles, de la clinique et de l'épidémiologie à l'étude scientifique des postes de travail en vue de prévention et de réparation »

ÉDITORIAL

Christian GÉRAUT *

Pour la première fois dans son histoire, l'Académie nationale de médecine a décidé de consacrer une séance thématique à la Médecine et Santé au Travail. Je remercie le Président, le Secrétaire Perpétuel, le bureau et le Conseil d'administration de l'Académie de cette décision.

La Médecine et Santé au Travail n'est pas une spécialité d'organe, mais elle tire sa spécificité d'une triple tâche impliquant :

— la connaissance clinique précise des maladies et des nuisances professionnelles.

— la connaissance technique détaillée et précise des conditions réelles de travail et d'exposition à des nuisances et à des gestes professionnels traumatisants, la seule présence d'une nuisance ou d'un toxique ne suffisant pas à déterminer l'apparition d'une maladie ou d'un accident.

— et enfin des possibilités et axes de prévention et de réparation des maladies et accidents liés au travail, encadrés ou non par des textes réglementaires dont le nombre et la complexité rendent parfois la tâche difficile pour les responsables.

Plusieurs exemples sont développés au cours de cette séance.

En premier lieu l'analyse d'une branche professionnelle, les métiers de la construction, est présentée par le professeur Christian GERAUT, ancien président du groupe international francophone d'étude et de recherche en dermato-allergologie (GERDA) et du Réseau de Vigilance en Dermato-Allergologie (REVIDAL).

* Membre de l'Académie nationale de médecine

De nombreuses maladies cutanées sont engendrées par les conditions de travail dans cette branche professionnelle. Le choix de l'exemple des métiers de la construction a été fait car ces métiers touchent 8 000 000 de personnes en Europe et 1 200 000 en France et sont parmi les plus touchés par les dermatoses professionnelles (eczémas et brûlures dues au ciment, dermatites des peintres et ouvriers du bois, sclérodermie des tailleurs de pierre, cancers cutanés des asphalteurs etc...). Des directives européennes ont été éditées pour tenter de réduire le nombre de ces dermatoses.

Le professeur Gérard LASFARGUES, directeur général adjoint de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) aborde ensuite les métiers de l'agriculture et les multiples professions impliquant l'usage de pesticides, très important en France et dans les pays occidentaux, mais aussi dans le reste du monde, en nous apportant son expérience de certains lymphomes non hodgkiniens considérés comme professionnels chez les agriculteurs, en partant de données épidémiologiques pour aboutir à la conception d'un tableau de maladie professionnelle. Sur les 13000 lymphomes non hodgkiniens observés en France, 7,5 % à 30 % (656 cas attribuables par an selon les calculs de l'InVs) sont susceptibles d'avoir été induits par l'exposition plus ou moins massive à certains pesticides. Les données épidémiologiques et scientifiques sur l'action de ces pesticides ont fait l'objet d'études importantes.

Un tableau de maladies professionnelles indemnisables a été publié au journal officiel.

Le professeur Jean-Dominique DEWITTE, chef de service de pathologie professionnelle au CHU de Brest, membre dirigeant du Laboratoire d'Étude et de Recherche en Sociologie (EA 3149) de l' Université de Brest — Bretagne Occidentale et président du Comité de Pilotage du Réseau national de Vigilance et de Prévention des Pathologies professionnelles, nous fait part de sa grande expérience du « reactive airways dysfunction syndrome » ou « RADS », appelé aussi « syndrome de Brooks » du nom de l'auteur américain qui l'a décrit en 1985. De ce cas particulier d'asthme professionnel non allergique, survenant après une exposition unique à des gaz, vapeurs, poussières ou fumées à haute concentration et de nature irritante sera établi un panorama des asthmes professionnels observés en France et touchant de nombreux corps de métiers.

Le Professeur Yves ROQUELAURE, directeur de l'équipe INSERM « Épidémiologie en santé au travail et Ergonomie), UMR 1085 IRSET, CHU d'Angers, expert international sur ce sujet, nous fera part de son expérience sur les actualités concernant les troubles musculo-squelettiques (TMS) du membre supérieur en relation avec un travail répétitif ou comportant de lourdes charges sur le membre supérieur avec souvent contraintes de temps pour améliorer la rentabilité et rester compétitif. Plus de 46000 personnes sont indemnisées en France chaque année, ce qui en fait la première maladie professionnelle non seulement en France mais aussi en Europe et dans le monde. L'étude précise des causes de ces TMS conduit à une prévention qui a un support très vaste englobant toutes les composantes de ces affections.

Le professeur Alain CHAMOUX, Chef de service Médecine du travail et des risques professionnels

Directeur de l'Institut de Médecine du Travail de l'université Clermont Auvergne, qui a été aussi président du Comité de Pilotage du réseau national de vigilance et prévention des pathologies professionnelles, parle de stress au travail et de burn out en insistant sur les circonstances diverses de l'apparition de ces syndromes dans des conditions de travail particulières. En France, le burnout professionnel a fait l'objet de récentes publications et rapports dans le cadre d'une réflexion sur la pertinence de lui conférer le statut de maladie professionnelle. Le rapport adopté par l'Académie nationale de Médecine dans sa séance du 23 février 2016 consacre l'état de l'art sur ce syndrome. Une étude conjointe de l'agence de santé environnement, travail (Anses) et du réseau national de vigilance des pathologies professionnelles de 2016 permet de donner des éléments pour affiner le dépistage en milieu de travail du stress chronique et mieux identifier l'épuisement professionnel en contribuant à la définition d'un syndrome d'épuisement professionnel aigu (SEPA).

Conclusion de cette séance consacrée à la connaissance des maladies professionnelles et de leur prévention par Christian GERAUT avec quelques données sur les perspectives et la démographie en médecine et santé au travail.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1117-1136, séance du 24 octobre 2017

COMMUNICATION

Dermatoses professionnelles dans les métiers de la construction : de la clinique et de l'épidémiologie à l'étude détaillée des postes de travail en vue de prévention

Mots-clés : Dermatoses professionnelles. Métiers de la construction. Eczémas de contact. Allergie cutanée. Irritation cutanée. Cancers cutanés. Raynaud. Sclérodermie. ordonnances de prévention.

Occupational contact dermatitis in construction workers : from clinical data to detailed study in the workshop in the view of prevention

Key-words: Occupational contact dermatitis. Construction workers. Skin allergy. Skin irritation. Skin cancers. Raynaud's phenomenon. Peripheral vasoconstriction. Scleroderma. prevention orders,

Christian GÉRAUT *, Linda BENSEFA-COLAS **, Laurent GERAUT ***

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Le secteur des métiers de la construction expose à de multiples nuisances cutanées : ciment, solvants et peintures, colles diverses dont les résines époxydiques, très allergisantes, chez les menuisiers, charpentiers et ébénistes et hydrocarbures cancérogènes chez les asphalteurs et conducteurs d'engins, vibrations liées à des machines tenues à la main et enfin poussières de silice libre. Ces nuisances sont responsables de brûlures chimiques, de dermatites de contact par irritation ou allergie, de cancers cutanés mais aussi de phénomènes de Raynaud et de

* Membre de l'Académie nationale de médecine
** Service des maladies professionnelles, Hôtel Dieu, Paris France
*** Service de médecine de prévention du ministère de la défense, Paris France

Tirés-à-part : Professeur Christian Géraut
Article reçu le 11 septembre 2017 et accepté le 16 octobre 2017

sclérodermie chez les tailleurs de pierre. le lien avec le travail repose sur des données épidémiologiques, scientifiques et surtout sur l'analyse détaillée et précise des conditions de travail. La prévention qui en résulte est essentielle.

SUMMARY

There are many occupational contact dermatitis in bricklayers and wood construction workers. The building and public works sector covers many activities with multiple skin hazards responsible for contact dermatitis due to cement, acids, solvents and paints, various adhesives and glues including epoxy and other very allergenic resins, carcinogenic hydrocarbons, wood dust, vibrations and dust of free silica responsible for scleroderma in stone cutters. The link with the job is based on epidemiological, scientific and clinical data mainly in the workplace with detailed and precise analysis of the work conditions. Bricklayers, carpenters, cabinet makers, asphalt workers, engine drivers and stone masons are concerned. Prevention is essential.

I. — LES MÉTIERS DE LA CONSTRUCTION

La population active du bâtiment et des travaux publics constitue une part importante de la population active puisqu'elle représente en Europe plus de 8 millions de travailleurs [1].

En France cela concerne environ 1 866000 travailleurs sur la période 2012-2014, soit 7 % de la population active.

Ces niveaux sont stables (1 835 000 travailleurs en 1984), bien que des postes d'ouvriers non qualifiés soient remplacés par des postes d'ingénieurs, techniciens ou ouvriers qualifiés. (Ministère du travail DARES 2017).

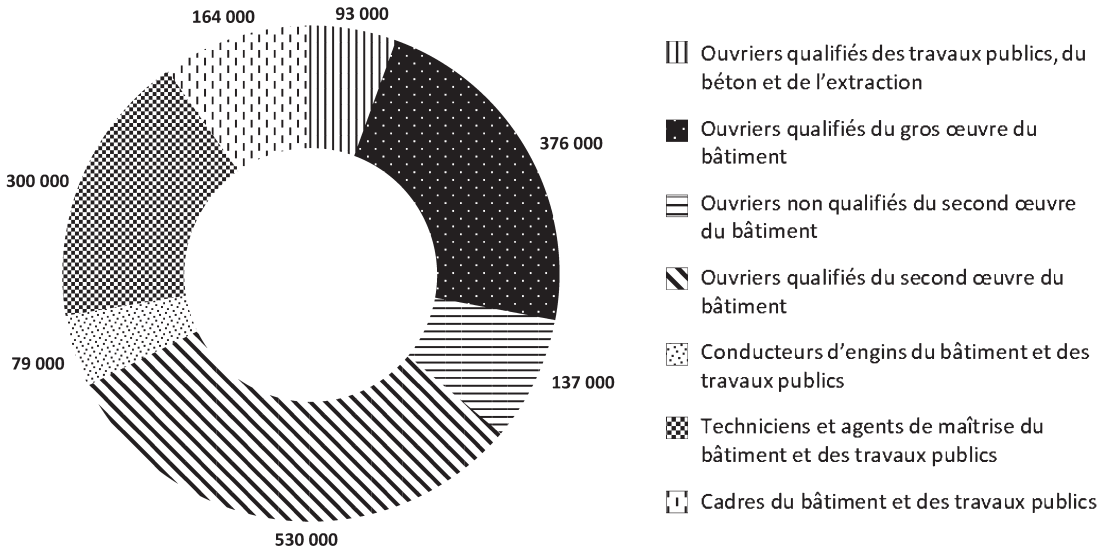


Fig. 1. — Répartition des métiers de la construction par famille (données 2012-2014 ; Ministère du travail DARES)

En 2009, les femmes représentaient seulement 3,6 % des effectifs dans le secteur de la construction. Cette population comprend à peu près autant de jeunes travailleurs (<30 ans, environ 22 % des effectifs) que de séniors (> 50 ans, environ 19 %) (Ministère du travail DARES 2011).

Les personnes sont pour la plupart salariées. Le temps partiel a progressé mais reste peu courant (il concerne 5 % des personnes en emploi en 2014, contre 2 % il y a trente ans). Les effectifs sont répartis dans près de 300000 entreprises dont plus de 90 % ont un effectif de moins de 10 salariés. Ces entreprises sont fréquemment spécialisées, par exemple dans la peinture concernant 112000 travailleurs dans 50000 entreprises de peinture en bâtiment. La filière forêt bois emploie 450 000 travailleurs dont 196 810 salariés dans la filière « bois-papier-imprimerie », 31 940 salariés dans la construction bois et 110 000 dans l'ameublement. La construction des routes représente à elle-seule 35 % de l'activité des travaux publics (environ 95000 travailleurs). On compte en France 1 421 entreprises dont l'activité principale est la construction de routes, 85 % d'entre elles employant moins de 50 salariés [1, 2].

Cette importance des métiers de la construction est notable dans la plupart des pays : à titre d'exemple, en Allemagne 2 400 000 personnes travaillent dans les métiers de la construction et en Inde plus de 4 millions d'ouvriers de la construction sont exposés aux multiples dermatoses observées de façon universelle [3, 4].

Notre étude ne comprend pas les métiers de la construction aéronautique, automobile ou navale dont les problèmes sont très différents.

II. — ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les dermatoses professionnelles des métiers de la construction sont fréquentes, représentant environ 15 % des cas de dermatoses liées au travail diagnostiquées en France. [5]

Dans une étude suédoise portant sur 225086 ouvriers de la construction ayant eu un suivi médical, le taux d'incidence de dermatite de contact était pour les peintres de 33.3 cas / 100 000 personnes/ an, pour les utilisateurs de ciment de 24.5 cas/ 100 000 personnes /an et pour les plombiers 20.4 cas /100 000 personnes /an [6].

Dans une étude hollandaise portant sur 18380 ouvriers de la construction suivis de 2010 à 2014, 13 % des travailleurs étaient atteints de dermatite de contact professionnelle [7]. En Allemagne et en Autriche, une étude observationnelle réalisée sur une période de 9 ans pour plus de deux millions de travailleurs a relevé une incidence des dermatites de contact professionnelles irritatives et allergiques d'environ 19.0/10000 ouvriers du carrelage et des terrasses, et en moyenne de 14,3 % de la totalité des ouvriers de la construction. [9]

Une **enquête nationale** menée entre mars 2012 et mars 2013 a permis de recueillir 1 566 questionnaires « salariés » (renseignés par les médecins du travail volontaires) et 1 239 questionnaires « chantier » (renseignés par les préventeurs réalisant des visites

de chantiers). **La prévalence des dermatoses cutanées des mains** chez ces salariés **atteignait 18 % chez les maçons**, 16,4 % chez les ouvriers zingueurs, 9 % chez les menuisiers et 6,4 % chez les peintres. L'index et le pouce étaient les localisations les plus fréquentes avec une prédominance à droite. La prévalence augmentait avec l'ancienneté dans le métier, variant de 10,2 à 18 % [8]. **La prévalence globale chez ces salariés était de 12,7 %, ce qui est très proche des résultats d'une étude hollandaise portant sur 18380 ouvriers de la construction (prévalence des dermatites de contact de 13 %) [7].**

Les conséquences humaines et professionnelles des dermatoses sont lourdes (16,1 % des sujets atteints ont eu besoin d'un traitement, 4 % ont eu un arrêt-maladie, 2 % ont été déclarés en maladie professionnelle, 4 % ont nécessité un reclassement et **1,5 % ont été déclarés inaptes**) [8].

Disposant d'un suivi de 40 ans sur 623 dossiers, une étude suédoise a ainsi placé l'eczéma de contact (36 % des dossiers) au premier rang des maladies professionnelles déclarées chez les salariés de la construction, avec un âge de survenue entre 55 et 64 ans. [6]

Le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) recense le suivi des problèmes de santé liés au travail (PST) sur l'ensemble du territoire, en centralisant les informations recueillies dans chacun de ses 32 centres de consultations de pathologies professionnelles et de 10 services de Santé au Travail, au sein d'une base de données nationale. Il s'agit du **seul réseau de suivi sanitaire spécifique aux pathologies professionnelles.** Sur la période 2001 à 2010, 7 782 problèmes de santé liés au travail ont été identifiés chez des travailleurs de la construction. Les maladies de peau signalées sont 346 dermatites allergiques de contact (4,4 %), 104 dermatites d'irritation (1,3 %) et 8 urticaires de contact (0,1 %). Toutefois ces chiffres sont entachés d'un biais de recrutement, les dermatoses allergiques conduisant beaucoup plus que les dermatites irritatives à consulter dans ces centres de pathologie professionnelle.

Concernant les dermatites allergiques de contact**, les maçons sont les plus concernés** (lien avec le ciment et le chrome hexavalent), suivis par les poseurs de revêtements de sol et les carreleurs (lien avec les résines époxy, le chrome, les colles, les caoutchoucs, les biocides), les peintres et les poseurs de papier peint (résines époxy, peintures, colles). **Il est noté une tendance à la hausse des** dermatites allergiques de contact dans le BTP entre 2001 et 2010, significative **pour les résines époxy** (en lien avec les durcisseurs) et une tendance à la baisse des dermatites allergiques de contact pour le ciment (diminution de sa concentration en chrome hexavalent).

Pour les dermatites irritatives, il n'existe pas de tendance claire. Celles liées au ciment tendraient à la hausse mais les résultats sont non significatifs (en lien avec le ciment humide alcalin, le nickel, le cobalt ou d'autres substances sensibilisantes ou le mélange sable-ciment très abrasif).

Elles surviennent à un âge moyen de 36,5 ans et **concernent essentiellement les maçons, les peintres en bâtiments, les poseurs de revêtements de sols**. Les nuisances

sont essentiellement le ciment, et à un moindre degré, les solvants, les diluants et les métaux.

En Inde, l'industrie de la construction emploie de nombreux jeunes, la majorité (82 %) entre 25 et 50 ans, avec une ancienneté dans le métier de 14,5 ans en moyenne, l'apparition de lésions dermatologiques se fait en moyenne au bout de 12 ans d'activité. [4]

En France, on ne peut pas se baser sur les chiffres de dermatoses professionnelles reconnues par le régime général d'assurance maladie ou par le régime agricole du fait de l'importance de la non déclaration de nombreuses maladies professionnelles.

Près de 2 000 000 de salariés utilisent des machines vibrantes tenues à la main de type marteau-piqueur et il y a 15 000 personnes réparties dans 3000 entreprises travaillant dans la déconstruction ou comme tailleurs de pierres.

Les causes principales de ces dermatoses sont la protection inadaptée, les conditions climatiques (travail en milieu humide, froid ou trop chaud), l'utilisation de produits irritants (ciment, solvants, détergents) et sensibilisants (ciment, colles et peintures à base de matières plastiques particulièrement), sans oublier les traumatismes.

Aspects cliniques

Les principales dermatoses rencontrées sont :

— les brûlures chimiques :

Elles représentent 2,5 à 5 % des brûlures observées parmi les 5 000 à 20 000 brûlures/an soignées dans les centres de brûlés : par exemple, environ 320 cas de brûlures chimiques sont traitées au Centre Anti Poisons d'Angers chaque année dont 59 % ont des causes professionnelles, dues notamment aux acides, bases, dont certains ciments et solvants agressifs [2, 10, 11].

— Les dermatites d'usure et d'irritation

représentent l'immense majorité des cas observés, jusqu'à 89 % des cas dans une étude néerlandaise chez les ouvriers de la construction [8].

Elles comportent un érythème, un œdème plus ou moins important, parfois un suintement pouvant prêter à confusion avec des eczémas allergiques. [2].

Les dermatites d'usure représentent la forme mineure de dermatite d'irritation sous la forme d'une dermite sèche, avec un aspect luisant des téguments et apparition de quelques fissures parfois profondes et invalidantes.

Des dystrophies unguéales acquises peuvent se rencontrer avec des stries transversales correspondant aux différentes poussées évolutives. II faut parfois les différencier d'authentiques mycoses des ongles greffées sur un tégument fragilisé [2].

On peut parler de *dermatite résiduelle ou de dermatite chronique des mains* en cas de persistance des lésions de longs mois après arrêt de l'exposition aux facteurs traumatisants. Dans ce cas, surtout sur des lésions rouges et squameuses,

il faut se méfier d'une greffe mycosique et effectuer au moins un prélèvement mycologique [1, 2].

— les eczémas allergiques

Ces eczémas avec tests positifs et pertinents ne représentent que 10 à 15 % des cas et entraînent des lésions souvent plus intenses et plus difficiles à guérir et à prévenir. La pratique de tests épicutanés (ou patch tests) permet d'isoler un ou plusieurs allergènes responsables des lésions. Il est ensuite obligatoire de s'assurer de la pertinence des tests positifs en confrontant cette positivité avec une étude précise des conditions de travail et avec le suivi médical des sujets atteints : la suppression des causes est censée entraîner la guérison des lésions. L'association d'une dermatite d'irritation et d'un eczéma allergique est fréquente. L'irritation précède l'allergie dans de nombreux cas [2, 9].

Dans une étude autrichienne et allemande (82561 patients ayant été testés dans 33 centres médicaux), cinq catégories d'allergènes étaient les plus fréquemment rencontrés : le bichromate de potassium [CAS 7778-50-9]), les résines époxydiques (surtout le diglycidyléther de bisphénol A [CAS 1675-54-3], le cobalt (testé sous forme de chlorure de cobalt [CAS 7646-79-9]), le groupe chimique des thiurames (tétraméthylthiurame monosulfure [CAS 97-74-5], tétraméthylthiurame disulfure [CAS 137-26-8],tétraéthylthiurame disulfure [CAS 97-77-8] et dipentaméthylènethiurame disulfure [CAS 94-37-1] testés à parts égales dans le thiurame mix et enfin la *N*-isopropyl-*N*2-phényl-*p*-phénylènediamine (IPPD, CAS 101-72-4). [9]

— les cancers cutanés

Dans la population générale, selon la Ligue contre le cancer ou l'institut National du cancer, l'incidence des cancers de la peau est estimée entre 60 000 et 80 000 cas/ an dont 70 % de carcinomes baso-cellulaires, 20 % de carcinomes épidermoïdes avec une incidence de 8,2 à 9,7 cas chez l'homme pour 100 000 personnes, et celle des mélanomes de 7 500 cas/ an en France [12]. Ce chiffre est en augmentation avec 11176 nouveaux cas de mélanomes en France en 2012. [12].

Or les professions de la construction exposent à la fois aux rayons ultra-violets du fait du travail en plein air mais aussi aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dont le caractère cancérogène est indéniable, potentialisant en outre celui des rayons ultra-violets. Sur plus de 5000 ouvriers de la construction suivis en Grande Bretagne, il s'avère qu'ils ont un taux élevé de cancers cutanés par rapport à la population générale de travailleurs (RR=1,7 à 2,4) [3]

Le risque relatif est nettement plus élevé chez les asphalteurs et les couvreurs utilisant du brai de houille pour étanchéiser les toits, en particulier lorsqu'ils ont eu cette double exposition aux UV et aux HAP dès leur jeune âge, avec des expositions extra-professionnelles ayant une action cumulative. Néanmoins ces statistiques sont biaisées par un effet travailleur sain, beaucoup de cancers survenant après cessation de l'activité exposant au risque ou après retraite chez des personnes qui échappent à la surveillance médicale. [13, 14]

— Les phénomènes de Raynaud

Ils touchent 5 à 15 % de la population, dont 10 % chez les hommes et 15 % chez les femmes. L'exposition aux vibrations, au froid et aux chocs responsables de syndrome du marteau hypothénar sont des facteurs favorisant ces affections reconnue dans les tableaux de maladies professionnelles. [15, 16, 17]

— Les sclérodermies systémiques

Il s'agit d'affections rares, avec une prévalence estimée autour de 130 cas par million d'adultes (IC 95 % : 118-215 par million) [18]. Les expositions dans les métiers de la construction à la silice et aux solvants peuvent être des facteurs d'induction de cette maladie reconnue dans les tableaux de maladies professionnelles. [18]

RELATIONS ENTRE CES DIFFÉRENTS TYPES DE LÉSIONS DERMATOLOGIQUES ET LES GESTES ET NUISANCES PROFESSIONNELS ANALYSES AVEC PRÉCISION

Le secteur du bâtiment et des travaux publics couvre un champ varié d'activités exposant à de multiples nuisances cutanées : ciment chez les maçons, coffreurs, canalisateurs, étanchéistes, façadiers, carreleurs mais aussi occasionnellement électriciens ou plombiers, acides chez les couvreurs, solvants et peintures chez les peintres, colles diverses dont les résines époxydiques, très allergisantes, chez les poseurs de sols, poussières de bois chez les menuisiers, charpentiers et ébénistes et hydrocarbures cancérogènes chez les asphalteurs et conducteurs d'engins et enfin poussières de silice libre chez les tailleurs de pierre [2].

À ces nuisances s'ajoutent souvent de mauvaises conditions d'hygiène, le travail en plein air, parfois dans des conditions difficiles, incluant rayonnement ultra-violet et infra-rouge, chaleur, froid et atmosphère humide [6].

CIMENT

Parmi l'ensemble des dermatoses professionnelles d'origine chimique, les dermatoses des utilisateurs de ciment représentent environ 10 % des cas [5]. Le ciment est un mélange de calcaire calciné (oxyde de calcium ou chaux) et d'eau réalisant un liant hydraulique appelé mortier après mélange. La combinaison de la chaux (Ca O) avec du sable contenant de la silice (Si O2), et de l'argile contenant de l'alumine (Al2O3) et de l'oxyde de fer (Fe2O3) conduit à la formation de silicates et d'aluminates de calcium. Différentes variétés de ciment existent.

Le ciment est manipulé par les maçons, coffreurs, bétonneurs, canalisateurs, étanchéistes, façadiers et plus occasionnellement carreleurs, électriciens, plombiers). L'ensemble des dermatoses professionnelles dues au ciment, y compris les ulcérations et pyodermites résultant de contacts avec le ciment sont indemnisables selon le

tableau 8 du régime général d'assurance maladie. Ce dernier a permis en 2014 d'indemniser en France 5 3 cas de dermatites de contact au ciment, irritatives ou allergiques (dernières statistiques publiées dans le régime général d'assurance maladie), ce qui traduit indubitablement une sous-déclaration majeure.

Ciments à prise rapide et brulures chimiques

Le contact direct sans gants avec certains ciments très alcalins (ciments à prise rapide dits « prompts »ou « fondus » durcissant en quelques minutes au lieu de quelques heures) entraîne de véritables brûlures caustiques appelées dans la littérature internationale *cement burn* (brûlures dues au ciment). II s'agit d'ulcérations arrondies plus ou moins profondes et douloureuses touchant habituellement les pulpes des doigts, les faces antérieures des genoux en cas de travail sur les genoux, mais pouvant aussi être très diffuses, notamment aux cuisses et aux jambes en cas de contamination des vêtements de travail par un ciment à prise rapide, très alcalin dont le pH avoisine 14 [10, 11] Dans une étude allemande des ulcérations liées au chrome ou à l'alcalinité de certains ciments ont été observées chez 32 % des patients retenus pour l'étude [9]

Pouvoir fortement irritant du ciment ordinaire et dermatites d'usure et d'irritation

Le contact régulier avec le ciment ordinaire qui a un caractère alcalin et caustique en raison de la présence de chaux et un caractère irritant du fait de la présence de sable et d'eau (travail en milieu humide, « wet work »), entraîne l'apparition de lésions d'irritation souvent aggravées par l'utilisation sans précautions de puissants détergents de type lessive à sols ou eau de Javel (hypochlorite de sodium), de savons dits « efficaces » en raison de leur pH alcalin, de certaines huiles de décoffrage agressives, en association avec les traumatismes physiques dus à la manipulation de parpaings, aux effets du froid, et à la sudation sous gants, surtout s'ils sont conservés trop longtemps [19].

Allergènes rencontres par les utilisateurs de ciments

Les eczémas allergiques entraînent des lésions souvent plus intenses et plus difficiles à guérir et à prévenir que les dermatites d'irritation. Dans bon nombre de cas, elles sont liés à une sensibilisation au chrome, au nickel ou au cobalt, mise en évidence par les patch-tests [9, 20-22]. La présence de lésions eczématiformes diffuses, mal limitées, érythémato-oedèmato-vésiculeuses surtout au stade aigu, atteignant souvent les avant-bras, ne guérissant pas en quelques jours et récidivant lors de toute exposition au ciment, doit y faire penser et conduire à renforcer la prévention et effectuer, avec l'accord du patient, une déclaration de maladie professionnelle indemnisable.

Ces métaux ne sont pas des constituants du ciment mais des polluants inclus non seulement dans les matières premières qui servent à faire le ciment (calcaire, argile) mais aussi lors de la fabrication du ciment (fours à ciment) [23-26].

Les allergies au chrome sont de loin les plus fréquentes, causes des allergies cutanées professionnelles chez les manipulateurs de ciment (41 % des sujets testés RR=5) suivies par les allergies aux résines époxydiques contenues dans certains ciments (RR=2) [9, 13].

Les tests épicutanés permettent de dépister les différentes allergies aux métaux, surtout le chrome, ou le cobalt considéré comme le deuxième allergène du ciment [22-25].

Dans une étude allemande et autrichienne, sur 82561 ouvriers de la construction testés, 74 des 89 ouvriers de la construction qui avaient une réaction allergique au cobalt réagissaient également au bichromate, pour seulement 15 réactions au nickel, allergène pourtant ubiquitaire. 74 des 216 sujets allergiques au bichromate avaient aussi des tests positifs au cobalt. Il y a donc une liaison apparente entre ces deux allergies presque double chez les ouvriers de la construction par rapport à la population générale (OR 39.1, 95 % CI 21.1-79.6) versus (OR 11.8, 95 % CI 10.8-12.9) [9, 26].
53 cas de dermatite de contact au ciment, irritatives ou allergiques, ont été indemnisées en France en 2014 dans le régime général d'assurance maladie.

HUILES DE DÉCOFFRAGE

La fabrication de blocs de béton suppose dans un premier temps de le couler dans un cadre métallique ou en bois qui sera cassé après durcissement. Mais, pour que les parois du ciment soient lisses et non rugueuses et irrégulières, on interpose entre le bois et le béton un liquide huileux dit de démoulage ou de décoffrage. Les travailleurs sont donc exposés à ces huiles, souvent marquées par leur caractère alcalin, donc irritant et comprenant 3 grands groupes :

— les huiles minérales pleines pouvant contenir des hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP), des antioxydants (amines phénoliques), des diluants (white-spirit, essence, gas-oil, fuel léger), tous ces produits étant irritants [2, 19, 20] ;

— les huiles synthétiques pleines, solubles ou émulsionnables pouvant contenir comme additif des détergents (amines aliphatiques) ou des agents anticorrosion (nitrites de sodium) également irritants ; [2]

— les huiles de récupération contenant souvent des métaux (chrome, nickel) ainsi que des agents conservateurs antibactériens irritants ou sensibilisants (en particulier des isothiazolinones, mélange chlorométhylisothiazolinone et méthylisothiazolinone ou méthylisothiazolinone, isolée de plus en plus souvent). Dans une étude hollandaise, sur 2654 ouvriers du bâtiment, la fréquence de l'irritation était 2 à 3 fois plus élevée chez les sujets exposés aux huiles que chez ceux non exposés [1, 8].

Ces huiles de décoffrage sont généralement utilisées par pulvérisation ou par badigeonnage, ce qui peut provoquer des lésions étendues prenant l'aspect de

« dermite aéroportée » des mains, avant-bras, du visage et du cou, parfois au-dessus des chaussettes, ou encore de véritables boutons d'huile (élaïoconiose folliculaire des zones pilaires des avant-bras, du thorax, des cuisses et des jambes) [2].

Les dermatoses professionnelles dues aux contacts avec les huiles et graisses d'origine minérale ou de synthèse sont indemnisables selon le tableau 36 du régime général d'assurance maladie : 44 cas ont été indemnisés en 2014 en France.

PEINTURES COLLES ET ENDUITS

Solvants

Les solvants des peintures représentent la principale cause de dermatite de contact chez les peintres. L'utilisation actuelle de peintures à l'eau est probablement la principale raison de la diminution du nombre de cas de ces dermatites irritatives. L'utilisation pluriquotidienne de solvants multiples a été et reste encore néanmoins à l'origine de dermatites d'usure et d'irritation qui sont relativement dose-dépendantes et qui sont sensibles à des mesures de prévention relativement simples [2, 8, 9]. Le tableau 84 des maladies professionnelles permet la prise en charge des dermites irritatives et des lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition aux solvants organiques liquides à usage professionnel.

Allergènes des peintures et enduits

Les peintures sont constituées de pigments, charges, liants, solvants et adjuvants. En dépit de la multiplicité des risques potentiels, l'allergie reste relativement rare chez les peintres. [1, 2]. Les intolérances à l'essence de térébenthine, jadis fréquentes, se sont considérablement raréfiées en raison de sa moindre utilisation depuis 1950, date du remplacement progressif par les solvants organiques, mais il semble qu'elle revienne dans certains artisanats.

Les peintures dites à l'eau, très couramment utilisées actuellement depuis les années 1980, contiennent des acrylates et méthacrylates correspondant à divers dérivés de l'acide acrylique pouvant irriter la peau et créer des eczémas allergiques avec multi-sensibilisations à des produits appartenant au même groupe chimique. Ces peintures peuvent être très allergisantes avec des poly-sensibilisations à de multiples dérivés méthylés ou non de l'acide acrylique (acrylate d'éthyle, de méthyle, éthylène glycol diacrylate, méthylène glycol diacrylate, méthylacrylate d'éthyle ou de méthyle etc...). 10 cas ont été indemnisés en France en 2014 par le régime général d'assurance maladie.

En outre, elles contiennent des biocides, en particulier des isothiazolinones notamment benzoisothiazolinone, mélange chlorométhyl et méthylisothiazolinone (Kathon) ou surtout actuellement méthylisothiazolinone isolée, très allergisante, créant un nouveau risque d'eczéma allergique [1, 2]. L'ensemble des dermatoses

professionnelles dues aux contacts avec les benzoisothiazolinones sont indemnisables selon le tableau 65 du régime général d'assurance maladie.

Enduits à base de résines plastiques époxydiques mélangées au ciment :

La construction de meubles fixes en ciment lissé ou l'application d'enduits de façades à base de résines époxydiques expose à une allergie aux résines époxydiques mélangées au ciment [27].

Les peintures à base de résines époxydiques utilisées pour des enduits de façades ou le ciment composé servant à faire de véritables mobiliers dits « en ciment lissé » de toutes les couleurs, très à la mode, sont utilisées dans des circonstances particulières en raison de leur coût et de leur pouvoir très sensibilisant du fait de la présence de bisphénol A, de bisphénol F, d'épichlorhydrine, de diglycidyléther de bisphénol A ou F, et de solvants divers, parfois aromatiques qui par leur pouvoir irritant et de solvant des lipides cutanés favorisent la pénétration des allergènes. Les durcisseurs de ces peintures sont très caustiques, à bases d'amines très alcalines qu'il ne faut jamais tester pures, car elles peuvent provoquer de véritables brûlures chimiques [27]. Des dermatoses professionnelles dues aux contacts avec les résines époxydiques sont indemnisables selon le tableau 51 du régime général d'assurance maladie. 19 cas ont été indemnisés en France en 2014 dans le régime général d'assurance maladie.

Les peintures polyuréthannes, contenant des isocyanates organiques sont moins utilisées actuellement, sauf dans des cas particuliers par exemple pour couvrir des surfaces solides (terrain de tennis), mais elles ont eu leur heure de gloire dans la peinture automobile où elles ont été à l'origine de nombreux asthmes aux isocyanates plutôt que d'eczémas de contact allergiques, assez peu fréquents [2].

Les dermatoses professionnelles dues aux contacts avec des isocyanates organiques sont indemnisables selon le tableau 62 du régime général d'assurance maladie. Deux cas ont été indemnisés en France en 2014 dans le régime général d'assurance maladie.

Certaines peintures peuvent contenir du formaldéhyde, irritant et sensibilisant. Les dermatoses professionnelles dues aux contacts avec le formaldéhyde sont indemnisables selon le tableau 43 du régime général d'assurance maladie.

D'autres allergènes se retrouvent dans certaines peintures, comme :

— le bichromate de potassium et divers sels de chrome utilisés comme colorants (vert en particulier) ou comme agent de mordage : les dermatoses professionnelles dues aux contacts avec le chrome et ses sels sont indemnisables selon le tableau 10 (21 cas indemnisés en 2014 dans le régime général d'assurance maladie).

— des sels de cobalt (peintures bleues) dont l'indemnisation est prévue selon les tableaux 65 ou 70 du régime général d'assurance maladie.

La pertinence des tests positifs doit toujours être vérifiée [2, 9]

Colles et eczémas allergiques

Les colles sont très utilisées dans la construction, comprenant diverses résines, surtout depuis 1960, par les poseurs de sols, les maçons, les peintres, électriciens et divers corps de métier du bâtiment. Les risques cutanés liés à l'utilisation des colles sont dus à leurs constituants: solvants, liants, durcisseurs. Actuellement, les principales colles sont les suivantes :

— colles acryliques, vinyliques, acryliques et méthacryliques, cyano-acryliques
— colles en solution alcoolique (résines-alcool) ;
— colles en solution « résine solvant » (colle Néoprène à base de polychloroprène) pouvant contenir des résines formaldéhyde/p-tertbutylphénol (PTBP), des dérivés de la thiourée, de la colophane, tous fortement allergisants ;
— colles époxydiques et leurs durcisseurs (amines aliphatiques ou amines aromatiques) ;
— colles polyuréthanes souvent irritantes, rarement allergisantes ;
— colles phénoliques et aminoplastes, très sensibilisantes.

Ces colles sont employées parfois sans information des utilisateurs. Il existe des dermatites aéroportées (touchant les parties découvertes comme le visage, le cou, les mains) dues aux vapeurs de résines, surtout époxydiques, en particulier en ambiance confinée et chaude. [1, 2]

L'ensemble des dermatoses professionnelles dues aux contacts avec les colles sont indemnisables selon le tableau 65 du régime général d'assurance maladie pour les allergies à la colophane, aux résines acryliques, aux résines phénoliques, aux dérivés de la thiourée, selon le tableau 62 pour les polyuréthanes et isocyanates et selon le tableau 51 pour les résines époxydiques.

Cette multi-exposition est associée à la chaleur de locaux parfois surchauffés pour obtenir un séchage plus rapide.

Produits acides chez les couvreurs

Plusieurs cas de dermatites d'irritation intenses ont été rapportées chez **les couvreurs** et sont dues à l'utilisation à mains nues, sur les toitures et terrasses, sans précautions particulières, de produits de nettoyage de cornières en zinc contenant des solutions à base d'acide chlorhydrique. [28]

Bois et produits de traitement du bois

Les menuisiers, charpentiers, ébénistes manipulent à la fois des bois de région feuillus et des bois exotiques irritants et sensibilisants. Chez les bûcherons, il peut y avoir irritation par l'écorce de l'arbre, notamment quand elle est couverte de mousse ou hépatique comme le frullania, très allergisant [1, 2].

Les manifestations cutanées se présentent comme des eczémas de contact, mais aussi sous forme de dermatites aéroportées du fait de la diffusion sur le corps des

sciures de bois, même sous les vêtements où elles s'accumulent et exercent d'autant plus facilement leur pouvoir sensibilisant en se mélangeant plus ou moins à la sueur.

Les bois les plus utilisés sont :

— Pour la charpente, l'utilisation d'étais, la construction de banches : le sapin, le pin sylvestre, le pin maritime ;
— pour les préfabriqués, des bois exotiques comme le sipo, l'okoume, l'iroko, le teck, le palissandre.

Parmi les principaux allergènes, on peut citer :

— les bois eux-mêmes,
— la colophane,
— la térébenthine,
— les colles à bois à base de résines phénol-formol ou mélamine-formol ou encore urée-formol, assez sensibilisantes,
— les colles à base de résines époxydiques ou de polyuréthanes, d'acrylates ou méthacrylates ou de cyanoacrylates, ces dernières étant très caustiques et sensibilisantes,
— le 2-6 diméthoxy-p-benzoquinone, la chlorophorine, le 3-4 diméthoxydalbergione. [1, 2]
— le bichromate de potassium comme agent de mordage dans la teinture de bois,
— les biocides dans les produits appliqués sur le bois (Kathon CG et toute la famille chimique des isothiazolinones),
— la créosote, utilisée en particulier pour les traverses de chemin de fer, et ;
— le pentachlorophénol qui a aussi une grande toxicité générale en espace clos non aéré. [1, 2]

L'ensemble des dermatoses professionnelles dues aux contacts avec les poussières de bois sont indemnisables selon le tableau 47 du régime général d'assurance maladie. Les dermatites dues aux dérivés nitrés du phénol, au pentachlorophénol et aux produits de traitement des bois sont indemnisables selon le tableau 14 du régime général d'assurance maladie.

Ultra-violets et hydrocarbures aromatiques polycycliques

Ce risque touche particulièrement les applicateurs d'asphalte sur les routes ou de brai de houille sur les toits comme produit d'étanchéité avec :

— les goudrons (produits de distillation de la houille) ;
— les bitumes (produits de distillation du pétrole) ;
— les asphaltes (brais gras).

Tous ces produits contiennent des hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP) provenant de goudrons dans le liant ou de dérivés dans les liants d'enduisage ou les couches d'accrochage.

Ces HAP exposent à un risque cancérogène, pulmonaire, vésical, cutané (carcinome épidermoïde notamment). Ce risque est potentialisé par l'association avec le rayon-

nement ultra-violet solaire, par exemple lors des opérations de réfection des routes ou de l'étanchéité des terrasses.

Dans la fiche établie par l'INRS (institut national de recherche et de sécurité), la caisse nationale d'assurance maladie, la direction générale du travail, l'OPPBTP (organisme professionnel du bâtiment et des travaux publics), la fédération nationale des travaux publics, le groupement national multidisciplinaire de santé au travail du BTP (bâtiment et travaux publics) et l'union des syndicats de l'industrie routière française, décrivant les risques pour la santé des intervenants liés aux poussières dans le cadre de travaux sur revêtements routiers, mise à jour le 20 novembre 2013, il est bien indiqué que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) en teneur élevée peuvent être présents dans certains revêtements routiers.

Chez l'animal, selon le rapport de l'ANSES d'août 2013, lorsque les bitumes sont chauffés (199, 232 ou 316° C), les études rapportent des augmentations significatives des tumeurs de la peau par rapport aux groupes contrôles [29, 30]. En effet, certains HAP ou autres dérivés aromatiques généralement présents dans leurs émissions sont génotoxiques et/ou cancérogènes dans des systèmes expérimentaux. (par exemple le benzo[a]anthracène, le benzo[b]fluoranthène, le chrysène, le dibenzo[a,h]anthacène, ledibenzo[a,i]pyrène, l'indeno[1,2,3-c,d]pyrène et le naphtalène). De plus, le Benzo[a]Pyrène, retrouvé dans la plupart des échantillons à des niveaux de concentrations très variables, est génotoxique et cancérogène dans différents systèmes expérimentaux et cancérogène pour l'Homme (Groupe 1 dans la classification du Centre international de Recherche sur le Cancer).

Les études de terrain chez les travailleurs routiers mettent en évidence la présence de métabolites d'HAP cancérogènes dans les urines des travailleurs exposés aux fumées de bitume, d'adduits à l'ADN (B[a]PDE) et à l'albumine dans le sang, de bases oxydées dans le sang et les lymphocytes, de lésions de l'ADN (ruptures simples ou doubles-brins, micronoyaux, échanges de chromatides sœurs, aberrations chromosomiques), ce qui prouve qu'il y a bien une exposition aux HAP chez les travailleurs routiers même si cette exposition semble très faible, sans effacer les expositions anciennes plus mal connues.

Les tests de mutagénicité sur les urines de professionnels exposés montrent un important potentiel mutagène avec augmentation des :

— cassures de l'ADN ;
— échanges de chromatides sœurs.
— micronoyaux ;
— aberrations chromosomiques.

Plusieurs de ces lésions génotoxiques sont associées au développement de tumeurs chez l'Homme. De plus, les données expérimentales *in vivo* et *in vitro* concordent avec ces résultats.

Le groupe d'experts du CIRC (Centre international de Recherche sur le Cancer) a classé en 2011 les expositions :

— aux bitumes oxydés et à leurs émissions lors des travaux d'étanchéité comme cancérogène probable pour l'Homme (catégorie 2A) sur la base d'études de cancérogenèse animale et d'études épidémiologiques.

— aux émissions de bitumes utilisés lors de la pose d'enrobés et/ou lors de travaux d'asphaltage comme cancérogène possible (catégorie 2B).

De plus, le risque phototoxique est présent lors des opérations de réfection des routes ou de l'étanchéité des terrasses. [2]

Les dermatoses professionnelles dues aux goudrons de houille et bitumes sont indemnisables selon le tableau16 du régime général d'assurance maladie.

Un tableau de maladie professionnelle a été établi à ce sujet le 7 mai 1988, modifié au JO du 10/11/1995, mentionnant clairement les épithéliomas primitifs de la peau comme conséquence de l'exposition aux goudrons de houille en particulier (dont l'agent cancérogène connu est un mélange de HAP). En 2014, en France, deux cancers cutanés ont ainsi été indemnisés par le régime général d'assurance maladie, ce qui paraît très peu par rapport à la réalité, du fait de l'absence de déclaration de nombreuses maladies professionnelles soulignée par la cour des Comptes.

En France, la présomption d'origine joue habituellement en faveur du salarié, même si l'exposition à un des cancérogènes est faible et qu'un autre facteur important existe (exemple du tabac et de l'amiante).

Vibrations et chocs répétés

L'exposition à des engins vibrants (marteau-piqueur, vibreuse à béton, perceuse, meuleuse) est à l'origine de phénomènes de Raynaud (ou syncopes vibratoires périphériques) localisés aux zones en contact avec les vibrations (machines outils dans le traitement des bois) ou plus diffusés à l'ensemble des doigts : 16 cas ont été indemnisés en 2014 en France dans le régime général d'assurance maladie [2].

La répétition des chocs sur le talon de la main comme on le voit par exemple chez les plaquistes (ceux qui posent les panneaux de placo-plâtre les poussant avec violence en utilisant le talon de la main) est à l'origine de lésions anévrysmales des artères de l'arcade palmaire superficielle de la main, visibles sur une artériographie, et se traduisant cliniquement par un phénomène de Raynaud puis par des phénomènes d'ischémie allant jusqu'à la nécrose des zones hypovascularisées. Ce syndrome est appelé syndrome du marteau hypothénar [15, 16, 17]. 25 cas ont été indemnisés en France en 2014 par le régime général d'assurance maladie.

Poussières de silice

L'exposition à la silice libre lors des travaux exposant à de la pierre fraîchement taillée ou découpée expose non seulement à une silicose pulmonaire mais aussi à une sclérodermie systémique, reconnue comme maladie professionnelle dans ces professions (tableau numéro 25 bis du régime général d'assurance maladie). [2, 18] En

2014, 15 sclérodermies systémiques ont été indemnisées par le régime général d'assurance maladie.

Solvants

Les sclérodermies systémiques liées à l'exposition massive à certains solvants, notamment chlorés, ont donné lieu à quelques cas d'indemnisation après passage devant le comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) [2].

Intolérance aux équipements de protection individuelle (EPI)

Durant les activités professionnelles des métiers de la construction, l'utilisation parfois intensive et en force d'outils manuels remplaçant la main humaine peut entraîner l'apparition :

— de bulles par friction résultant des frottements intenses et répétés liés à l'outil,

— de lichénifications et callosités consécutives à des frictions mécaniques par exemple sur les genoux chez les poseurs de sols, carreleurs et plombiers utilisant des protections inadaptées. [1]

Les contacts manuels prolongés avec des tuyaux, raccords en caoutchouc, mais aussi le port prolongé de gants et bottes peuvent entraîner une macération cutanée. Il en résulte des risques d'infection (dyshidroses, mycoses palmo-plantaires) ou de sensibilisation aux constituants de ces EPI. Les substances en cause sont les accélérateurs de vulcanisation ou anti-oxydants du caoutchouc (thiurames, mercaptobenzothiazole et dérivés, carbamates, isopropylparaphénylène diamine), les protéines du latex (avec allergie immédiate sous forme d'urticaire), ou le chrome contenu dans les cuirs. Le port de gants en coton sous les gants de protection évite la macération, et s'ils sont fréquemment lavés, la contamination sous gants par des substances inopportunes. Les allergies au caoutchouc des gants et bottes se traduisent par des tests positifs aux thiurames, au mercaptobenzothiazole et à l'isopropylparaphénylènediamine (IPPD). [1, 2]

Dans l'étude allemande et autrichienne déjà citée, les tests positifs au mercapto mix et au mercaptobenzothiazole étaient retrouvés chez 6 % des patients allemands et l'allergie aux thiuram mix chez 8 % de ces patients [9].

Les dermatoses professionnelles dues aux constituants du caoutchouc (thiurames, mercaptobenzothiazole, isopropylparaphénylène diamine) sont indemnisables selon le tableau 65 du régime général d'assurance maladie et selon le tableau 95 pour le latex [2].

Prévention — réparation

Cette multitude de professions, d'expositions et de nuisances explique la fréquence des atteintes cutanées et leurs conséquences (handicap manuel et professionnel,

arrêts de travail répétés mettant en jeu l'avenir professionnel, reclassement souvent très difficile dans ces métiers de la construction).

Il convient de favoriser la prévention collective, complétée par le port des équipements de protection individuelle (bien que ceux-ci puissent être à leur tour source de pathologies).

Protection collective

Le retrait des produits allergisants ou leur substitution, très peu réalisables en pratique seraient les meilleures mesures. Le remplacement des solvants organiques utilisés dans les peintures à l'huile par des peintures à l'eau a diminué le nombre des dermatites d'irritation chez les peintres mais augmenté les allergies aux acrylates et aux isothiazolinones [31].

L'adjonction de sulfate ferreux depuis 1981 dans les ciments danois, finlandais, britannique et allemand a entraîné une réduction de la concentration en chromate avec diminution du nombre des allergies, mais sans agir sur les autres causes de dermatite liée au ciment. En fait cette adjonction n'a qu'une action temporaire en transformant pour quelques semaines de façon réversible le chrome hexavalent très allergisant en chrome trivalent. Les sacs de ciment ne doivent donc pas être conservés longtemps avant utilisation. [1] Nous avons effectué un rapport le 3/7/2001 au Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France pour attirer l'attention sur ces brûlures chimiques et le 25/9/2001 au Conseil supérieur de prévention des risques professionnels sur les « risques liés à l'utilisation des ciments », avec pour résultat : obligation d'étiquetage sur les paquets de ciment rappelant qu'il s'agit d'un produit dangereux pouvant provoquer des brûlures : ceci ne garantit néanmoins pas que cette étiquette soit lue. A la suite du rapport présenté devant la communauté européenne, une directive des communautés européennes a été émise sur proposition du parlement européen et du conseil du 16/08/2002 limitant la teneur en chrome hexavalent à 2 ppm. Malheureusement cette directive européenne semble être un vœu pieux car il y a déjà autour de 15 ppm dans l'argile à base du ciment provenant de certains pays [32].

En Allemagne, la teneur en chrome a été diminuée du fait que les fabricants et fournisseurs de ciment ont eu l'agrément pour ajouter du sulfate de fer dans le ciment délivré en sac. La diminution du nombre de cas d'allergies chez les utilisateurs de ciment n'est pas encore notable [33-35]. Il semble également que la diminution du nombre de cas d'allergie au cobalt chez les maçons serait en rapport avec la diminution de la teneur en chrome par addition de sulfate de fer, l'allergie au chrome facilitant l'allergie au cobalt [9]. L'addition de sulfate de fer, transformant le Cr hexavalent en Cr trivalent non allergisant, n'a qu'une action temporaire avec réaction réversible en quelques semaines [31].

Par ailleurs, la propreté générale des chantiers, l'installation de points d'eau et de possibilités de se laver pas très loin du chantier, la possibilité de prendre le temps de

se protéger efficacement avec des conseils apportés par le médecin du travail sont autant de facteurs collectifs de réussite [1, 2].

Protection individuelle

Le port de vêtements, de bottes, de chaussures de sécurité sont à promouvoir, mais ils peuvent entraîner des effets indésirables (macération, allergie au cuir et au chrome qu'il contient, allergie aux constituants du caoutchouc). Le ciment devrait être utilisé avec une truelle dont le manche serait propre, mais il est malheureusement souvent manipulé à mains nues et lissé avec les doigts [31].

L'utilisation de gants doit être adaptée aux gestes professionnels et limitée dans le temps.. Gants et vêtements de protection en bon état sont mis à disposition des salariés dans 81 % à 87,3 % des cas, selon les enquêtes. Les mains doivent être protégées contre la chaleur, le feu, le froid et les risques mécaniques ou chimiques. Or il n'existe pas de gant universel : un modèle adapté doit être choisi pour chaque usage. Des Normes sont établies pour les gants : EN 420, EN 388, EN 374 1-2-3, EN 407, EN 511 [31].

L'hygiène cutanée est primordiale, complétée par l'utilisation de crèmes avant ou après le travail. Les chantiers disposent pour la plupart d'un cantonnement et de moyens d'hygiène.

Les maçons ont depuis longtemps utilisé des substances grasses (graisse de porc appliqué sur les mains dès le moyen âge) avant et après le travail. Actuellement, de nombreux laboratoires proposent des crèmes dites protectrices qui sont surtout efficaces pour prévenir les dermites d'irritation grâce à leur caractère émollient et réhydratant mais protègent beaucoup moins en cas d'allergie.

Par ailleurs, si les propriétés protectrices des crèmes font l'objet de controverses, leurs propriétés anti-adhérentes évitent l'incrustation des produits salissants dans les orifices pilo-sébacées et dans les replis cutanés. Elles facilitent ainsi le nettoyage des mains et permettent d'éviter l'emploi de nettoyants trop agressifs. [2, 5, 10]

En effet, le nettoyage adéquat des mains après le travail reste une étape importante dans la prévention des dermatoses. L'utilisation de solvants organiques (essence, white spirit, trichloréthylène) ou de détergents forts du type eau de Javel ou lessive de sols est à éviter. L'application de crèmes émollientes après le travail est à conseiller pour faciliter la réhydratation cutanée, la peau agressée perdant de l'eau. Toutes ces actions préventives doivent être développées [31]. Une étude sur 3 850 salariés du bâtiment révèle que 97 % se lavent les mains, 90 % se les sèchent, mais que seulement 3 % ont de l'eau claire à leur disposition, 10 % utilisent des solvants, 12 % des produits destinés au nettoyage des surfaces de bâtiments. Vingt pour cent des salariés ignorent les moyens de protection, mais plus de 30 % utilisent des crèmes après le travail. [8] L'hygiène sur les chantiers s'est globalement améliorée. Si les vêtements de travail sont fournis dans 85 % des cas, l'entretien reste encore à 80 % à la charge des salariés.

CONCLUSION

Les métiers de la construction sont particulièrement exposés aux dermatoses professionnelles générées par les contraintes mécaniques, le contact avec des produits chimiques irritants ou allergisants. Ces dermatoses diminuent les capacités de travail des ouvriers de la construction dans leur propre métier mais aussi pour une autre profession s'ils veulent se reclasser. La prise en charge de ces pathologies implique l'action coordonnée des médecins de soins (dermatologues, allergologues, médecins traitants) et des médecins du travail, dont l'action porte sur la prévention individuelle et collective au poste de travail.

RÉFÉRENCES

[1] Frimat P Dermatoses professionnelles dans le bâtiment et les travaux publics. Revue du praticien 2002;52:1433-1438.

[2] Géraut C L'essentiel des pathologies professionnelles Ellipses éditeur 1995, 431 p. (86-90, 120-123, 150-154, 238-244, 258-261, 304-310, 316-326, 327-331, 340-344400-405)

[3] Bock M, Schmidt A, Bruckner T, Diepgen TL occupational skin disease in the construction industry Br. J. Dermatol. 2003, dec 6, 1165-1171

[4] Vikas Sharma, Vikram K Mahajan, Karaninder S Mehta, Pushpinder S Chauhan Occupational contact dermatitis among construction workers: Results of a pilot study 2014: 80 : 159-161

[5] Géraut C. Evaluation de la fréquence des différents types de dermatoses d'origine chimique. Arch Mal Prof 1993;54 : 306-8.

[6] Meding B, Wrangsjo K, Burdof A et *al.* Disability pensions due to skin diseases : a cohort study in swedish construction workers Acta Derm Venereol 2016;96;232-236

[7] Van der Molen hf, de Vries SC, Stocks SI et *al.* Incident rates of occupational diseases in the dutch construction sector 2010-2014 Occup Environ Med 2016;73;350-352

[8] Frimat P, Cleenewerck MB, Jelen G, Géraut C, Bensefa L Dermatoses dans le bâtiment et les travaux publics Journées nationales de médecine du travail du BTP Lille 2013 Archives des Maladies professionnelles et de l'Environnement 2013;74;415-434

[9] W Uter, R rühl, A Pfahlb et *al.* Contact allergy in construction workers: results of a multifactorial analysis ann. occup. hyg., 2004, vol. 48, no. 1, pp. 21-27,

[10] Géraut C, Vignon M, Dupas D Brûlures chimiques dues au ciment;à propos de trois cas Arch. Mal. Prof. 1994, 55, 225

[11] Spoo J, Elsner P. Cement burns: a review 1960-2000. Contact Dermatitis 2001;45: 68-71.

[12] https://www.liguecancer.net

[13] S. J. Stocks, S. Turner, R. McNamee, M. Carder, L. Hussey and R. M. Agius Occupation and work-related ill-health in UK construction workers Occupational Medicine 2011;61:407-415

[14] Siebert U, Rothenbacher D, Daniel U, Brenner H Demonstration of the healthy worker surviver effect in a cohort of workers in the construction industry Occup Environm Med 2001, 58, 774-779

[15] C Géraut, D Dupas, F de Faucal, B Planchon Syndrome du Marteau hypothenar Arch. Mal. Prof 1990, 51, 7, 471-478

[16] Géraut C, Dupas D Le syndrome du marteau thénar existe-t-il ? Revue de Médecine du travail 1991, 18, 221

[17] Ach Bensa, Régnard PJ Syndrome du marteau hypothénar. A propos d'un cas chez un solier carreleur Arch. Mal Prof. 2004, 65, 590-600

[18] Cirstéa D, Guillemin F, Virion JM, De Korwin JD Nouvelles données sur la prévalence de la sclérodermie systémique en France Revue de Médecine Interne 2009;52;74

[19] Guo YL, Wang BJ, Yeh KC, Wang JC, Kao HH, Wang MT,Shih HC, Chen CJ. (1999) Dermatoses in cement workers in southern Taiwan. Contact Dermatitis;40: 1-7.

[20] Condé-Salazar L, Guimaraens D, Villegas C, Romero A, Gonzalez MA. Occupational allergic contact dermatitis in construction workers. Contact Dermatitis 1995;33:226-30.

[21] Macedo MS, de Avelar Alchorne AO, Costa EB, Montesano FT. Contact allergy in male construction workers in Sao Paulo, Brazil, 2000-2005. Contact Dermatitis 2007;56:232-234

[22] Fregert S, Gruvberger B. Solubility of cobalt in cement. Contact Dermatitis 1978;4 : 14.

[23] Hegewald J, Uter W, Pfahlberg A, Geier J, Schnuch A, IVDK. A multifactorial analysis of concurrent patch-test reactions to nickel, cobalt, and chromate. Allergy 2005;60:372-8.

[24] Kanerva L, Jolanki R, Estlander T, Alanko K, Savela A. (2000)Incidence rates of occupational allergic contact dermatitis caused by metals. Am J Contact Dermatitis;11: 155-60.

[25] Kiec-Swierczynska M. (1990) Occupational dermatoses andallergy to metals in Polish construction workers manufacturing prefabricated building units. Contact Dermatitis;23: 27-32.

[26] Liden C, Wahlberg JE. (1994) Cross-reactivity to metal compounds studied in guinea pigs induced with chromate or cobalt. Acta Derm Venereol;74: 341-3.

[27] Géraut C, Tripodi D, Brunet-Courtois B, Leray F, Geraut L. Occupational dermatitis to epoxydic and phenolic resins. Eur J Dermatol. 2009 May-Juin ; 19(3):205-13.

[28] Géraut C, Brelivet B, Géraut L, Tripodi D Dermatites inflammatoires de contact chez les couvreurs : Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2010, 71, 410.

[29] Clark MA, Burnett DM et *al*. Asphalt fume dermal carcinogenicity potential : dermal carcinogenicity evaluation of asphalt (bitumen) fume condensate Regul Toxicol Pharmacol 2011, 61, 9-16.

[30] Sivak A, Niemeier R et *al.* Skin carcinogenicity of condensed asphalt roofing fumes and their fractions following dermal application to mice Cancer lett 1997, 117, 113-123.

[31] Géraut C, Tripodi D. Role of the dermatologist in the prevention of occupational skin disease. Ann. Dermatol. Venereol. 2001, 128, 6-7.

[32] European Commission. Directive 2003/53/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2003 amending for the 26th time Council Directive 76/769/EEC relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (nonylphenol, nonylphenol ethoxylate and cement). Official Journal of the European Union 2003: 178/24-178/28

[33] Zachariae CO, Agner T, Menné T. (1996) Chromium allergy in patients in a country where ferrous sulfate has been added since 1981. Contact Dermatitis;35: 83-5.

[34] Roto P, Sainio H, Reunala T, Laippala P. (1996) Addition of ferrous sulfate to cement and risk of chromium dermatitis among construction workers. Contact Dermatitis;34: 43-50.

[35] Rühl R, Hadrich D. (2001) Cement induced skin damage. Croner's Occup Hyg Mag;29: 17-23.

[36] Struppek K, Ludwig S. (1999) Prävention des ChromatEkzems im Baugewerbe. Derm Beruf Umwelt;47: 13-15.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1137-1148, séance du 24 octobre 2017

COMMUNICATION

Les asthmes professionnels en France et le syndrome de Brooks

Mots-clés : Asthme. Humains. Asthme professionnel. Irritants bronchiques

Occupational asthma in France and Brooks syndrome

Key-words: Asthma. Humans. Occupational asthma. Irritants/immunology

Jean-Dominique DEWITTE *

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

RÉSUMÉ

Les asthmes en lien avec l'activité professionnelle comprennent à la fois les asthmes professionnels tels que définis par les textes sur les maladies professionnelles, mais aussi les asthmes aggravés par le travail. Les mécanismes physiopathologiques peuvent être soit une sensibilisation par les cellules immunitaires comme dans l'asthme classique, soit des phénomènes d'inflammation due à des mécanismes irritatifs dont l'exemple type est le reactive airways dysfunction syndrome ou asthme aigu induit par les irritants. Les conséquences socio-économiques souvent péjoratives font que le diagnostic de ces asthmes en lien avec le travail doit être le plus précis possible mais nécessite de bien connaître les différents examens cliniques et paracliniques (tests allergologiques, mesures de l'inflammation, explorations fonctionnelles respiratoires) permettant d'aboutir à une certitude.

SUMMARY

The term '' work-related asthma '' encompasses both asthma caused by work (i.e. occupational asthma) and pre-existing or coincident asthma exacerbated by non-specific stimuli at

* Laboratoire d'Étude et de Recherche en Sociologie (EA 3149), Université de Brest — Bretagne Occidentale, F 29200 Brest ; Service de Santé au travail et des maladies liées à l'environnement, CHR&U Morvan, 29609 Brest. jean-dominique.dewitte@chu-brest.fr

Tirés à part : Professeur Jean-Dominique Dewitte, Service de Santé au travail et des maladies liées à l'environnement, CHR&U Morvan, 29609 Brest
Article reçu le 9 septembre 2017 et accepté le 16 octobre 2017

work, the latter condition commonly referred to as " work-exacerbated asthma ". Occupational asthma may result either from immunologically mediated sensitization to a specific substance at work (i.e. " immunologic ") or from exposure(s) to high concentrations of irritant compounds (i.e. " irritant-induced asthma "), best typified by the " reactive airways dysfunction syndrome ". It is important that occupational asthma be recognized clinically because it has serious medical and socioeconomic consequences. We study the diagnostic value of the available methods which include an appropriate clinical history, the use of specific immunology and measurement of inflammatory markers, and various methods of relating functional changes in airway caliber to periods at work.

INTRODUCTION

Lorsque l'on parle à un pneumologue des maladies respiratoires d'origine professionnelle, la première à laquelle il fera référence a de fortes chances d'être en rapport avec les poussières d'amiante du fait des actualités récentes. Pourtant, l'asthme professionnel (AP), ou plutôt les asthmes en relation avec le travail (ART), est une maladie bien plus fréquente mais sous-diagnostiquée et sous-déclarée et dont les conséquences socio-professionnelles sont souvent fortement péjoratives pour les victimes. Passer à côté d'un diagnostic d'asthme professionnel peut conduire à continuer à exposer le salarié à l'agent étiologique et à laisser sa maladie s'aggraver, mais à l'opposé poser un diagnostic par excès peut conduire à retirer le salarié de son poste de travail avec des conséquences financières et sociales inutiles (1). Du fait de la multiplicité des définitions utilisées et des approches méthodologiques des études réalisées, l'épidémiologie reste variable d'un pays à l'autre, mais prévalence et incidence démontrent l'importance de cette pathologie dont le diagnostic reste difficile et réservé à des équipes spécialisées car nécessitant des examens complémentaires nombreux et parfois complexes (2). Pourtant, la meilleure connaissance de la réalité du terrain a permis d'améliorer la prévention et de voir ainsi diminuer l'incidence de certaines étiologies et de détecter de nouvelles autres, grâce aux réseaux de vigilance ou la mise en place d'observatoires. Il n'en reste pas moins que les difficultés de la reconnaissance en maladies professionnelles et les conséquences financières masquent en France la réalité de la situation.

Définitions

L'asthme professionnel est caractérisé par une inflammation des voies aériennes, une obstruction bronchique variable et une hyperréactivité bronchique non spécifique, dues à des causes et à des situations attribuables à un environnement professionnel particulier [1]. On doit à ce stade distinguer les AP qui sont des asthmes survenant après une ou plusieurs expositions à des agents spécifiques du milieu de travail, des asthmes aggravés par le travail (AAT) défini comme des asthmes préexistants ou récemment apparus, dont les manifestations sont exacerbées mais non induites par l'exposition aux nuisances professionnelles [3].

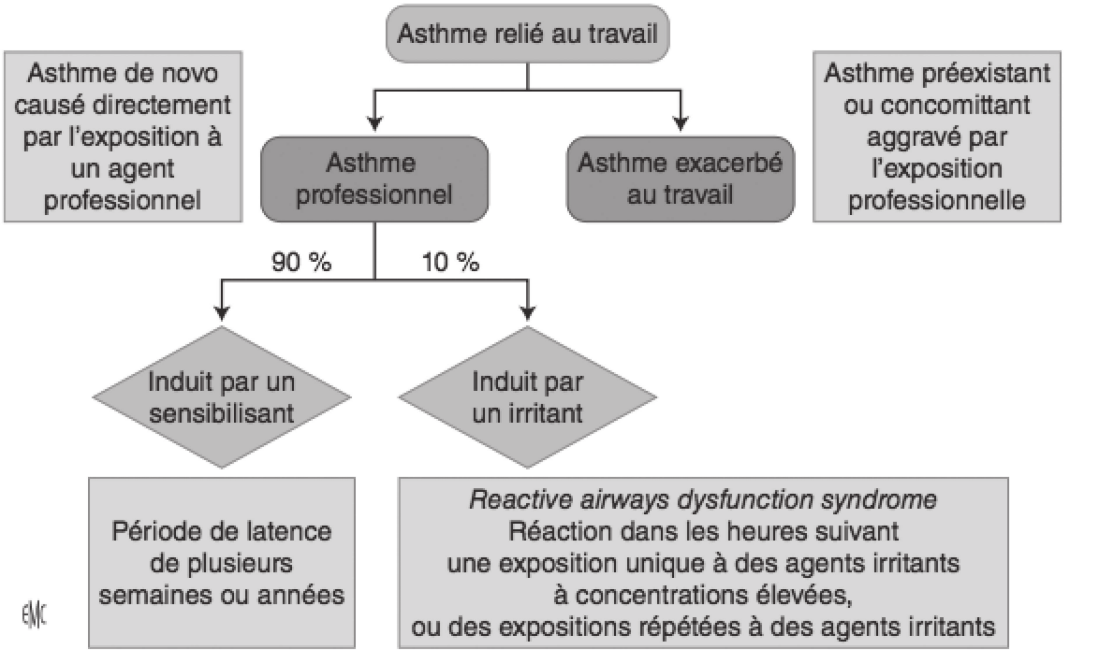


Fig. 1. — Différentes variétés des asthmes que l'on peut rencontrer en milieu professionnel (d'après (3) avec l'aimable autorisation de l'auteur)

La particularité de la physiopathologie des AP est que, si l'on décrit comme dans l'asthme classique, des étiologies allergiques, on a décrit des asthmes non allergiques, dits « induits par les irritants » ou encore appelés Syndrome d'Irritation Bronchique (SIB), pouvant survenir après une seule exposition à des irritants en concentration suffisantes (Syndrome de Brooks ou *Reactive Airways Dysfunction Syndrom ou RADS*) ou après plusieurs expositions à des concentrations moindres [3]. La figure 1 décrit ces différentes possibilités.

Les agents responsables des asthmes professionnels allergiques sont essentiellement des agents de haut poids moléculaire allant des poussières végétales aux protéines animales en suspension dans l'air telles que les poils de chevaux ou encore les protéines urinaires de rongeurs. Mais il a été décrit également des molécules chimiques de bas poids moléculaires mettant en jeu le système immunitaire telles que les sels de platine, les poussières de certains bois (le cèdre rouge, par exemple). Certaines autres molécules de bas poids moléculaires, comme c'est le cas de certains isocyanates, des persulfates ou encore d'autres poussières de bois exotiques, vont activer ce système immunitaire par des voies qui restent peu claires et font l'objet d'études [4, 5].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il est difficile de réellement évaluer le nombre de cas d'AP à travers le monde car de nombreuses méthodes ont été utilisées pour essayer d'approcher la réalité de l'épi-

démiologie des AP. En 2007, une publication française a présenté ces différentes approches méthodologiques utilisées depuis une vingtaine d'années [2] : études transversales de prévalence, études cas-témoin, études de cohorte, en population générale ou sélectionnée, programmes de surveillance, statistiques médicolégales, études de cas.

Si l'on regarde les données en population sélectionnée, la plupart des études concernent des populations à haut risque de sensibilisation, telles que les travailleurs exposés au latex dont la prévalence a été évaluée à 2,5 % chez les personnes exposées [6], mais jusqu'à 50 % chez des salariés exposés aux enzymes protéolytiques dans une ancienne étude ayant permis de mettre en place des mesures préventives efficaces [7].

D'autres études ont été réalisées en population générale, ce qui permet de s'affranchir des effets « travailleurs sains » bien connus en milieu professionnel. Beaucoup de ces études permettent de calculer la fraction attribuable au milieu professionnel parmi les asthmes en population générale en âge de travailler. Les études longitudinales en population sélectionnées sont rares. C'est ainsi qu'elles permettent de mesurer les taux de sensibilisation chez les plus jeunes, en particulier les apprentis des secteurs de la boulangerie, des milieux de santé ou des laboratoires d'élevage d'animaux.

On peut aussi en France, pour avoir une idée de la situation, étudier les données de reconnaissance par les régimes général et agricole des AP. Cependant, seuls un peu plus de 200 cas sont reconnus annuellement, comme le montrent les statistiques d'EUROGIP, groupement d'intérêt public créé en 1991 au sein de la Sécurité sociale française. On voit donc bien que ces chiffres ne reflètent que très partiellement les chiffres réels ! C'est pourquoi en 1996, à l'initiative des sociétés savantes de Pneumologie et de Médecine et santé au travail, a été créé un observatoire (Observatoire National des Asthmes Professionnels ou ONAP) basé sur les déclarations volontaires des médecins de ces deux spécialités, ainsi que des allergologues volontaires. D'abord national, cet observatoire s'est ensuite concentré sur 6 départements afin d'y estimer les incidences des AP de façon globale, mais aussi par secteur d'activité et par profession. Entre 2008 et 2014, 488 signalements ont été retenus. L'incidence annuelle moyenne de l'AP estimée dans les 6 départements était de 30,3 par million de travailleurs. Elle variait du simple au triple selon les départements avec le taux d'incidence le plus faible dans le Haut-Rhin et le plus élevé dans le Val-de-Marne. Une tendance à la diminution de l'incidence de l'AP a été observée, passant de de 49,0/million en 2008 à 16,9/million en 2014, soit une baisse annuelle de 15,8 % [8] : « Un gradient des taux d'incidence annuels moyens de l'AP selon la catégorie sociale a été observé avec le taux le plus élevé chez les agriculteurs et ouvriers agricoles (133,4/million) et le plus faible chez les cadres et professions intermédiaires (6,7/million). Le secteur primaire était le plus concerné par l'AP (100,4/million), suivi par le secteur secondaire (48,9/million) et le secteur tertiaire (22,7/million). Au sein de ces grands secteurs d'activité les taux d'incidence variaient fortement passant de 10,7/million pour divers services (hôtels, transports, communications, finance) à

254,6/million dans le secteur des industries agricoles et alimentaires. Les farines étaient l'étiologie la plus fréquente (19,4 %) suivies de près par les ammoniums quaternaires (18,5 %). Cependant, en regroupant les ammoniums quaternaires et les autres produits de nettoyage, ce groupe se place au premier rang avec 24,7 % des cas ».

Le tableau I permet la comparaison de la répartition des agents étiologiques suspectés dans différents pays (tableau I). Au total, c'est plus de 300 agents potentiellement allergisants en milieu professionnel qui ont été répertoriés [9]. Mais en France, cinq agents sont responsables de plus de 50 % des cas d'AP : farine, en particulier chez les boulangers [10], isocyanates, latex, aldéhydes et persulfates alcalins.

Tableau 1. — comparaison de la répartition des agents étiologiques suspectés dans différents pays (d'après (2))

Agent	France ONAP (48) 1996 – 1999 n = 2198	GB SWORD (51) 1992 – 2001 n = 6164	Finlande (28) 1989 – 1995 n = 2602	Canada Québec PROPULSE (41) 1991 – 1992 n = 453	USA (Michigan) SENSOR (40) 1988 – 1994 n = 725	Afrique du Sud SORDSA (46) 1997 – 1999 n = 307	Belgique (26) 2000 – 2002 n = 283
Farine, céréales	21,9	9	22,3	14,3	1,9	9,9	12,0
Isocyanates	14,1	14	4,8	17,1	19,9	16,7	15,9
Latex	7,2	2	0,3	–	–	16,0	9,5
Aldéhydes	5,9	4	1,8	–	4,1	1,2	1,1
Persulfates alcalins	5,8	–	1,4	–	–	–	3,9
Poussières de bois	3,7	6	2,7	0,8	0,8	–	2,8
Animaux	1,9	5	37,7	6,6	0,4	0,9	3,9

Investigations cliniques et paracliniques

Les moyens d'investigation sont les mêmes en général que ceux de l'asthme classique. L'interrogatoire est un élément important mais non suffisant comme l'ont montré plusieurs études canadiennes [11]. Il faut d'abord démontrer la réalité de l'asthme et pour cela, les explorations fonctionnelles respiratoires sont l'élément clé de cette étape diagnostique. Il faut démontrer une obstruction bronchique réversible après administration d'un bronchodilatateur à effet immédiat ou, en cas de normalité de la spirographie, une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) par un test adéquat. Une fois le diagnostic d'asthme authentifié, il faut montrer l'existence d'un lien avec l'activité professionnelle. Pour cela, on peut utiliser plusieurs techniques [1].

La méthode la plus simple et la moins couteuse est la mesure sériée des débits de pointe, réalisée en comparant les mesures effectuées au minimum 4 fois par jour par le salarié pendant qu'il est en période d'activité professionnelle, à une période équivalente, en général de deux semaines, lorsqu'il est en dehors de son poste de

travail (vacances, arrêt de travail). Cette technique est limitée par le risque de mauvaise observance, voire de falsification des résultats du fait des avantages qui peuvent en découler. Des appareils électroniques, plus chers mais plus fiables, peuvent pallier à ce défaut. Par contre, si cette technique confirme bien qu'il existe une dégradation des paramètres respiratoires lors des périodes d'activité professionnelle, elle ne permet pas d'authentifier l'agent étiologique en cause ni de différencier un asthme aggravé par un contact avec des irritants respiratoires. Il en est de même de la variation de l'HRBNS mesurée en période de travail et à la fin d'une période de non exposition professionnelle.

Plus récemment, il a été montré l'intérêt de la mesure de l'inflammation bronchique par des techniques non invasives comme les mesures de l'éosinophilie dans l'expectoration induite, réalisées là aussi en milieu de travail et en dehors d'une période d'activité [12]. On manque encore un peu de recul sur la mesure de l'oxyde nitrique (FeNO) expiré, sauf s'il est couplé avec un test de provocation bronchique spécifique [13].

Lorsque l'allergène est une molécule de haut poids moléculaire, l'allergologie apporte un éclairage souvent décisif. La précession par une rhinoconjonctivite est fréquente surtout lors d'une exposition à ce type d'agents. Et dans ce cas, les investigations allergologiques classiques sont de grande utilité, mais elles sont limitées par le faible nombre d'extraits disponibles avec des allergènes professionnels, obligeant parfois à utiliser les produits utilisés par le salarié, mais en tenant compte de la possibilité de dégranulation granulocytaire non spécifique, obligeant à comparer avec un témoin non exposé.

Reste le test « gold standard » du diagnostic étiologique des asthmes professionnelles allergiques : le test de provocation spécifique. Ce test consiste à exposer en milieu hospitalier le sujet à l'allergène suspecté et de mesurer de façon sériée ses paramètres respiratoires mais aussi l'inflammation bronchique par les tests présentés ci-dessus [14]. Ces tests doivent être réalisés en milieu spécialisé car le risque de crise d'asthme aigu n'est pas nul [15] Le risque de faux négatif est rare : choix du mauvais agent allergénique le plus souvent, mais aussi penser à éliminer une désensibilisation ou un traitement antiasthmatique. Une mise à jour récente de Tarlo et *Coll.* a fait le point du raisonnement permettant d'accéder au diagnostic d'un asthme d'origine professionnel [16].

Réparation médico-légale

L'asthme professionnel fait l'objet de plusieurs tableaux de maladies professionnelles dans le régime général (tableau II) mais d'un seul dans le régime agricole (tableau 45 A, réparant tous les asthmes et dyspnées asthmatiformes survenant lors de la manipulation ou l'emploi habituels, dans la profession, de tous produits). Pour bénéficier de la présomption d'imputabilité, la victime doit présenter un asthme objectivé par des explorations fonctionnelles respiratoires, récidivant en cas de nouvelles exposition au risque ou confirmés par des tests, qu'ils soient allergologiques ou

Tableau 2. — Tableau des asthmes professionnels en France (Régime général).

10 bis	Chromates et bichromates
15 bis	Amines aromatiques
37 bis	Nickelage des métaux
41	Bétalactamines ou céphalosporines
43	Aldéhydes formiques et solutions
47	Bois et poussières de bois
49 bis	Amines aliphatiques, éthanolamines
50	Phénylhydrazines
62	Isocyanates organiques
63	Enzymes
66	Rhinites et asthmes professionnels
74	Furfural et alcool furfurylique
82	Méthacrylate de méthyle (résines et matériaux acryliques, Colles, encres, peintures, prothèses orthopédiques, dentaires ou oculaires...)

fonctionnelles respiratoires. Le délai maximum entre la dernière exposition et l'apparition des symptômes ne peut dépasser 7 jours. Dans le régime général, la liste des travaux susceptibles de provoquer l'asthme est limitative, mais l'adjonction de l'adverbe « notamment » permet d'augmenter les possibilités d'identification d'un allergène nouveau, pour peu que l'exposition habituelle puisse être démontrée. D'où l'intérêt de l'ONAP ou encore du groupe Émergence au sein du Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P), réseau qui regroupe les 30 centres de consultations de Pathologies Professionnelles du territoire national et assure le suivi des évènements de santé liés au travail [17]. Depuis sa dernière révision datant du 11 février 2003, le tableau 66 répare des asthmes professionnels non allergiques, dus à des irritants, en prenant en charge les asthmes dus aux dérivés aminés des produits chlorés tels que la chloramine dans les piscines.

Plusieurs études ont montré que l'impact socio-professionnel de la découverte d'un asthme professionnel qui affecte des actifs jeunes, peut être très défavorable. Que ce soit au niveau international [18] ou français, l'AP reste la source de pertes financières et de périodes de chômage plus importante qu'avant l'apparition de la maladie [19]. La perte de revenus est moins fréquente et moins importante chez les travailleurs qui gardent un emploi au sein de la même entreprise que chez ceux qui perdent leur emploi ou doivent changer d'employeur [20]. Environs un tiers des travailleurs ayant développé un AP restent exposés à la substance responsable de leur maladie afin d'en minimiser les conséquences économiques [21].

Asthmes induits par des agents irritants

Le syndrome de Brooks ou RADS

L'inhalation de substances irritantes pour les voies respiratoires va entraîner une atteinte de la muqueuse dont l'intensité va dépendre d'une part des propriétés physiques, chimiques ou biologiques de cette substance mais aussi, d'autre part, de la taille des particules inhalées, de leur concentration, sans oublier bien sûr les expositions concomitantes et le terrain individuel (atopie, asthme ou anomalies préexistantes). Mais l'inhalation de particules fines en concentration suffisante, peut entraîner l'apparition d'une hyperréactivité de la muqueuse bronchique capable de déclencher un syndrome asthmatiforme appelé « syndrome d'irritation bronchique » ou plus communément par sa terminologie anglo-saxonne de *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* ou RADS. Décrit initialement en 1985 par le Dr Stuart M. Brooks à partir de ses constatations aux urgences de l'hôpital où il exerçait [22], il comprend 7 critères :

- Absence d'antécédents pulmonaires.
- Le début des symptômes survient après une exposition unique ou après un accident.
- Il s'agit d'une exposition à un gaz, des fumées ou des vapeurs de nature irritante à haute concentration.
- Le début de la symptomatologie survient dans les 24 heures après l'exposition et dure au moins 3 mois.
- Les symptômes évoquent de l'asthme avec de la toux et une dyspnée sibilante.
- Les épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent montrer un syndrome obstructif et/ou test à la métacholine positif.
- Les autres maladies pulmonaires ont été éliminées.

Le diagnostic en est donc en général rétrospectif, survenant à la suite d'un accident d'exposition survenu inopinément, sans que la victime présentât auparavant de manifestations d'une quelconque hyperréactivité bronchique non spécifique. Il s'en suit dans les 24 heures, des manifestations à type de brûlures de la gorge ou du nez, et fréquemment de douleurs rétrosternales. Les manifestations asthmatiformes vont d'ailleurs parfois s'accompagner de troubles des voies aériennes supérieures tels que de l'obstruction nasale, des larmoiements ou des écoulements postérieurs.

Ces critères ont été ensuite modifiés, en particulier par Bardana et Coll. pour en limiter le caractère trop rigide [23] :

- Absence d'atopie antérieure non obligatoire : même un allergique bien équilibré peut décompenser après une exposition de ce type.
- Absence d'éosinophilie périphérique ou pulmonaire
- Absence d'intoxication tabagique supérieure à 10 ans
- HRBNS de degré modéré à sévère
- Inflammation lymphocytaire (anatomopathologique ou au lavage bronchiolo-alvéolaire) minime.

Asthmes Induits par des Agents Irritants (AII)

Contrairement au RADS qui survient après une exposition unique et massive à des agents irritants, l'asthme peut survenir après des expositions répétées à des faibles doses et à des agents du même type. On parle alors de syndrome d'irritation des bronches (SIB) ou d'AII. Récemment, l'Eu*ropean Academy of Allergy and Clinical Immunology* a proposé de classifier ces entités en regroupant les SIB et les AII d'apparition aiguë en « AII certains », de considérer comme « AII probables » les AII subaigus et comme « AII possibles » des AII dits « pas si soudains », des AII à faible dose (ou « *low-dose RADS* »), des AII avec période de latence [24] (Figure 2). Comme l'indique SM Brooks dans un article récent, il semble que certains de ces AII subaigus puissent survenir chez des personnes ayant une susceptibilité datant de l'enfance, mais dont l'asthme était jusqu'à présent asymptomatique [25].

Quels agents étiologiques peuvent être en cause ?

Gaz

Le plus connu et classique reste le chlore en particulier lors du mélange d'hypochlorite de sodium avec des acides contenus, par exemple, dans des détartrants, mais aussi le dioxyde de souffre, le diméthylsulfate, etc.

Vapeurs

Vapeurs acides telles que les acides acétiques, chlorhydrique ou fluorhydrique ; vapeurs alcalines d'ammoniac ou d'hydrazine ; de biocides tels que les agents de fumigation, l'oxyde d'éthylène ou certains insecticides. On peut en rapprocher les émanations de dérivés halogénés ou de solvants (Per-chloro-éthylène).

Fumées

Il a été décrit des AII après exposition aux fumées de diesel, aux fumées provenant d'incendies, ou encore de composés iodés ou de diéthyl-amino-éthanol utilisé comme produit anticorrosion.

Autres

Il a été décrit des AII survenus après utilisation de peintures en sprays ou d'hydrocarbures aromatiques en spray également.

Quelle évolution clinique ?

Peu d'études de suivi ont été réalisées sur ces AII et les SIB. Une des plus connue est celle réalisée après les attentats du 11 septembre 2001 chez les travailleurs ayant participé aux activités de secours : cinq à six ans après l'exposition, ils présentaient

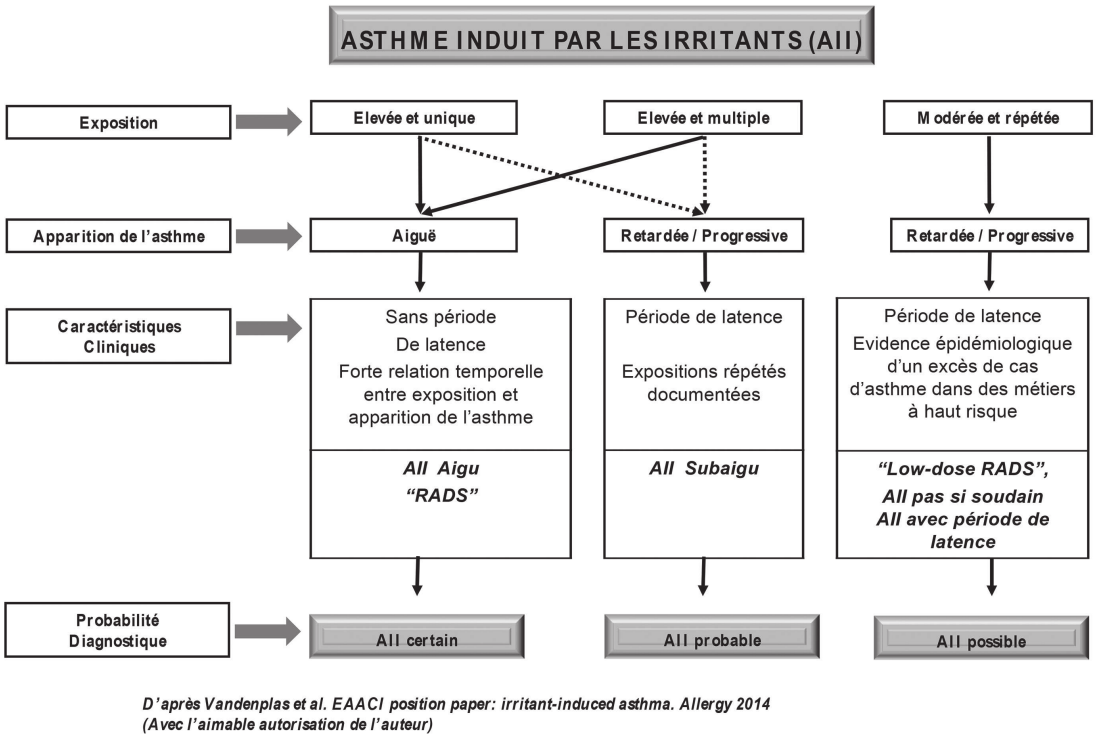


FIG. 2. — Différents phénotypes d'asthmes induits par les irritants (AII) (24).

un risque accru d'asthme, en particulier dans les premiers mois qui ont suivi l'attaque [26]. Si plusieurs études épidémiologiques indiquent une augmentation des cas d'asthmes chez les salariés qui sont exposés de façon répétée à des agents tels que le chlore, l'ozone ou des vapeurs acides, la grande difficulté de poser un diagnostic de certitude des AII à de faibles concentrations à l'échelon individuel rend difficile l'estimation de leur incidence et de leur prévalence [3].

CONCLUSION

Les asthmes en relation avec l'activité professionnelle sont bien plus complexes que les seuls asthmes atopiques survenant par exemple chez les boulangers, même si cette étiologie reste en France la plus fréquente comme le montrent les données des reconnaissances des maladies professionnelles. En effet, jusqu'en 1985, les asthmes induits par les irritants étaient méconnus, mais d'abord mis en évidence lors des expositions accidentelles à de fortes concentrations de fumées, de gaz ou d'aérosols sous forme de ce qui a été alors appelé « reactive airways dysfunction syndrome », rapidement il s'est avéré qu'un ensemble de maladies appelées asthmes induits par les irritants pouvaient aussi survenir après des expositions répétées à des agents irritants de l'environnement professionnel ou non. Leur physiopathologie fait encore l'objet de nombreuses recherches et publications qui permettront également

probablement de mieux connaître une autre maladie des bronches qui dans 15 % des cas est liée à l'environnement professionnel : la BPCO ou BronchoPneumopathie Chronique Obstructive.

RÉFÉRENCES

[1] Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. Clin Exp Allergy. 2017;47(1):6-18.

[2] Ameille J, Larbanois A, Descatha A, Vandenplas O. Epidemiology and aetiological agents of occupational asthma. Arch Mal Prof Env. 2007;68:333-48.

[3] Lemiere C, Cartier A. Asthme professionnel avec ou sans période de latence. In: SAS EM, editor. EMC Pneumologie. Paris2016. p. 1-11.

[4] Baur X, Bakehe P. Allergens causing occupational asthma: an evidence-based evaluation of the literature. International archives of occupational and environmental health. 2014 ; 87(4):339-63.

[5] Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri LM, Mapp CE. Mechanisms of occupational asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2009;123(3):531-42;quiz 43-4.

[6] Bousquet J, Flahault A, Vandenplas O, Ameille J, Duron JJ, Pecquet C, et *al.* Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence. The Journal of allergy and clinical immunology. 2006;118(2):447-54.

[7] Mitchell C, Gandevia B. Respiratory symptoms and skin reactivity in workers exposed to proteolytic enzymes in the detergent industry. Am Rev Respir Dis. 1971;104:1-12.

[8] Iwatsubo Y, Bénézet L, Bonnet N, Ameille J, Dalphin JC, de Blay F, et *al.* Observatoire national des asthmes professionnels II : bilan de la phase pilote et perspectives pour la surveillance des asthmes en lien avec le travail. Arch Mal Prof Env. 2016;77(3):449-50.

[9] Bessot JC, Pauli G, Vandenplas O. L'asthme professionnel (2e édition). Orange M, editor. Paris: Lavoisier;2012 09-2012. 631 p.

[10] Thaon I, Penven E. Asthme du boulanger. Revue française d'allergologie. 2016;56:267-8.

[11] Malo JL, Ghezzo H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? Am Rev Respir Dis. 1991;143(3):528-32.

[12] Girard F, Chaboillez S, Cartier A, Cote J, Hargreave FE, Labrecque M, et *al.* An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;170(8):845-50.

[13] Tossa P, Bohadana A, Demange V, Wild P, Michaely JP, Hannhart B, et *al.* Early markers of airways inflammation and occupational asthma: rationale, study design and follow-up rates among bakery, pastry and hairdressing apprentices. BMC Public Health. 2009;9:113.

[14] Hu C, Cruz MJ, Ojanguren I, de Homdedeu M, Gonzalez-Barcala FJ, Munoz X. Specific inhalation challenge: the relationship between response, clinical variables and lung function. Occupational and environmental medicine. 2017;74(8):586-91.

[15] Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, de Blay F, et *al.* Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. Eur Respir J. 2014 ; 43(6):1573-87.

[16] Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. N Engl J Med. 2014;370(7):640-9.

[17] Bensefa-Colas L, Paris C. France : principales tendances évolutives des maladies respiratoires et cutanées allergiques investiguées au sein du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P). Arch Mal Prof Env. 2016;77:438-39.

[18] Dewitte JD, Chan-Yeung M, Malo JL. Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. Eur Respir J. 1994;7(5):969-80.

[19] Provost D, Chastang J, Delmas M, Raherison C, Iwatsubo Y. Devenir socio-professionnel des travailleurs asthmatiques à partir de l'enquête SIP. Arch Mal Prof Env. 2016;77:366.

[20] Ameille J, Choudat D, Dewitte JD, Faucon D, Letourneux M, Pairon JC, et *al.* Reconnaissance et réparation des asthmes professionnels. Arch mal prof. 2000;61(8):568-73.

[21] Ameille J, Larbanois A, Descatha A, Vandenplas O. Epidémiologie et étiologies des asthmes professionnels. Arch Mal Prof Env. 2007(68):333-48.

[22] Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. Chest. 1985;88(3):376-84.

[23] Bardana EJ, Jr. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): guidelines for diagnosis and treatment and insight into likely prognosis. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999;83(6 Pt 2):583-6.

[24] Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, de Blay F, Gerth Van Wijk R, Moscato G. EAACI position paper: irritant-induced asthma.. Allergy. 2014;69:1141-53.

[25] Brooks SM. Then and Now Reactive Airways Dysfunction Syndrome. J Occup Environ Med. 2016;58(6):636-7.

[26] Brackbill RM, Hadler JL, DiGrande L, Ekenga CC, Farfel MR, Friedman S, et *al.* Asthma and posttraumatic stress symptoms 5 to 6 years following exposure to the World Trade Center terrorist attack. JAMA. 2009;302(5):502-16.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1149-1160, séance du 24 octobre 2017

COMMUNICATION

Actualités concernant les troubles musculo-squelettiques du membre supérieur en relation avec le travail répétitif

Mots-clés : Troubles musculo-squelettiques. Médecine du travail. Ergonomie. Retour au travail. Prévention

Key-words: Musculoskeletal disorders. Occupational medicine. Ergonomics. Return to work. Prevention

Yves ROQUELAURE *, **

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

RÉSUMÉ

Les troubles musculo-squelettiques du membre supérieur (TMS) regroupent des affections douloureuses en lien avec l'hypersollicitation des tissus mous périarticulaires. Les principaux sont les tendinopathies de la coiffe des rotateurs de l'épaule, les épicondylalgies, le syndrome du canal carpien et les syndromes douloureux non spécifiques.

Les TMS affectent des millions de travailleurs européens et représentent le premier problème de santé au travail dans l'Union Européenne. Ils témoignent de l'intensification des conditions de travail qui affecte un nombre croissant de travailleurs de l'industrie et des services. Leur répercussion en termes de souffrance et d'interruption des parcours professionnels, mais aussi de coûts économiques, en font une priorité de santé au travail.

Il s'agit de maladies multifactorielles faisant intervenir des facteurs de susceptibilité individuelle et des facteurs professionnels non seulement biomécaniques, mais aussi psychosociaux et liés à l'organisation du travail.

La prévention des TMS nécessite une approche globale et intégrée, privilégiant la réduction des risques à la source par une action en milieu de travail, le dépistage et la prise en charge précoce des travailleurs et, si nécessaire, une intervention de maintien en emploi.

* Centre de consultation de pathologie professionnelle, CHU, 49933, Angers ;

** INSERM, U1085, IRSET, Equipe ESTER, Université d'Angers, UFR Santé, Angers, France, 49045 Angers, France. Courriel : yvroquelaure@chu-angers.fr

Tirés à part : Professeur Yves Roquelaure, même adresse

Article reçu le 31 août 2017, accepté le 16 octobre 2017

SUMMARY

Upper-limb musculoskeletal disorders (MSDs) are painful conditions related to the overuse of periarticular soft tissues. The main MSDs are rotator cuff tendinopathy, epicondylalgia, carpal tunnel syndrome and non-specific pain.

MSDs affect millions of European workers and represent the first problem of health at work in the European Union. They testify to the intensification of working conditions affecting a growing number of workers in the industry and services sectors. Their impact in terms of pain and disruption of career, but also economic costs, make it a priority of health at work.

MSDs are multifactorial disorders associated with individual and occupational (biomechanical, psychosocial and factors related to work organization) risk factors.

The prevention of MSDs requires a global and integrated approach focusing on the reduction of the exposure to working constraints, early diagnosis and management and, if necessary, an intervention of stay at work.

I. Introduction

La dénomination « troubles musculo-squelettiques » (TMS) liés au travail (*work-related musculoskeletal* disorders) regroupe des affections douloureuses des tissus mous péri-articulaires et des nerfs périphériques secondaires à une hypersollicitation d'origine professionnelle du membre supérieur. Cela concerne des affections codifiées médicalement (syndromes canalaires et tendinopathies à l'exclusion des étiologies inflammatoire générale, tumorale ou infectieuse) et des syndromes douloureux non spécifiques localisés (cervicalgies, scapulalgies, épicondylalgies) ou multiples. Les principales affections cliniquement caractérisées sont le syndrome du canal carpien, les tendinopathies des muscles épicondyliens latéraux et les tendinopathies de la coiffe des rotateurs de l'épaule [1, 2].

Les TMS *aigus* (douleur d'évolution inférieure à 4 semaines) et s*ubaigus* (évolution entre 4 et 12 semaines) sont de pronostic généralement favorable contrairement aux *TMS chroniques* (évolution supérieure à 3 mois) à risque élevé d'incapacité au travail. Les formes sévères, notamment les syndromes multiples entraînent une réduction importante des capacités fonctionnelles, voire dans les formes chroniques majeures une incapacité à réaliser des activités gestuelles professionnelles [1, 2].

Les recherches récentes montrent l'influence des facteurs psychosociaux et organisationnels au travail sur l'hypersollicitation biomécanique des tissus périarticulaires. Ainsi, comprendre et prévenir les TMS nécessite de s'interroger sur les modes d'organisation de la production et du travail ainsi que les pratiques managériales.

II. Données de cadrage épidémiologique

Les TMS affectent les travailleurs des pays industrialisés depuis les années 1980-1990 et leur évolution épidémiologique se superpose à l'instauration de nouvelles

méthodes d'organisation du travail et de pratiques managériales. Celles-ci en visant à rationaliser les processus de production de biens et de services entraînent une intensification du travail caractérisée par l'accumulation de contraintes physiques, psychosociales et organisationnelles sur un nombre croissant d'ouvriers et d'employés peu qualifiés de l'industrie et des services [3]. Selon les enquêtes européennes sur les conditions de travail, les TMS sont le premier problème de santé au travail chez les travailleurs européens. Environ un salarié sur deux se plaint de douleur du cou, des épaules ou de lombalgies et près d'un sur quatre déclare ressentir un stress lié au travail pendant la plus grande partie ou la totalité de leur temps de travail (source Eurofound).

Les TMS des membres sont la première cause de maladies professionnelles en France (40 220 cas indemnisés en 2015 pour les salariés du régime général de la Sécurité sociale représentant près de 80 % des maladies professionnelles ; Source Cnam-TS). Ils sont source d'un important absentéisme au travail et de coûts d'indemnisation élevés. Les coûts indirects pour les entreprises (baisse de la productivité et de la qualité, absentéisme, difficultés de recrutement, de reclassement des victimes, dégradation de l'image de l'entreprise...) et les États sont considérables si bien que le coût global des TMS avoisinerait 1,5 % du P.I.B. européen. Les données de surveillance épidémiologique montrent que les maladies professionnelles indemnisées représentent le sommet émergé de l'iceberg. Ainsi, 13 % des travailleurs de la région Pays de la Loire souffrent d'un TMS diagnostiqué par son médecin du travail [4], soit environ 120 000 travailleurs touchés alors que 4 500 maladies professionnelles sont indemnisées annuellement dans cette région (Source Cnam-TS).

Les travailleurs les plus à risque de TMS sont ceux exposés à des tâches répétitives réalisées sous contraintes de temps avec peu de marges de manœuvre : d'une part les ouvriers de l'industrie manufacturière ou agro-alimentaire, de la construction et de l'agriculture, et d'autre part, les employées peu qualifiées des services (agents de service, aides-soignantes, aides à domicile, caissières, etc.) [4].

Les travailleurs vieillissants sont particulièrement touchés en raison d'un vieillissement prématuré des tissus et des « traces de la vie professionnelle » liées à la rémanence des contraintes biomécaniques accumulées au fil de carrières allongées. Les contraintes professionnelles qui restent généralement fortes en fin de carrière chez les travailleurs manuels entraînent des handicaps de situation difficilement surmontables malgré la construction de savoir-faire et de stratégies d'allègement des contraintes avec l'expérience [4, 5]. Le maintien en emploi se fait au prix de douleurs quotidiennes sévères, notamment lorsqu'il faut travailler à un âge avancé en raison de droits à la retraite incomplets. Ici les inégalités liées à l'âge se conjuguent à des inégalités de genre, car les femmes sont plus souvent confrontées à ces contraintes financières. Il est à craindre que le vieillissement de la population de travailleurs dans certains secteurs économiques conjugue ses effets pour augmenter les risques de TMS en l'absence d'efforts de prévention. Fait nouveau, des TMS sont diagnostiqués par les médecins du travail chez des travailleurs jeunes cumulant emploi précaire et conditions de travail pénibles [4, 6].

III. Des phénomènes complexes en lien avec l'organisation du travail

Les TMS sont des affections multifactorielles répondant au modèle des maladies liées au travail définies par l'OMS comme des « maladies pour lesquelles l'environnement de travail et la réalisation du travail contribuent de manière significative, mais non exhaustive, à leur étiologie multifactorielle » (tableau 1). Ainsi, certaines caractéristiques personnelles (âge, genre féminin, patrimoine génétique, phénotypes de collagène, variations anatomiques des muscles de la main, etc.) et médicales (obésité, diabète, rhumatisme inflammatoire, etc.) favorisent la survenue de TMS [7]. Cependant, si les femmes sont plus à risque de survenue de syndrome du canal carpien, il n'est pas toujours possible de faire la part de ce qui relève de possibles prédispositions physiologiques (anthropométrie, statut hormonal, etc.) ou d'une plus forte exposition aux facteurs de risque professionnels tels que la répétitivité des gestes [8]. Enfin, les caractéristiques individuelles ne sont pas ou peu modifiables par des actions de prévention en milieu de travail. Les activités physiques extra-professionnelles (loisirs, tâches domestiques) peuvent être génératrices d'hypersollicitation biomécanique des tissus périarticulaires et de TMS lorsqu'elles sont très intenses, comme chez le sportif. À contrario, elles sont source d'activation et d'entretien des tissus musculo-squelettiques aux effets préventifs des TMS chez les travailleurs sédentaires lorsqu'elles sont d'intensité modérée.

Les études cliniques, biomécaniques et épidémiologiques montrent que les contraintes biomécaniques des situations de travail sont en cas d'exposition intense et/ou prolongée des déterminants majeurs de survenue de TMS. Les modèles de risque sont diffèrent selon les localisations par le poids relatif des facteurs biomécaniques et le type de posture de travail à risque. Les principaux facteurs de risque biomécaniques sont la répétitivité des gestes, l'intensité des efforts de préhension et de manipulation d'objets/dispositifs ou de manutention de charges, l'adoption répétitive ou soutenue de postures inconfortables des membres et du tronc et l'exposition aux vibrations transmises à la main ou au rachis [1,2,9-13]. Le travail sur clavier d'ordinateur ou tablette informatique entraîne principalement une immobilité posturale responsable de myalgies cervicales ou scapulaires mais est sans excès de risque de syndrome du canal carpien [14].

L'influence des facteurs psychosociaux au travail dans la survenue ou la persistance des TMS non spécifiques a été plus récemment montrée [2,9-13,15,16]. Le stress peut augmenter le risque de TMS par plusieurs mécanismes. Les mécanismes extrinsèques du stress associent une perturbation du geste professionnel (gestes saccadés par exemple) et une augmentation de la charge musculo-squelettique induite par la pression temporelle, l'intensification du travail, la diminution des temps de récupération et la diminution des coopérations dans le travail. Les réponses intrinsèques mettent en jeu quatre systèmes pouvant interagir avec le système musculo-squelettique: le système nerveux central (SNC), le système nerveux végétatif, le « système endocrine » et le système immunitaire [17-19]:

Tableau 1. — Principaux facteurs de risque de TMS identifiés par les études cliniques, épidémiologiques et ergonomiques conduites en milieu de travail [2].

FACTEURS EXTRA-PROFESSIONNELS	FACTEURS PROFESSIONNELS
• **Facteurs de susceptibilité individuelle** Âge Genre féminin (syndrome du canal carpien) Patrimoine génétique Obésité Grossesse (syndrome du canal carpien) • **Antécédent médico-chirurgicaux** Antécédents de tendinopathies/syndromes canalaires Diabète Rhumatisme inflammatoire Hypothyroïdie sévère (syndrome du canal carpien) • **Hypersollicitation extra-professionnelle** Pratique intensive d'un sport sollicitant les membres Pratique intensive du bricolage Pratique intensive du jardinage	• **Biomécaniques** Répétition élevée des gestes (fréquence, vitesse) Intensité élevée des efforts (forces exercées, masses transportées ou déplacées, pénibilité physique globale du poste de travail) Maintien prolongé d'une posture défavorable (abduction de l'épaule, flexion/extension du coude ou du poignet, flexion/torsion du tronc) Amplitude importante des mouvements Appui ou pression localisée sur le talon de la main ou le coude Exposition aux vibrations transmises à la main Exposition aux vibrations transmises au corps entier Travail au froid Durée d'exposition prolongée aux contraintes physiques Combinaison de facteurs biomécaniques (+++) • **Organisationnels** Travail sous contrainte de temps Temps de cycle très court Absence de temps de récupération Rigidité des procédures et contrôles Absence de marges de manœuvre individuelles/collectives Absence des moyens de faire un travail de qualité Monotonie de la tâche • **Psychosociaux** Stress professionnel Forte demande psychologique Faible latitude décisionnelle Manque de soutien de la hiérarchie Manque de soutien des collègues Faible reconnaissance dans le travail

— *Activation du système nerveux central* : le stress en activant le système nerveux central accroît le niveau d'activité de la formation réticulée, laquelle à son tour augmente le tonus musculaire. L'élévation du tonus musculaire augmente la raideur musculaire et la charge musculo-squelettique des muscles et des tendons et contribue ainsi à augmenter le risque de TMS. Il a été montré expérimentalement que l'activité de la musculature de l'épaule augmente en cas d'exposition

au stress psychosocial avec élévation de la charge statique scapulaire [1,20]. Une particularité de l'activation musculaire liée au stress psychosocial est sa longue durée comparativement à celle induite par l'activité physique. Ceci explique qu'en ne permettant pas toujours aux sujets de se détendre afin de relâcher leurs muscles, le stress conduit à des activations musculaires très prolongées de faible intensité responsables de myalgies (trapèzalgies, cervicalgies, lombalgies) chez les travailleurs sédentaires.

— *Activation de la voie catécholaminergique* : le stress active le système nerveux végétatif qui déclenche la sécrétion des catécholamines qui, par des mécanismes variés, réduisent la microcirculation musculaire et celle de leurs tendons naturellement faiblement vascularisés. Ceci entraîne (i) une réduction d'apport de nutriments aux tendons entravant les processus d'autoréparation des microlésions des fibres tendineuses consécutives aux contraintes biomécaniques excessives et (ii) une apparition plus précoce de la fatigue musculaire et de myalgies chroniques [18].

— *Activation du cortex surrénalien* : le stress aigu active le SNC qui, par l'intermédiaire de l'hypothalamus, active à son tour l'hypophyse, laquelle déclenche entre autres la libération de corticoïdes par la glande corticosurrénale pouvant perturber l'équilibre hydrominéral de l'organisme et conduire à une rétention hydrosodée accrue favorisant la survenue des « syndromes canalaires » par compression locale des nerfs par les tissus adjacents (tendons....) œdématiés. En cas de stress professionnel chronique, au contraire une baisse de la production du cortisol ou une moindre sensibilité des récepteurs cellulaire au cortisol peuvent survenir. Ceci abaisserait le seuil douloureux et favoriserait l'expression de plaintes musculo-squelettiques.

— *Activation de la sécrétion des cytokines* : le stress active le SNC qui active à son tour la production/libération de cytokines pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α), interleukines 1(IL-1) et 6 (IL-6), ...) qui par des réactions en chaîne favoriseraient la survenue ou majoreraient les douleurs neuropathiques canalaires et les lésions inflammatoires tendineuses. Ces cytokines perturberaient également les mécanismes de réparation tissulaire des tendons [18,21,22]. Les mécanismes physiopathologiques en réponse au stress chronique (modification de réponse au cortisol, sécrétion de cytokines pro-inflammatoire) agissent également sur l'hippocampe et les centres de sécrétion de la sérotonine.

Les relations entre stress et TMS soulignent l'importance de la dimension psychologique et symbolique des TMS, comme pour tous les phénomènes douloureux chroniques, et du sens donné par les travailleurs à leur travail et à la qualité de leur travail.

Les études ergonomiques et épidémiologiques montrent que l'organisation du travail et les pratiques managériales sont des éléments clés pour la compréhension et

la prévention des TMS [23]. En effet, l'organisation du travail (par exemple le travail à la chaîne) influence en cascade les conditions de réalisation du travail et les caractéristiques biomécaniques, psychosociales, environnementales des situations de travail auxquelles doivent faire face les travailleurs. Les pratiques managériales et la gestion des ressources humaines déterminent la qualité des relations de travail et les modalités d'évaluation du travail effectué. Comme l'organisation du travail, elles influencent non seulement les contraintes des situations de travail, mais également les ressources individuelles et/ou collectives pour y faire face.

Les facteurs psychosociaux et organisationnels liés au travail jouent, conjointement avec les facteurs de susceptibilité individuelle et biomécaniques un rôle pronostique des TMS (tableau 2). Ainsi le profil évolutif des TMS permet de distinguer deux catégories de travailleurs souffrant de TMS : ceux dont l'évolution sera rapidement favorable, et ceux, peu nombreux (5-10 %) qui risquent d'évoluer vers la chronicité des symptômes et l'incapacité prolongée au travail (arrêt de travail se prolongeant au-delà de 3 mois) pouvant conduire dans les formes les plus sévères à la désinsertion professionnelle [18, 24].

IV. Prévention intégrée des TMS : une nécessaire coordination des prises en charge

La prévention des TMS s'inscrit réglementairement dans les obligations de l'employeur en matière de sécurité et de santé au travail en respectant les principes généraux de la prévention des risques professionnels. L'existence d'un faisceau de causes plutôt que d'une cause unique des TMS impose d'adopter une démarche globale d'évaluation des risques et de prévention de la santé au travail intégrant les trois niveaux de prévention :

— prévention primaire visant, par l'évaluation, la limitation et la substitution des situations à risque, à diminuer l'incidence des TMS d'origine professionnelle ;

— prévention secondaire visant, par le repérage précoce et une surveillance adaptée des travailleurs souffrant de TMS incluant les facteurs pronostiques de TMS, à limiter l'incapacité et le passage vers la chronicité ;

— prévention tertiaire visant, par des stratégies de prises en charge médico-socio-professionnelles coordonnées, à favoriser le retour et le maintien en emploi des travailleurs souffrant de TMS chroniques en situation d'incapacité prolongée.

La prévention primaire des TMS doit rester la priorité afin de limiter l'apparition de TMS chez les travailleurs. Conformément aux principes généraux de la prévention et à la réglementation, elle repose sur des approches complémentaires visant en premier à réduire l'exposition aux facteurs de risques à la source dès la conception des situations de travail ou, à défaut, par des actions correctrices en fonction des données de l'évaluation des risques [25-27]. Elle doit mobiliser l'ensemble des acteurs de l'entreprise selon une démarche globale, participative et inscrite dans la durée et la vie de l'entreprise.

Tableau 2. — Facteurs pronostiques de risque de passage à la chronicité des TMS [24, 34]

PSYCHOSOCIAUX INDIVIDUELS	• Problèmes émotionnels tels que la dépression, l'anxiété, le stress, une tendance à une humeur dépressive et le retrait des activités sociales. • Attitudes et représentations inappropriées par rapport à la douleur, comme l'idée que la douleur représenterait un danger ou qu'elle pourrait entraîner un handicap grave, un comportement passif avec attentes de solutions placées dans des traitements plutôt que dans une implication personnelle active. • Comportements douloureux inappropriés, en particulier d'évitement ou de réduction de l'activité, liés à la peur. • Problèmes liés au travail (insatisfaction professionnelle ou environnement de travail jugé hostile) ou problèmes liés à l'indemnisation (rente d'invalidité).
REPRÉSENTATIONS DU TRAVAIL ET DE L'ENVIRONNEMENT	• Charge physique élevée de travail • Forte demande au travail et faible contrôle sur le travail • Manque de capacité à modifier son travail • Manque de soutien social • Pression temporelle ressentie • Absence de satisfaction au travail • Stress lié au travail • Espoir de reprise du travail • Peur de la rechute
POLITIQUE DE L'ENTREPRISE, DU SYSTÈME DE SOINS ET D'ASSURANCE	• Politique de l'employeur empêchant la réintégration progressive ou le changement de poste. • Insécurité financière • Critères du système de compensation • Incitatifs financiers • Manque de contact avec le milieu de travail • Durée de l'arrêt maladie

Les leviers d'action les plus classiques sont des *mesures technico-organisationnelles* (mécanisation, aides à la manutention, aménagement et adaptation des postes, adaptation des rythmes de travail...), si possible lors de l'achat ou la conception des situations de travail, des équipements, machines et outils, etc. afin de limiter les expositions aux facteurs biomécaniques, tels que les gestes répétitifs et/ou en force, la manutention manuelle de charge ou les postures inconfortables des membres et du tronc. Néanmoins, si les interventions visant à « alléger la charge biomécanique » en milieu de travail par des mesures techniques ont montré leur intérêt pour réduire l'exposition des travailleurs aux sollicitations physiques intenses et/ou répétitives [26, 27], les preuves scientifiques de leur efficacité pour réduire l'apparition de TMS restent encore limitées.

En complément de la réduction des contraintes des situations de travail, certaines actions collectives de promotion de la santé trouvent leur place dans une politique de prévention primaire des TMS. Il s'agit tout d'abord d'apporter des connaissances minimales sur la physiologie de l'exercice, l'apprentissage des gestes et des techni-

ques d'échauffement et d'assouplissement ainsi que la pratique d'exercices physiques lors de la formation professionnelle. Cependant, leur efficacité est probablement limitée et elles ne dispensent pas d'une action sur les conditions de travail [28-31]. La formation professionnelle des travailleurs est ici un levier négligé : les travailleurs les plus à risque de TMS dans l'industrie en sont trop souvent exclus.

Compte tenu de la forte prévalence des TMS chez les travailleurs de l'industrie, la prévention doit intégrer la prise en charge précoce des travailleurs souffrant de TMS et mettre en œuvre des actions permettant leur maintien en emploi ou leur retour au travail en cas d'incapacité temporaire de travail. La prévention tertiaire des TMS est complémentaire des interventions de prévention primaire/secondaire, puisque la diminution de l'incidence des TMS et le dépistage précoce des sujets à risque de chronicité sont des composantes majeures d'une intervention visant à réduire le nombre de travailleurs incapacités et à haut risque de désinsertion professionnelle. Contrairement aux idées reçues, il a été démontré qu'en cas d'arrêt de travail la reprise progressive et précoce du travail sur un poste adapté ergonomiquement à un effet thérapeutique durable sur l'incapacité liée aux TMS [24, 32]. La prise en charge doit être à la fois médicale et professionnelle et tenir compte de l'évaluation de la situation médicale, sociale et professionnelle des travailleurs concernés [33]. Point important de la démarche de prévention de l'incapacité, le travailleur doit rester au cœur de la problématique sans déconnecter son activité de travail passée et future de la prise en charge médico-sociale. Il s'agit d'un défi car le travailleur en arrêt de travail relève le plus souvent de la filière de soins sans lien avec les entreprises et les acteurs de la prévention des risques professionnels. La construction d'une représentation partagée et la coordination d'intervenants aux pratiques professionnelles variées favorisent l'efficacité des actions concertées, médicales et professionnelles. Les niveaux de preuve de leur efficacité restent encore limités pour les TMS des membres supérieurs [25,28,30] en raison d'un nombre insuffisant d'études de bonne qualité méthodologique.

En conclusion

Les TMS représentent l'une des questions les plus préoccupantes en santé au travail du fait d'un coût humain et socioprofessionnel considérable. Il est à craindre que l'épidémie de TMS continue à se développer dans les années à venir en raison de l'intensification des conditions de travail dans le contexte actuel de compétition économique et de l'avancée en âge de la population active.

Leur prévention impose une réflexion sur les conditions d'un travail soutenable tout au long de la vie professionnelle. Elle nécessite, non seulement, une forte mobilisation de l'ensemble des acteurs de la prévention des risques professionnels (entreprises, partenaires sociaux, pouvoirs publics, services de santé au travail) et de la médecine de soins et de réadaptation, mais aussi, la mise en place d'une politique structurée et coordonnée de prévention. Elle requiert une réflexion à la fois popu-

lationnelle de type santé publique pour définir la stratégie de prévention et ergonomique pour la mettre en œuvre en fonction des spécificités des entreprises et situations de travail concernées. Une telle articulation santé publique / santé au travail est conforme avec le Plan d'action mondial pour la santé des travailleurs de l'OMS qui propose une politique globale de prévention associant des interventions de santé publique (promotion de la santé) et de santé au travail.

RÉFÉRENCES

[1] Hagberg M, Silverstein B, Wells R, Smith M, Hendrick H, Carayon P, et *al.* Work related musculoskeletal disorders (WMSDs): a reference book for prevention. London: Taylor & Francis;1995.

[2] Roquelaure Y, Petit A, Fouquet B, Descatha A. [Work-related musculoskeletal disorders: priority to prevention and coordination of the interventions]. Rev Prat. 2014;64(3):350-7.

[3] Algava E, Davie E, Loquet J, Vinck L. Conditions de travail/: reprise de l'intensification du travail chez les salariés. Dares Analyses. 2014;(49):1-11.

[4] Brière J, Fouquet N, Ha C, Imbernon E, Plaine J, Rivière S. Des indicateurs en santé travail. Les troubles musculo-squelettiques du membre supérieur en France [Internet]. 2015 [cité 23 juin 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr

[5] Daniellou F. La prévention durable des TMS. Quels freins? Quels leviers d'actions? 2008. 180 p. (Direction générale du travail).

[6] Roquelaure Y, LeManach AP, Ha C, Poisnel C, Bodin J, Descatha A, et *al.* Working in temporary employment and exposure to musculoskeletal constraints. Occup Med Oxf Engl. 2012;62(7):514-8.

[7] Lozano-Calderón S, Anthony S, Ring D. The quality and strength of evidence for etiology: example of carpal tunnel syndrome. J Hand Surg. 2008;33(4):525-38.

[8] Messing K, Stock SR, Tissot F. Should studies of risk factors for musculoskeletal disorders be stratified by gender? Lessons from the 1998 Québec Health and Social Survey. Scand J Work Environ Health. 2009;35(2):96-112.

[9] Van Rijn RM, Huisstede BMA, Koes BW, Burdorf A. Associations between work-related factors and the carpal tunnel syndrome-a systematic review. Scand J Work Environ Health. 2009;35(1):19-36.

[10] Van Rijn RM, Huisstede BM, Koes BW, Burdorf A. Associations between work-related factors and specific disorders of the shoulder-a systematic review of the literature. Scand J Work Environ Health. 2010;36(3):189-201.

[11] Da Costa BR, Vieira ER. Risk factors for work-related musculoskeletal disorders: A systematic review of recent longitudinal studies. Am J Ind Med. 2010;53(3):285-323.

[12] Kozak A, Schedlbauer G, Wirth T, Euler U, Westermann C, Nienhaus A. Association between work-related biomechanical risk factors and the occurrence of carpal tunnel syndrome: an overview of systematic reviews and a meta-analysis of current research. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16(1):231.

[13] Van der Molen HF, Foresti C, Daams JG, Frings-Dresen MHW, Kuijer PPFM. Work-related risk factors for specific shoulder disorders: a systematic review and meta-analysis. Occup Environ Med. 2017;74:745-55.

[14] Mediouni Z, Bodin J, Dale AM, Herquelot E, Carton M, Leclerc A, et *al.* Carpal tunnel syndrome and computer exposure at work in two large complementary cohorts. BMJ Open. 2015;5(9):e008156.

[15] Hauke A, Flintrop J, Brun E, Rugulies R. The impact of work-related psychosocial stressors on the onset of musculoskeletal disorders in specific body regions: A review and meta-analysis of 54 longitudinal studies. Work Stress. 2011;25(3):243-56.

[16] Lang J, Ochsmann E, Kraus T, Lang JWB. Psychosocial work stressors as antecedents of musculoskeletal problems: a systematic review and meta-analysis of stability-adjusted longitudinal studies. Soc Sci Med. 2012;75(7):1163-74.

[17] Aptel M, Aublet-Cuvelier A, Cnockaert JC. Work-related musculoskeletal disorders of the upper limb. Jt Bone Spine Rev Rhum. 2002;69(6):546-55.

[18] Hasenbring MI, Rusu AC, Turk DC. From Acute to Chronic Back Pain: Risk Factors, Mechanisms, and Clinical Implications. OUP Oxford;2012. 607 p.

[19] Moisan M-P, Le Moal M. [Overview of acute and chronic stress responses]. Med Sci 2012;28(6-7):612-7.

[20] Eijckelhof BHW, Huysmans MA, Bruno Garza JL, Blatter BM, van Dieën JH, Dennerlein JT, et *al.* The effects of workplace stressors on muscle activity in the neck-shoulder and forearm muscles during computer work: a systematic review and meta-analysis. Eur J Appl Physiol. 2013;113(12):2897-912.

[21] Millar NL, Murrell GAC, McInnes IB. Inflammatory mechanisms in tendinopathy — towards translation. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(2):110-22.

[22] Burger MC, de Wet H, Collins M. Interleukin and growth factor gene variants and risk of carpal tunnel syndrome. Gene. 2015;564(1):67-72.

[23] Roquelaure Y. Promoting a Shared Representation of Workers' Activities to Improve Integrated Prevention of Work-Related Musculoskeletal Disorders. Saf Health Work. 2016;7(2):171-4.

[24] Loisel P, Anema J. Handbook of Work Disability: Prevention and Management. Springer Science & Business Media;2013. 519 p.

[25] Driessen MT, Proper KI, van Tulder MW, Anema JR, Bongers PM, van der Beek AJ. The effectiveness of physical and organisational ergonomic interventions on low back pain and neck pain: a systematic review. Occup Environ Med. 2010;67(4):277-85.

[26] National research council. Musculoskeletal Disorders and the Workplace: Low Back and Upper Extremities. Washington DC: National Academy Press;2001.

[27] St-Vincent M, Vézina N, Bellemare M, Denis D, Ledoux E, Imbeau D. L'intervention en ergonomie. Québec: Éditions MultiMondes;2011.

[28] Kennedy CA, Amick BC, Dennerlein JT, Brewer S, Catli S, Williams R, et *al.* Systematic review of the role of occupational health and safety interventions in the prevention of upper extremity musculoskeletal symptoms, signs, disorders, injuries, claims and lost time. J Occup Rehabil. 2010;20(2):127-62.

[29] Van der Molen HF, Lehtola MM, Lappalainen J, Hoonakker PLT, Hsiao H, Haslam R, et *al.* Interventions to prevent injuries in construction workers. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD006251.

[30] Van Eerd D, Munhall C, Irvin E, Rempel D, Brewer S, van der Beek AJ, et *al.* Effectiveness of workplace interventions in the prevention of upper extremity musculoskeletal disorders and symptoms: an update of the evidence. Occup Environ Med. 2016;73(1):62-70.

[31] Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 14 2017;1:CD011279.

[32] Fassier J-B, Durand M-J, Caillard J-F, Roquelaure Y, Loisel P. Results of a feasibility study: barriers and facilitators in implementing the Sherbrooke model in France. Scand J Work Environ Health. 2015;41(3):223-33.

[33] Petit A, Roquelaure Y. Recommandations de bonnes pratiques pour la surveillance médico-professionnelle du risque lombaire pour les travailleurs exposés à des manipulations de charges. Arch Mal Prof Environ. 2014;75(1):6-33.

[34] Shaw WS, van der Windt DA, Main CJ, Loisel P, Linton SJ, « Decade of the Flags » Working Group. Early patient screening and intervention to address individual-level occupational factors (« blue flags ») in back disability. J Occup Rehabil. 2009;19(1):64-80.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1161-1173, séance du 24 octobre 2017

COMMUNICATION

Les lymphomes non hodgkiniens et les pesticides

Mots-clés : Hémopathies malignes. Lymphome non hodgkinien Pesticides. Exposition professionnelle

Non-Hodgkin's lymphoma and pesticides

Key-words: Malignant hémopathies. Non hodgkin's lymphoma. Pesticides. Occupational exposure

Gérard LASFARGUES *

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

RÉSUMÉ

Parmi les facteurs environnementaux associés au risque de lymphomes non hodgkiniens (LNH), les expositions aux pesticides sont plus particulièrement incriminées et ont fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques et méta-analyses. Des excès de risque ont ainsi pu être mis en évidence pour des pesticides de différentes classes comme les organochlorés, organophosphorés, carbamates, phénoxy-herbicides, avec des niveaux de présomption causale variables. Les LNH liés aux expositions professionnelles aux pesticides en milieu agricole peuvent être reconnus en maladie professionnelles grâce à un tableau correspondant. La prévention passe prioritairement par la non autorisation ou le retrait du marché des substances les plus dangereuses et par les mesures de prévention primaire au poste de travail.

* Service de pathologies professionnelles et de l'environnement, Centre hospitalier intercommunal, Université Paris-Est Créteil.

Tirés-à-part : Professeur Gérard Lasfargues, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). 14 rue Pierre et Marie Curie, 94701, Maisons-Alfort cedex.
Article reçu le 17 septembre 2017, accepté le 16 octobre 2017

SUMMARY

Among the environmental factors associated with the risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL), pesticide exposures are more particularly incriminated and have been the subject of numerous epidemiological studies and meta-analyzes. Excess risks have thus been found for pesticides of various classes such as organochlorines, organophosphates, carbamates, phenoxy-herbicides, with varying levels of causal presumption. NHLs related to occupational exposures to pesticides in agricultural environments can be recognized as occupational diseases by a corresponding table. Prevention is primarily a matter of non-authorization or withdrawal from the market of the most dangerous substances and primary prevention measures at the workplace.

INTRODUCTION

Les risques sanitaires à court ou long terme liés aux expositions aux pesticides ont fait l'objet de nombreuses études toxicologiques et épidémiologiques. Parmi les pathologies à long terme conséquences d'expositions répétées, les hémopathies lymphoïdes sont plus particulièrement suspectées. L'objectif de l'article présent est de faire une synthèse des principales données qui étayent les présomptions de risque de LNH liés à l'exposition aux pesticides et d'en indiquer les conséquences pour la prévention de ces pathologies, notamment en milieu de travail.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le myélome multiple (MM) sont les entités les plus fréquemment rencontrées au sein des hémopathies lymphoïdes. Depuis une trentaine d'années, la prévalence de ces pathologies a augmenté en France mais aussi dans la plupart des pays industrialisés.

En 2008, les hémopathies malignes toutes catégories confondues représentaient environ en France 7 % des cas prévalents de cancer à 5 ans chez l'homme comme chez la femme. En 2012, le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes en France métropolitaine était estimé à 35 000 (19 400 chez l'homme et 15 600 chez la femme). Les quatre localisations les plus fréquentes en 2012 étaient le MM/plasmocytome (4 888 nouveaux cas), la LLC/lymphome lymphocytique (4464), le lymphome diffus à grandes cellules B (4096) et les syndromes myélodysplasiques (4059) [1, 2].

En France en 2005 l'estimation, à partir du réseau Francim, du nombre de cas incidents de l'ensemble des sous-types de LNH, hormis LLC et MM, était de 10 224 cas incidents [3]. En 2012, le nombre de cas incidents des quatre sous-types de LNH

les plus fréquents était pour le lymphome folliculaire de 2530 cas, pour le lymphome diffus à grandes cellules B de 4096 cas, pour le lymphome de la zone marginale de 1772 cas, et pour le lymphome lymphoplasmocytaire/ macroglobulinémie de Waldenström, de 1247 cas [1, 2]. Entre 1980 et 2005 l'incidence des LNH (hors LLC et MM) a fortement augmenté de 2,7 % par an pour les hommes et de 2,9 % par an pour les femmes (taux d'incidence standardisé monde). Toutefois, entre 2000 et 2005, l'augmentation du taux d'incidence des LMNH a commencé à stagner (diminution de 0.1 % par an pour les hommes et augmentation de 0,4 % par an pour les femmes) [3]. Les LNH font partie des types de cancers ayant présenté une augmentation conjointe de l'incidence et de la mortalité, avec une évolution de la mortalité suivant la même tendance que l'incidence mais la précédant dans le temps. Ainsi la mortalité a augmenté jusqu'en 1995-1997 puis a diminué pour les deux sexes durant la période allant de 2000 à 2005 : le taux de mortalité (standardisé monde) a baissé de 2,3 % par an chez les hommes et de 3 % chez les femmes. En raison de changements dans la définition des groupes d'hémopathies lymphoïdes malignes étudiées dans l'estimation 2005 et dans l'estimation 2012 et de différences dans les méthodes utilisées, il est impossible de comparer les estimations d'incidence de 2005 à celles de 2012, et de même de comparer les données de la période 1980-2012 et celles de la période 1980-2005 [1, 4, 5]. L'interprétation des tendances récentes est difficile car elle doit tenir compte non seulement des éventuels effets de l'évolution des classifications, mais aussi d'une meilleure détection de la maladie et de l'amélioration de la qualité de l'enregistrement des cas. Néanmoins les changements d'incidence suggèrent l'existence de facteurs de risques environnementaux, notamment professionnels.

Données de classification des LNH

Les LNH constituent un groupe hétérogène de proliférations malignes des cellules lymphoïdes (B ou T) d'origine extra-médullaire. Ils s'expriment cliniquement par le développement de tumeurs au sein du tissu lymphoïde, notamment des ganglions lymphatiques. Au cours des années passées, de multiples classifications des LNH se sont succédées et chevauchées, rendant difficile l'interprétation des tendances évolutives et la comparaison des études épidémiologiques.(Jusqu'en 2016, les classifications les plus utilisées en pratique, notamment dans les études épidémiologiques, étaient celles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), révisée en 2008, et celle de la classification internationale des maladies en oncologie version 3 (CIM-O-3) [6, 7]. La Classification OMS internationale des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes parue en 2008 distingue les LNH notamment selon les phénotypes lymphocytaires (B ou T/NK) et l'origine de la prolifération lymphocytaire (issue de cellules dites précurseurs ou bien matures). La CIM-O-3 parue en 2008, s'inspire largement de celle de la classification internationale des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes détaillée précédemment. (Elle est composée d'un code à cinq chiffres permettant de caractériser la tumeur ou le type cellulaire à partir de son histologie, de son comportement et de son grade. La nouvelle classifi-

cation OMS de 2016 [8] fait état d'entités nouvelles au sein des hémopathies lymphoïdes.

Facteurs étiologiques des LNH

Les augmentations d'incidence des LNH ne s'expliquent qu'en partie en par l'évolution démographique (croissance et vieillissement de la population) et l'amélioration des techniques diagnostiques. De ce fait, l'implication de facteurs environnementaux, notamment professionnels, est fortement suspectée à côté des facteurs familiaux et de susceptibilité génétique. L'expertise collective de l'INSERM réalisée en 2013 [5] rappelait que les causes des LNH restaient largement méconnues, les facteurs de risque établis (certains spécifiques de types particuliers de LNH) ne comptant que pour une faible proportion du nombre total de cas. Parmi eux sont régulièrement cités certaines infections virales (virus de l'immunodéficience humaine, virus du lymphome humain acellules T de type 1, virus Epstein-Barr, virus de l'hépatite C), des infections bactériennes (Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni), l'affaiblissement du système immunitaire (immunosuppression résultant d'une infection virale, prise de médicaments immunosuppresseurs...), des maladies auto-immunes telles le lupus érythémateux aigu disséminé, la maladie cœliaque ou le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Concernant les expositions professionnelles la littérature scientifique fait état, avec un niveau de preuve variable suivant les études, d'excès de risques de ces maladies avec certaines professions ou secteurs d'activité, notamment les métiers de l'agriculture, mais aussi d'autres secteurs comme l'imprimerie, le travail du bois ou l'industrie de production du caoutchouc. Certaines substances chimiques et agents physiques sont suspectés, avec des niveaux de présomption variables, d'être responsables d'excès de risques de LNH : exposition à des solvants organiques (benzène...), aux dioxines et PCB, aux pesticides. [4, 5, 9, 10].

LNH ET PESTICIDES

Parmi les facteurs environnementaux, les expositions aux pesticides sont donc plus particulièrement évoquées et ont fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques. Des excès de risque ont pu être mis en évidence dans la littérature scientifique pour les différents types d'hémopathies malignes, avec des niveaux de présomption variables en fonction des maladies. L'expertise collective de l'INSERM publiée en 2013 a conclu à un degré de présomption faible pour la maladie de Hodgkin, modéré pour les leucémies, et fort pour les myélomes et les lymphomes malins non hodgkiniens [5]. Cette expertise a recensé les principales études épidémiologiques cas-témoins, de cohorte et méta-analyses existantes et a mis en avant un certain nombre de difficultés concernant les pathologies elle-même et l'évaluation des expositions.

L'une des difficultés notables, rappelée plus haut, pour la comparaison de ces études ou des méta-analyses, tient en premier lieu à la complexité et l'évolution au cours des

années de la classification des lymphomes Les LNH correspondent effectivement à un groupe hétérogène rassemblant plus de 50 sous-types histologiques différents. Sauf dans certaines études récentes, c'est généralement l'entité LNH dans sa globalité qui est considérée dans les études épidémiologiques, sans distinction en particulier des différents sous-types histologiques. L'autre difficulté principale tient à l'évaluation des expositions aux pesticides. Le terme pesticide est effectivement un terme générique pour désigner une substance destinée à lutter contre des organismes nuisibles (insectes ravageurs, parasites, champignons, mauvaises herbes...). Les pesticides représentent donc une multitude de substances actives et de préparations les contenant.

Les pesticides à usage agricole incluent en effet :

— des produits phytopharmaceutiques (définis actuellement dans le règlement européen CE 1107/2009), qui regroupent l'ensemble des produits composés de substances actives destinées notamment à protéger les végétaux contre les nuisibles, à exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, à assurer leur conservation, à détruire ou freiner la croissance de certains végétaux ;

— des médicaments vétérinaires (définis selon la Directive 2001/82/CE transposée dans le code de santé publique) qui sont des substances ou compositions possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ;

— des biocides (définis par le règlement 528/2012) comme des produits destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre.

Ces différentes catégories recouvrent principalement des insecticides, des fongicides et des herbicides, utilisés sur les cultures, sur les animaux d'élevage ou dans les locaux agricoles.

Il existe une très grande diversité des usages et des pratiques dans les différents secteurs et les différentes filières. Les conditions d'expositions professionnelles peuvent être très diverses, soit lors de la réalisation des traitements (mélange des substances, application, nettoyage, tâches annexes sur le matériel), soit lors du contact avec des surfaces et des végétaux ayant reçu un traitement [11]. Les dossiers d'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques doivent inclure non seulement les évaluations de risque pour les professionnels opérateurs et travailleurs, mais aussi pour les riverains des zones agricoles traitées et pour les consommateurs. L'évaluation des expositions dans les études, notamment rétrospective par questionnaire et/ou matrice emplois-expositions, est donc une tâche complexe et de nombreux biais potentiels sont à anticiper et analyser. En outre, compte tenu des multiples substances actives associées à certains usages en agriculture, les associations de pathologies avec certains pesticides ayant été les plus utilisés sur des durées cumulées longues ont plus de chance de ressortir que celles avec d'autres substances utilisées plus récemment ou en moindre quantité. Enfin, l'analyse de facteurs de confusion potentiels (autres expositions professionnelles des

agriculteurs par exemple) est absente dans certaines études, ce qui en limite l'interprétation des résultats et les conclusions.

LNH et pesticides : synthèse des données épidémiologiques

Les pesticides ont été suggérés comme facteurs de risque pour les LNH, le plus souvent apartir des résultats d'études menées principalement en milieu professionnel agricole et chez des travailleurs dans l'industrie de production des pesticides. Les principaux résultats d'études et éléments de conclusion sont rappelés dans l'expertise collective de l'INSERM. Celle-ci a notamment recensé sept méta-analyses publiées entre 1992 et 2009 [10, 12-17] dont trois portaient spécifiquement sur les LNH, une sur les cancers hématopoïétiques et trois sur l'ensemble des cancers. Cinq méta-analyses portant sur le secteur professionnel agricole indiquaient un excès de risque de survenue de LNH allant de 3 % à 34 % dans ces populations en comparaison avec la population générale, augmentation atteignant un seuil de significativitéstatistique dans trois meta-analyses [10, 13, 14]. La plus forte augmentation significative du risque était observée pour les travailleurs en industrie de fabrication de produits phytopharmaceutiques [17] avec un excès de risque de survenue de LNH de 98 %. Dans leur meta-analyse combinant ala fois des expositions agricoles et non-agricoles, Mehri et *al.* [16] ont rapportéune valeur d'excès de risque de 35 % par rapport ala population générale. Des analyses stratifiées sur différents facteurs (type d'enquête épidémiologique, localisation géographique, sexe, type d'activité professionnelle, classe de pesticide) ont pu être réalisées dans certaines méta-analyses pour prendre en compte l'hétérogénéité importante entre les résultats des différentes études épidémiologiques. Une seule classe de pesticides, les phénoxy-herbicides, a fait l'objet d'investigations dans deux méta-analyses. Elles ont mis en évidence une association significative avec le développement de LNH.

Concernant les études de cohorte recensées dans l'expertise INSERM 2013, les données disponibles provenaient essentiellement de la cohorte américaine de l'Agricultural Health Study (AHS) et ne retrouvaient pas de façon globale un excès statistiquement significatif d'incidence des LNH ou de mortalité chez les applicateurs exploitants agricoles, professionnels et chez leurs conjoints exposés aux pesticides dans leur ensemble, en comparaison avec la population générale. Quand ces valeurs étaient exprimées par rapport à celles de l'ensemble des cancers ou de l'ensemble de la mortalité toutes causes (incidence et mortalité relative) une augmentation statistiquement significative du risque étaient observée pour plusieurs formes de LNH [18-19]. Au Canada, les données d'une grande étude de population portant sur 70570 agriculteurs (cohorte CanCHEC : *Canadian census health and Environment cohort*) ont montré une augmentation du risque de LNH chez les hommes (HR = 1.10, IC95 % = 1.00-1.21) [20]. En France, l'étude Agriculture et cancer (AGRICAN), étude de cohorte française ayant débuté en 2005 et portant sur 180000 personnes en population agricole, n'a pas mis en évidence dans ses premiers résultats d'augmentation de décès par LNH dans l'ensemble de la cohorte par rapport à la population générale [21]. Une étude des biomarqueurs associés aux

hémopathies malignes a été réalisée. Il a été observé un lien entre l'augmentation de fréquence de la translocation chromosomique t(14 ; 18) et l'exposition aux pesticides. Cette translocation est la même que celle retrouvée sur les analyses cytogénétiques de pièces de lymphomes folliculaires. L'exposition aux pesticides serait associée à la survenue de LNH ayant la t(14-18) et pas à celle de LNH non t(14-18).

Études en lien avec des expositions à des familles chimiques ou substances actives de pesticides

Les molécules les plus étudiées en lien avec les LNH dans les différentes études épidémiologiques (cohortes, cas-témoins, méta-analyses) ont été les insecticides organochlorés, organophosphorés et carbamates ainsi que les herbicides triazines. Quelques études récentes ont porté également sur d'autres herbicides (glyphosate, phénoxy-herbicides).

Les auteurs de l'expertise INSERM 2013 rappelaient la nécessité d'interpréter avec prudence les études portant spécifiquement sur des substances ou familles de substances actives pour plusieurs raisons. La première est qu'elles proviennent en grande partie d'études nord-américaines, majoritairement de l'AHS, qui a sélectionné des molécules reflétant les spécificités agricoles dans les années 1990, de deux états américains dévolus principalement aux grandes cultures et à l'élevage. Alors que leur tonnage est le plus important en France, les fongicides n'ont donné lieu qu'à très peu d'études et ne sont pas pris en compte dans les principales méta-analyses actuellement disponibles [5, 11]. Les résultats de l'expertise INSERM faisaient ressortir plusieurs substances actives ou familles de substances actives impliquées dans les excès de risque de LNH. Parmi les organochlorés, le niveau de preuve le plus important concernait le lindane mais d'autres pesticides organochlorés étaient identifiés comme pouvant être associés au développement(de LNH parmi les agriculteurs, notamment DDT, aldrine, chlordane, hexachlorocyclohexane (HCH), toxaphène. Parmi les organophosphorés, le diazinon et le malathion étaient les plus suspectés. Concernant l'exposition aux carbamates et dithiocarbamates, l'augmentation de risque de LNH la plus cohérente était observée chez les applicateurs pour l'herbicide butylate et, dans une moindre mesure, pour les insecticides carbofurane et carbaryl. Des augmentations de risque ont aussi pu être rapportées dans plusieurs études pour les phénoxy-herbicides, n'atteignant pas toujours la significativité statistique.

Plus récemment, une publication du Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) de 2014 [22] a décrit les résultats d'une revue systématique et méta-analyse de près de trois décennies de travaux de recherche épidémiologique sur LNH et expositions professionnelles à des pesticides ou familles de pesticides menés dans des pays à haut revenu. Les auteurs ont pu prendre en compte des données sur 80 substances actives issues de 44 publications. Les résultats de cette revue sont détaillés dans le tableau 1. Ils montrent que les phénoxy-herbicides, les insecticides carbamates, organophosphorés et un organochloré, le lindane sont positivement associés au LNH. Dans quelques publications, des associations avec des sous-types

Tableau 1. — Risque relatif de lymphome non hodgkinien en fonction du type de pesticide (d'après Schinasi & Leon, IARC 2014)

Groupe chimique ou substance active	**RR (IC 95 %)***
Herbicides	
Herbicides amides	1,3 [0,8-1,9]
Alachlor	0,9 [0,6-1,3]
Herbicides acides benzoïques	1,3 [0,9-1,9]
Dicamba	1,4 [1,0-2,1]
Carbamate/thiocarbamate herbicides	**1,4 [1,1-2,0]**
Dinitroanilines	1,2 [0,8-1,7]
Trifluralin	0,9 [0,6-1,3]
Glyphosate	**1,5 [1,1-2,0]**
Association avec les lymphomes derivés des cellules B	**2,0 [1,1-3,6]**
Phénoxy-herbicides	**1,4 [1,2-1,6]**
Association avec les lymphomes derivés des cellules B	**1,8 [1,2-2,8]**
Association avec le lymphome diffus à grandes cellules B	**2,0 [1,1-3,7]**
Association avec le lymphome lymphocytique	1,8[0,9-3,5]
2,4 D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique)	1,4 [1,0-1,9]
MCPA (acide 2-methyl-4- chlorophénoxyacétique)	1,5 [0,9-2,5]
Triazine herbicides	1,5 [1,0-2,1]
Herbicides urée	1,0 [0,3-2,9]
Insecticides	1,7 [0,8-3,6]
Arsenic	1,4 [0,8-2,8]
Pyréthrine	1,4 [0,8-2,8]
Carbamates	**1,7 [1,3-2,3]**
Carbaryl	**1,7 [1,3-2,3]**
Carbofurane	**1,6 [1,2-2,3]**
Organophosphorés	**1,6 [1,4-1,9]**
Chlorpyrifos	1,6 [0,6-4,9]
Diazinon	**1,6 [1,2-2,2]**
Malathion	**1,8 [1,4-2,2]**
Organochlorés	1,3 [1,0-1,5]
DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane)	**1,3 [1,1-1,5]**
Association avec les lymphomes dérivés des cellules B	1,4 [1,0-2,0]
Association avec le DLBCL	1,2 [0,9-1,7]
Association avec le lymphome folliculaire	1,5 [1,0-2,4]
Methoxychlor	1,0 [0,7-1,4]
Aldrin	1,0 [0,4-2,7]
Chlordane	1,1 [0,8-1,6]
Dieldrin	1,1 [0,4-3,1]
Heptachlor	0,9 [0,6-1,5]
Lindane	**1,6 [1,2-2,2]**
Toxaphène	1,4 [0,9-2,1]
Captan	1,5 [0,5-4,2]

* RR = risque relatif ; IC95 % = intervalle de confiance à 95 %

de LNH sont rapportées : lymhome de type B avec phénoxy-herbicides et glyphosate, lymphome B diffus à grandes cellules avec les phenoxy-herbicides. Au final, bien que cette revue fournisse des éléments solides sur les associations entre LNH et différents pesticides ou classes de pesticides, les auteurs soulignent le besoin d'études complémentaires dans plus de zones géographiques, notamment dans les pays à bas et moyen revenu qui, bien qu'ils représentent une large proportion mondiale de la production agricole, sont oubliés dans la littérature scientifique. D'autres études de cohorte ou méta-analyses concernant des familles de pesticides plus particulières sont parues depuis dans la littérature. Alavanja et *al.* [23] ont montré, à partir des données de la cohorte AHS, des associations significatives entre excès de risque de LNH ou d'hémopathie lymphoïde et certaines substances au sein de différentes classes de pesticides : DDT et terbufos avec le lymphome à petites cellules, la LLC, le lymphome à cellules marginales, lindane et diazinon avec le lymphome folliculaire, perméthrine avec le myélome multiple. Comme dans de nombreuses autres études épidémiologiques, ils n'ont pu retrouver de relation dose-effet, notamment avec la durée d'exposition à ces substances, ce qui limite le niveau de preuve de causalité. Plus récemment, dans une méta-analyse sur LNH et organochlorés publiée en 2016 et incluant principalement des études cas-témoins isolées ou nichées dans des cohortes, Luo D et *al.* [24] ont confirmé des associations significatives entre LNH et certains organochlorés : dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorocyclohexane, chlordane et hexachlorobenzene. D'autres auteurs n'ont pas retrouvé, dans des revues systématiques avec méta-analyses, des associations précédemment rapportées, comme entre LNH et exposition au phénoxy-herbicide 2,4D (2,4-Dichlorophenoxyacetic acid) [25] ou au glyphosate [26]. Dans cette dernière publication, les auteurs indiquaient un méta-RR de 1,3 (IC95 % = 1,0-1,6) en limite de significativité, pouvant s'expliquer par des biais ou facteurs de confusion, et une évaluation selon les critères de Bradford-Hill qui n'était pas en faveur d'une relation de causalité. Il est à noter que le glyphosate a fait l'objet d'une classification récente par le CIRC en tant que cancérogène probable pour l'homme (groupe 2A du CIRC) sur la base de données épidémiologiques, issues principalement d'études de type cas-témoins, faisant état d'associations ave le LNH considérées comme limitées, mais sur la base de données mécanistiques expérimentales *in vitro* ou chez l'animal considérées comme suffisantes [27].

Mécanismes d'action des pesticides et LNH

L'existence de mécanismes d'action plausibles pour expliquer des effets cancérogènes de pesticides, notamment le risque de LNH, est un argument important dans l'évaluation de la causalité. Les données des études toxicologiques doivent être fournies par les industriels dans les dossiers d'AMM des substances ou préparations les contenant. Par ailleurs, les pesticides font régulièrement l'objet d'études toxicologiques publiées dans la littérature scientifique et s'intéressant plus particulièrement aux mécanismes de cancérogénèse ou de génotoxicité.

Les études *in vitro* ou *in vivo* se sont notamment focalisées sur les perturbations de l'hématopoïèse et les interactions de pesticides possibles aux niveaux cellulaires et moléculaires : actions sur des voies de signalisation, signaux de transduction, facteurs de transcription, de croissance, médiateurs tels que cytokines, génotoxicité directe ou indirecte via le stress oxydant, l'inflammation, les effets sur le système immunitaire et des effets épigénétiques [5]. Les auteurs de l'expertise INSERM 2013 ont ainsi pointé les substances pour lesquelles des données toxicologiques permettaient de renforcer le niveau de présomption dans le risque de LNH associé, principalement des organochlorés et organosphosphorés. Des études *in vitro*, chez l'animal ou chez l'homme ont permis d'identifier des classes de pesticides modifiant des marqueurs épigénétiques (méthylation de l'ADN, modifications d'expression de microARN ou histones), incluant des perturbateurs endocriniens, des polluants organiques persistants, plusieurs herbicides et insecticides, ainsi que l'arsenic [28]. Chez l'homme, des mesures de dommages de l'ADN lymphocytaire et des altérations chromosomiques ont mis en évidence des effets génotoxiques associés à l'utilisation de certaines molécules, dont des fongicides, des carbamates et des organophosphorés. La mesure, chez des agriculteurs, de biomarqueurs de tels effets, et son croisement avec des données descriptives des activités, permettent de fournir des éléments de plausibilité du lien de causalité entre activités et effets sanitaires [29]. Compte tenu de multiples points d'action potentiels au niveau cellulaire des pesticides, il est important de développer les études testant la toxicité de mélanges à faible dose représentatifs des expositions réelles, comme par exemple de mélanges de pesticides présents dans l'alimentation des consommateurs, ceci sur des modèles *in vitro* appropriés (cellules hématopoïétiques notamment) et *in vivo* [30].

PRÉVENTION ET RÉPARATION

Reconnaissance et réparation en maladie professionnelle

Certaines pathologies en lien avec les expositions professionnelles aux pesticides peuvent aujourd'hui être reconnues en maladie professionnelle et indemnisées comme telles chez les travailleurs ou agriculteurs exposés. C'est le cas notamment des LNH qui font l'objet du tableau n° 59 spécifique du régime agricole depuis 2015 (tableau 2). L'inscription d'une pathologie dans un tableau de maladie professionnelle permet pour la victime déclarant sa maladie de faire jouer la présomption d'origine, c'est à dire la reconnaissance de sa pathologie en maladie professionnelle si les conditions du tableau sont respectées (désignation de la maladie, délai de prise en charge, travaux inclus dans la liste), ceci même en présence d'un ou plusieurs autres facteurs de risque, professionnels ou non, susceptibles d'expliquer la pathologie.

C'est la dénomination large « Lymphome Malin non Hodgkinien » qui a été retenue dans la première colonne du tableau désignant la maladie. En effet, les éléments de preuve disponibles au moment de la création du tableau ne permettaient pas de distinguer des sous-types histologiques plus particulièrement liés aux expositions professionnelles aux pesticides.

Tableau 2. — Tableau de maladie professionnel n° 59 du régime agricole : Hémopathies malignes provoquées par les pesticides

Date de création : Décret du 5 juin 2015

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Lymphome malin non hodgkinien	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux composés organochlorés, aux composés organophosphorés, au carbaryl, au toxaphène ou à l'atrazine : — lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; — par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

Le terme « pesticides » se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

Le délai de prise en charge (qui correspond au délai maximum entre la fin de l'exposition professionnelle aux pesticides et la date de première constatation officielle de la maladie) a été fixé dans le tableau à 10 ans, sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans. Cette décision a pris en compte le fait que des LNH peuvent survenir longtemps après la fin de l'exposition, les éléments disponibles dans la littérature scientifique ne permettant pas de définir un délai compatible entre l'existence d'une exposition et la survenue de la maladie ni une durée minimale d'exposition associée à la survenue de la maladie. La littérature disponible ne permettait pas non plus de définir clairement le délai nécessaire à l'apparition d'un LNH en présence d'une exposition. La liste des travaux retenue dans le tableau a pris en compte les pesticides ou familles de pesticides pour lesquelles le niveau de présomption était le plus important, mais la liste est indicative et permet donc de reconnaître des LNH en lien avec des expositions à des pesticides qui ne seraient pas dans la liste. Les expositions considérées peuvent être directes, lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation, ou indirectes par contact avec des cultures traitées par exemple.

Prévention et surveillance

La prévention des expositions et risques des pesticides passe en premier lieu par la voie réglementaire européenne et nationale qui permet de ne pas autoriser ou de retirer du marché les substances actives ou préparation les plus dangereuses, notamment des cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques avérés ou probables. C'est ainsi que de nombreux pesticides ont été retirés du marché aujourd'hui, comme les

organochlorés ou la plupart des organophosphorés. L'autorisation de mise sur le marché est par ailleurs conditionnée par la nécessité pour les pétitionnaires de fournir les éléments démontrant un risque acceptable pour les différentes populations susceptibles d'être exposées, des travailleurs jusqu'aux consommateurs. En milieu de travail la réglementation sur l'évaluation du risque chimique s'applique, les mesures de prévention pouvant aller de la substitution des substances jusqu'aux équipements de protection collective et individuelle, en passant par la maîtrise des expositions à la source. La formation et l'information des travailleurs exposés sont des éléments importants de la prévention à côté de la surveillance médicale exercée par les médecins du travail. Enfin, les dispositifs de vigilance (toxicovigilance, phytopharmacovigilance, pharmacovigilance des médicaments vétérinaires) coordonnées par l'Agence nationale de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) ont pour objectif de détecter au plus tôt les signaux qui peuvent amener à prendre des mesures de prévention ou de limitation des risques liés aux pesticides.

RÉFÉRENCES

[1] Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 Partie 2 — Hémopathies malignes. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire;2013. 88 p.

[2] Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard AV, Woronoff AS, Bara S, Lapôtre- Ledoux B, Iwaz J, Tretarre B, Maynadié M. French Network of Cancer Registries (FRANCIM). Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. Int J Cancer. 2013;15:2378-87.

[3] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, et *al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Santé Publique 2008;56:159-75.

[4] Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM). Cancer et environnement. Collection expertise collective. Paris: INSERM;2008.

[5] Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM). Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Paris: INSERM;2013.

[6] Delsol G. The 2008 WHO lymphoma classification. Ann Pathol 2008;28 Spec No 1: S20-4.

[7] Percy C, Fritz A, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S. Classification internationale des maladies. 3e edition (CIM-O-3). Genève. World Health Organization;2008.

[8] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;19;127:2375-90.

[9] Descatha A, Jenabian A, Conso F, Ameille J. Occupational exposures and haematological malignancies: overview on human recent data. Cancer Causes Control 2005;16: 939-53.(

[10] Boffetta P, de Vocht F. Occupation and the risk of Non Hodgkin Lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16: 369-372. (

[11] Baldi I. Rapport sur le projet de création d'un tableau de maladie professionnelle en agriculture;Hémopathies malignes et exposition aux pesticides;Lymphomes malins non hodgkiniens. Commission Supérieure des Maladies Professionnelles en Agriculture. Paris;2013.

[12] Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF Jr. Clues to cancer etiology from studies of farmers. Scand J Work Environ Health. 1992;18: 209-215

[13] Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA, Mcaffe O. A meta-analysis of non-Hodgkin's lymphoma among farmers in the central United States. Am J Ind Med. 1997;31: 442-444.

[14] Khuder SA, Schaub EA, Keller-Byrne JE. Meta-analyses of non-Hodgkin's lymphoma and farming. Scand J Work Environ Health. 1998;24: 255-261.

[15] Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, et *al.* Cancer among farmers : a meta-analysis. Ann Epidemiol. 1998;8: 64-74.

[16] Mehri M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, et *al.* Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. Cancer Causes Control. 2007;18: 1209-1226.

[17] Jones DR, Sutton AJ, Abrams KR, Fenty J, Warren F, et *al.* Systematic review and meta-analysis of mortality in crop protection product manufacturing workers. Occup Environ Med. 2009;66: 7-15.

[18] Koutros S, Alavanja MC, Lubin JH, Sandler DP, Hoppin JA, et *al.* An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. J Occup Environ Med. 2010;52: 1098-1105.

[19] Waggoner JK, Kullman GJ, Henneberger PK, Umbach DM, Blair A, et *al.* Mortality in the agricultural health study, 1993-2007. Am J Epidemiol. 2011;173: 71-83.

[20] Kachuri L, M. Harris A, MacLeod JS, Tjepkema M, Peters PA, Demers PA. Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). Cancer. 2017;17 (343):15p.

[21] Leveque-Morlais N, Tual S, Clin B, Adjemian A, Baldi I, Lebailly P. The AGRIculture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005- 2009 period. Int Arch Occup Environ Health. 2015;88: 61-73.

[22] Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin Lymphoma and Occupational Exposure to Agricultural Pesticide Chemical Groups and Active Ingredients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int. J Environ Res Public Health. 2014;11: 4449-4527.

[23] Alavanja MCR, Hofmann JN, Lynch CF, Hines CJ, Barry KH, Barker J,. Buckman DW, Thomas K, Sandler DP, Hoppin JA, Koutros S, Andreotti G, LubinJH, Blair A, Beane Freeman LE. Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the Agricultural Health Study. Plos one 2014;9, Issue 10, e109332:17p. (www.plosone.org).

[24] Luo D, Zhou T, Tao Y, Feng Y, Shen X, Mei S. Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. Sci Rep. 2016;6: 25768.

[25] Goodman JE, Loftus CT. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid and non-Hodgkin's lymphoma, gastric cancer, and prostate cancer: meta-analyses of the published literature. Annals of Epidemiology. 2015;25:626-636.

[26] Chang ET, Delzell E. Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers. J Environ Sci Health. Part B. 2016;51: 402-428.

[27] International Agency for Research on Cancer. Some organophosphate insecticides and herbicides. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. volume 112, Lyon, France: IARC;2017.

[28] Collotta M, Bertazzi PA, Bollati V. Epigenetics and pesticides. Toxicology. 2013;307: 35-41.

[29] Lebailly P. Étude de la mortalité par cause (2006 2010), de l'incidence des cancers (2005 2007) au sein de l'étude AGRIculture et CANcer et recherche de biomarqueurs associés aux hémopathies malignes. In Cancer et environnement. Comprendre où en est la recherche. Les cahiers de la recherche. Santé, environnement, travail. Maisons-Alfort: Anses;2014.

[30] Gamet-Payrastre L. Effets physiopathologiques des mélanges de pesticides. Cah Nutr Diet. 201;46: 82-85.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1175-1188, séance du 24 octobre 2017

COMMUNICATION

Considérations sur le burn out en milieu de travail

Mots-clés : Syndrome d'épuisement professionnel. Stress psychologique. Troubles anxieux. Trouble dépressif. Responsabilité sociale. Assurance sociale

Alain CHAMOUX *, Audrey VILMANT **

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

RÉSUMÉ

Peut-il être dressé un état du syndrome d'épuisement professionnel ou burn out en milieu de travail ? De façon générale, il est constaté en France la multiplication par sept entre 2012 et 2016 du nombre de maladies professionnelles psychiques reconnues, nombre passé de 82 à 563. Malgré les difficultés liées à l'absence de cadre nosologique le réseau national de vigilance et de prévention des maladies professionnelles parvient à identifier sous le classement « surmenage » les cas apparentés à cette description. Dans notre expérience ils représenteraient 23 % des consultants pour un motif psychologique. Ils sont retrouvés dans les secteurs professionnels de la santé, de la finance, de l'administration. Ils répondent à certaines expositions telles que les changements d'organisation, la surcharge de travail ressentie, les modalités particulières de management, l'inadéquation des moyens et des objectifs, les activités demandant une attention soutenue. Le mécanisme est celui du stress chronique avec dépassement du seuil de fatigue pour une raison légitime aux yeux de la victime déjà décrit par Claude Veil en 1959. La procédure particulière de reconnaissance en maladie professionnelle est justifiée mais gagnerait à être précisée sur le caractère essentiel du lien avec l'activité professionnelle. Il faut donc veiller au risque lié à la suractivité professionnelle et mettre en place en entreprise une politique globale de prévention portant sur les conditions de travail et sur le dépistage du stress professionnel avant décompensation.

* Professeur des Universités en Médecine du travail et des risques professionnels. Directeur de l'Institut d'Hygiène industrielle, de Médecine du Travail et d'Ergonomie de l'Université Clermont Auvergne
Praticien Hospitalier Chef du service Santé Travail Environnement au Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand et du service commun « Ville Université Hôpital » de Santé et Sécurité au Travail

** Interne en Médecine du travail au CHU de Clermont-Ferrand

Tirés-à-part : Professeur Alain Chamoux
Article reçu le 12 septembre 2017 et accepté le 16 octobre 2017

Plus largement les entreprises doivent promouvoir des organisations conciliant performance et management bienveillant.

SUMMARY

Can a burn out condition in the workplace or an occupational burn out syndrome be established ? Overall the number of recognized psychological occupational diseases showed a sevenfold increase in France between 2012 and 2016, from 82 to 563. In spite of difficulties due to the lack of a nosological framework, the national network for vigilance and prevention of occupational diseases is able to identify cases related to the description of the " overwork " classification. They represent 23 % of our patients consulting for a psychological issue. They belong to the professional sectors of health, finance and administration. They fit exposure descriptions such as organizational changes, increased workloads, specific management modalities, inadequate means and objectives, activities requiring sustained attention. The mechanism is chronic stress exceeding the threshold of fatigue for a legitimate reason perceived by the patient as described by Claude Veil in 1959. Special care should be taken to reduce the risk of overwork and to set up a comprehensive prevention policy concerning working conditions and the identification of occupational stress prior to decompensation. Overall, companies should promote organizations combining performance and benevolent management.

LE BURN OUT PROFESSIONNEL EST-IL UN PHÉNOMÈNE DE MODE, UNE MALADIE SOCIÉTALE OU UNE RÉALITÉ ?

En France, le burn out professionnel a fait l'objet de récentes publications et rapports dans le cadre d'une réflexion sur la pertinence de lui conférer le statut de maladie professionnelle. Le rapport adopté par l'Académie nationale de médecine dans sa séance du 23 février 2016 [1] consacre l'état de l'art sur ce syndrome et l'urgence de la prévention mais insiste sur l'absence de définition. En conclusion des travaux d'une mission d'information [2], la commission des affaires sociales de l'assemblée nationale a déposé le 15 février 2017 [3] un rapport relatif au syndrome d'épuisement professionnel. La haute autorité de santé (HAS) a publié le 22 mai 2017 une fiche mémo [4] sur le repérage et prise en charge cliniques du syndrome d'épuisement professionnel ou burn out.

Décrit sous cette appellation depuis Freudenberger aux États-Unis depuis les années 1970, le terme de burn out a depuis fait florès. Ce succès n'est certainement pas dû qu'à sa consonance anglo-saxonne ni à sa nouveauté mais répond bien à une réalité sociétale. En rapport avec la mondialisation, les contraintes professionnelles se sont intensifiées dans un climat de concurrence, de rendement et de contrôles à un niveau jusqu'alors inconnu. C'est ainsi que les changements rapides de méthodes, d'organisation, de management ou de personnes peuvent entraîner chez certains salariés des troubles psychiatriques de survenue plus ou moins brutale [5-9].

EN QUOI LE BURN OUT INTERROGE-T-IL LA SANTÉ AU TRAVAIL ?

Est-il possible d'en dresser un état des lieux aujourd'hui en France ? Peut-on isoler certaines expositions professionnelles déterminantes ? Qu'en est-il de la réparation ? Quels éléments de compréhension peuvent guider les actions préventives ?

Est-il possible de dresser l'état des lieux du burn out professionnel aujourd'hui en France ?

La reconnaissance d'une affection en maladies professionnelles repose sur la notion de présomption d'origine si elle figure dans une liste dite des tableaux de maladies professionnelles. Ainsi un salarié qui est exposé dans son travail à un risque avéré inscrit dans le dit tableau et qui présente l'affection correspondante bénéficiera de la présomption de l'origine professionnelle de façon automatique sans recherche du lien de causalité. La loi du 27 janvier 1993 codifiée à l'article L461-1 du Code de la sécurité sociale a introduit un système dit complémentaire pour toute maladie non désignée dans un tableau sous réserve qu'il s'agisse de maladie grave et d'établir une relation directe et essentielle avec le travail habituel de la victime. Les maladies psychiques qui ne figurent dans aucun tableau peuvent ainsi être reconnues et les patients être indemnisés. La procédure de reconnaissance passe par une phase d'instruction contradictoire réalisée par la caisse primaire d'assurance maladie afin d'établir les éléments d'exposition professionnelle, y compris ceux fournis par le médecin du travail. Pour les maladies psychiques relevant d'origine multifactorielle l'avis préalable d'un psychiatre sapiteur est généralement requis. Enfin le comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) géographiquement compétent composé de trois médecins élabore un avis.

Cette procédure lourde apporte certaines garanties mais demeure assez méconnue. Elle présente l'avantage de fournir des données très étayées. Nous pouvons raisonnablement nous appuyer sur celles-ci.

Augmentation extrêmement rapide de la fréquence des maladies psychiques liées au travail depuis les années 2010.

Le 17 novembre 2016 l'assurance maladie CNAM-TS auditée par l'assemblée nationale à propos de la reconnaissance du Burn-out en maladie professionnelle fournit des données quasi exhaustives portant sur les affections psychiatriques c'est-à-dire l'ensemble des pathologies codées F dans la CIM10.

Depuis, nous disposons de la dernière mise à jour de la direction des risques professionnels incluant les données de l'année 2016.

Nombre de demandes de reconnaissance :

Il apparait que pour l'ensemble de ces affections le nombre total de demandes a été *multiplié par quatre* en cinq ans passant de 588 en 2011 à 2298 en 2016. Le nombre de dossiers éligibles selon les critères actuels de reconnaissance et transmis à cette fin

aux CRRMP a été multiplié par neuf dans la même période de six ans entre 2010 et 2016 passant de 118 à 1059.

Taux de reconnaissance :

Certaines mesures administratives récentes, lettre ministérielle de mars 2012, ont pris en compte la difficulté d'appréciation de la gravité de la maladie sur le seul taux d'incapacité permanente (IP) attribué après consolidation. L'examen de ces dossiers a pu dès lors intervenir plus précocement. L'introduction de la notion d'IP prévisible a permis d'augmenter le taux de reconnaissance passant de 9 % à 25 %. Parallèlement, le taux d'avis favorables rendus par les CRRMP qui était de 30 % avant cette modification s'est ensuite dès 2013 relativement stabilisé autour de 50 %. Le taux d'avis favorables en 2016 est de 53 %.

Maladies reconnues :

En 2016 ce sont 563 personnes qui se sont vues reconnaître une maladie professionnelle d'origine psychique. Elles n'étaient que 82 en 2012. Ces mesures conjuguées ont entrainé une *multiplication par sept* en quatre ans des maladies professionnelles psychiques.

Ces nombres qui peuvent sembler faibles en valeur absolue au plan national, sont bien en croissance remarquablement rapide depuis 2010. On constate que c'est le nombre total de demandes qui ne cesse de croître et rend compte de la forte progression des maladies psychiques reconnues d'origine professionnelle. Aujourd'hui, près de la moitié des dossiers étudiés au titre de l'alinéa 4 par les CRRMP concerne les maladies psychiques. Cet alinéa permet sous conditions particulières la reconnaissance comme maladie professionnelle de toute maladie grave ne figurant pas dans la liste des tableaux et couvre l'ensemble des pathologies y compris cancéreuses ou ostéoarticulaires.

La santé au travail ne peut que constater, témoigner et s'emparer de cette réalité.

Identification de l'épuisement professionnel :

Les données statistiques restent fragmentaires ou sujettes à caution du fait de l'absence de cadre nosologique reconnu comme du fait de l'absence d'outil diagnostique. Force est donc de se reporter à des intitulés plus généraux.

Statistiques CNAM/TS

La procédure de reconnaissance au titre de l'alinéa 4 garantit le référentiel et la qualité diagnostiques. En 2015 sur 418 avis favorables de maladies psychiques reconnues en maladie professionnelle, ces affections sont essentiellement classées en dépressions au nombre de 327 et troubles anxieux au nombre de 50. Logiquement l'épuisement professionnel n'y figure pas mais s'y trouve inclus.

Étude Anses/Rnv3p :

Le Réseau national de vigilance et de prévention des risques professionnels (Rnv3p) collecte les données issues de 31 centres de consultations de pathologies professionnelles (CCPP) de CHU français et de 9 services de santé au travail. En 2016, à partir de 404 cas d'épuisement professionnel identifiés par recherche textuelle (text-mining) il relève leur classement sous différents intitulés : 50 % en surmenage, 35 % en état dépressif ou trouble mixte anxiodépressif, 15 % en troubles de l'adaptation, anxiété généralisée, ou somatisation. Si le terme peu usité de surmenage peut surprendre, c'est que selon la nosographie internationale, faute de classement possible en « épuisement » du « burn out », le classement en surmenage (Z73.0 selon la CIM-10) fut préconisé pour les participants à ce réseau. On peut formuler l'hypothèse que la moitié des médecins du réseau a accepté la consigne tandis que l'autre moitié est restée fidèle à la norme. Le classement en état dépressif apparaît être courant. En effet, ce n'est pas la nature des troubles ou leur expression symptomatique qui caractérise l'épuisement professionnel mais bien leur genèse. Seule, une analyse individuelle fine et circonstanciée des commémoratifs par un médecin averti peut permettre de le faire. C'est également souligner qu'une orientation diagnostique ne peut résulter de la passation d'un auto-questionnaire fut-il considéré comme la référence internationale.

Travaux personnels : l'étude CCPP du CHU de Clermont-Ferrand :

Audrey Vilmant sur une série de 230 patients examinés en consultation de souffrance psychique au travail a étudié 53 cas identifiés de surmenage et les a comparé aux cas de non-surmenage. La prévalence de l'épuisement professionnel dans notre consultation est de 23 %. Dans cette série, il n'est pas constaté la nette prédominance féminine existant pour les autres affections psychiques : rapport H/F équilibré de 0,82 contre 0,40. La gravité est la même pour les deux catégories de patients. Les scores au questionnaire HAD sont voisins dans les deux groupes avec 12 contre 14 pour l'anxiété et 10 contre 11,5 pour la dépression. Les scores de stress ressenti au travail (échelle visuelle analogique de Chamoux-Simard cotée de 0 à 100) sont très élevés mais non différents 82 contre 83 mm.

Ces différentes sources convergent pour désigner ces troubles une fois constitués comme des phénomènes anxiodépressifs avec les critères et les niveaux de gravité classiques du DSMV.

Peut-on isoler certaines expositions professionnelles déterminantes ?

Sous la même réserve que plus haut à savoir l'absence de définition précise et de critères diagnostiques du syndrome d'épuisement professionnel nous nous sommes attachés à préciser les facteurs de risque professionnels.

Étude Rnv3p/Anses 2016 :

Les travaux du réseau national retrouvent plusieurs déterminants en rapport avec les secteurs professionnels statistiquement surreprésentés : la santé, la finance, l'admi-

nistration. Les facteurs de risques professionnels identifiés sont les changements dans l'organisation et les modalités particulières de management (18,5 %), les activités demandant une concentration soutenue (7,6 %), les horaires de travail (6,2 %), la faible latitude de décision dans l'organisation de son travail (5,1 %), la surcharge de travail ressentie (4,6 %), la qualité de la relation au travail (4,6 %).

Étude clermontoise :

L'étude clermontoise déjà citée relève parmi les cas de surmenage la prédominance des facteurs organisationnels alors que prédominent les facteurs relationnels pour les autres pathologies [10, 11]. La classification utilisée est celle du thésaurus Anses des expositions professionnelles dit FOREC. Plusieurs expositions sont retenues pour chaque cas. Les expositions les plus fréquentes pour les cas de surmenage sont les relations vécues comme délétères avec la hiérarchie, puis l'inadéquation entre les moyens et les objectifs, la surcharge de travail ressentie, le déficit perçu d'expression de reconnaissance tandis que pour les cas de non surmenage ce sont les relations vécues comme délétères avec la hiérarchie, le déficit perçu de soutien de la hiérarchie et d'expression de reconnaissance. L'inadéquation des moyens et la surcharge de travail distinguent ces deux groupes. Les exigences propres à l'activité ne sont pas exprimées comme si elles étaient acceptées, consenties voire choisies. Les considérations éthiques restent marginales et contribuent à hauteur de 5 % des expositions dans les deux groupes.

Ainsi sans grande surprise les deux grands modèles du stress professionnel décrits par Karasek et Theorell [12] (forte exigence du travail/faible latitude de décision) ou Siegrist [13] (importance des efforts consentis au regard de la faible reconnaissance (récompense) reçue) sont bien présents.

Selon notre interprétation, la dégradation de la qualité des relations relationnelles citée au premier rang apparaît plutôt constituer le critère de gravité conduisant le patient à consulter et signer la conséquence plutôt que la cause de ces troubles. Plus encore, selon la méthode de l'arbre des causes, la « cause de la cause » est quasi systématiquement exprimée comme un changement de hiérarchie, un changement de méthode de management, ou une restructuration importante dans les mois écoulés ou à venir.

Dans cette hypothèse, l'évolution permanente et rapide, insuffisamment préparée, accompagnée ou régulée du monde du travail peut contribuer à la survenue de ces troubles [14-16].

L'histoire d'Édith

Edith a, comme je l'imagine chacun d'entre nous, toujours voulu réussir. Déjà petite elle rêvait d'‘être directrice d'école. Après de solides études, les hasards de la vie, le besoin de sécurité, son goût pour les rapports humains l'orientent vers le secteur bancaire. Sa compétence, sa rigueur, son aisance et beaucoup de travail lui permettent de progresser au fil des ans jusqu'à devenir responsable « grands comptes

entreprises » dans un siège régional. Elle regrette cependant l'aspect très technique et un certain manque d'autonomie. Les entretiens annuels sont l'occasion d'en parler et elle obtient la direction d'une agence. La voilà directrice. De fait elle se retrouve à la campagne, avec peu de collaborateurs et hérite selon elle d'une situation catastrophique en rapport avec la gestion effectuée par son prédécesseur, gestion qu'elle qualifie d'un autre temps. Avec son enthousiasme et son sourire elle dynamise l'équipe mais se heurte à une certaine inertie de la clientèle rurale. Elle atteint cependant dès la première année ses propres objectifs au prix de nombreuses heures de travail à son domicile où finalement elle se trouvait plutôt seule. La réorganisation voulue prend mal. On ne change pas facilement les habitudes locales. Elle arrive fatiguée à son prochain entretien professionnel. Car, si l'activité augmente, l'effectif en personnel reste stable. Finalement sa hiérarchie constate ses difficultés et lui propose une aide (formation et suivi psychologique) avec de nouveaux objectifs « en ligne avec ses bons résultats précédents ». Si l'entretien s'est bien déroulé il pérennise une situation tendue vécue initialement comme temporaire. Edith se demande aussi si elle n'est pas apparue fragilisée aux yeux de sa hiérarchie. Fallait-il faire état de ses difficultés ? Elle pense que ses possibilités d'évolution passent par un nouveau changement d'agence. Célibataire, elle se demande aussi s'il elle ne s'est pas quelque peu « enterrée » à la campagne. Elle chasse bien vite ces idées négatives de sa tête et se réfugie dans le développement de son agence. Un léger malaise en juillet lui fait prescrire un arrêt de travail de 48H. Trois mois plus tard elle n'a pas repris son activité professionnelle ! Sans trop savoir pourquoi ! Nouvelle organisation, charge excessive de travail, isolement relatif professionnel et familial, manque d'accomplissement, difficile acceptation de revenir sur ses choix sont autant de facteurs facilement identifiables ... d'un œil extérieur !

La reconnaissance en maladie professionnelle

La réalité clinique d'un état dépressif est indiscutable pour les médecins que nous sommes [17-19]. Son lien avec la profession évident, son origine professionnelle directe, certaine, exclusive sont plus difficiles à établir. L'existence d'un lien « direct et essentiel » selon la formulation légale applicable est encore plus ambiguë. Si le lien direct parait clair, qu'entend le législateur sous le qualificatif d'essentiel ? Le dictionnaire renvoie à « le plus important », « principal », « capital ». La jurisprudence n'a pas statué. L'employeur n'a-t-il pas diligenté les entretiens annuels, assuré un contrôle, une surveillance médicale, proposé une formation et un soutien psychologique ? En revanche les objectifs fixés sont-ils raisonnables ou inatteignables, les moyens en personnel sont-ils suffisants ? La directrice a-t-elle outre passé ses possibilités ou sa compétence ? N'a-t-elle pas trop fait ? Quelle réponse les trois médecins du CRRMP aidés par l'avis d'un psychiatre sapiteur apporteront-ils si la patiente demande la reconnaissance en maladie professionnelle ? Si l'apport médical est utile au diagnostic, la définition du lien s'apparente à un jugement de valeur sur la qualité et plus sur l'efficience du management, et repose sur la qualité de l'enquête et sa complétude. Or, la reconnaissance implique la prise

en charge financière exclusive par l'employeur de la réparation. Il y a là matière à réflexion [20].

L'apport de Claude Veil

Dans « Le concours médical » de juin 1959 Claude Veil, médecin psychiatre parisien, rapporte son expérience de chargé de consultation de Psychiatrie du travail sous le titre « Les états d'épuisement ». Les dépressions d'épuisement sont largement décrites historiquement dans l'école psychiatrique française**.** Il écrit : « *le concept d'état d'épuisement se révélait un bon outil intellectuel ... L'état d'épuisement est le fruit de la rencontre d'un individu et d'une situation. L'un et l'autre sont complexes, et l'on doit se garder des simplifications abusives. Ce n'est pas simplement « la faute à » telle ou telle condition de milieu, pas plus que ce n'est la faute du sujet ... l'enquête étiologique doit être menée avec prudence, minutie, ingéniosité.*

A travers l'histoire singulière d'Edith et son récit nous pouvons illustrer un élément clef déjà souligné par Claude Veil, « *pour des raisons impérieuses le candidat à l'épuisement se sent obligé de négliger sa fatigue et d'aller au-delà* ». Le sujet lui-même donne sa propre légitimité au caractère impérieux de ses efforts selon ses propres valeurs éthiques, ses ambitions et ses espoirs. La notion de surinvestissement est bien présente car très valorisée en milieu professionnel.

Ce même auteur décidément précurseur, détaille « les expédients utilisés par les patients » en évoquant l'alcool et le dopage. Il fait également référence à un trouble de l'adaptation ce qui n'est pas discutable puisque l'individu est placé en situation de s'adapter au contexte professionnel.

De fait, il existe bien d'autres situations d'épuisement que l'épuisement professionnel et avec l'évolution de notre société, sont décrites comme fréquentes aujourd'hui des situations d'épuisement comparables chez les sportifs ou les aidants familiaux [21-27].

Le schéma physiopathologique répond à celui du stress chronique par déséquilibre entre les demandes et les ressources de la personne avec la succession bien documentée depuis Selye des trois phases d'adaptation immédiate, de compensation puis d'épuisement [20-28]. Un des modes d'expression est celui de la décompensation brutale avec l'impossibilité d'aller plus avant, de faire un pas de plus ou tout effort supplémentaire. L'évolution clinique souvent favorable impose alors une réorientation professionnelle accompagnée d'une réévaluation des projets personnels [29].

Ce qui pourrait définir le syndrome d'épuisement professionnel aigu (SEPA) :

Les classifications nosographiques internationales (CIM10, DSM5) permettent déjà de bien qualifier ces troubles qu'il s'agisse de manifestations dépressives (F32.0, F32.1, F32.2) ou anxieuses (F40, F41). Il n'y a pas lieu de retarder leur prise en charge par un débat inutile. Il peut toutefois être proposé quelques spécifications particulières à l'épuisement professionnel.

Il s'agit d'un ensemble symptomatique apparenté à un trouble dépressif caractérisé ou à un trouble anxieux.

Il s'en particularise par l'existence constante **avant** sa survenue, d'une période de suractivité professionnelle au lieu et au temps du travail, mais parfois également en dehors (au domicile notamment) [28-30]. Ce surmenage professionnel est présenté comme librement consenti. Cette période d'hyperactivité est toujours supérieure à 3 mois et généralement supérieure à 6 mois. Elle s'accompagne d'un dépassement du seuil de fatigue, et elle est justifiée par une (des) raison(s) impérieuse(s) (objectif légitime aux yeux de la personne) comprenant toujours une composante professionnelle même si parfois idéalisée.

Parmi les deux critères cardinaux de l'épisode dépressif à savoir l'humeur dépressive et la diminution marquée de l'intérêt, cette diminution marquée de l'intérêt est spécifiquement focalisée sur le projet professionnel antérieur qui fait l'objet d'un rejet ou d'un désengagement [31]. Ce critère est indispensable. Ainsi le SEPA répond-il toujours à certains critères professionnels, une période significative de suractivité professionnelle, l'épuisement professionnel, sa légitimation et le désengagement professionnel.

Après retrait du milieu professionnel antérieur, l'évolution se fait vers l'amélioration entre 1 à 6 mois, au cours de laquelle un changement de projet professionnel ou une reconversion professionnelle est généralement indispensable. Elle peut conduire plus largement à un changement de l'échelle des valeurs.

Il ne s'agit pas d'un trouble de l'adaptation, dans la mesure où la symptomatologie est riche et importante, et dans la mesure où l'on peut considérer que l'élément stresseur est plutôt interne (raison impérieuse), ou légitime (d'aller au-delà de ses limites).

Prévention

Celle-ci peut s'envisager dans deux cadres hors l'entreprise et dans l'entreprise.

En milieu professionnel, la politique de prévention doit faire partie du projet d'entreprise ou du projet d'établissement [32]. Comme généralement la prévention passe par une politique globale. La prévention primaire, information, réduction des contraintes professionnelles, bon climat social prime toujours sur le dépistage précoce (prévention secondaire). Tout retard au diagnostic étant préjudiciable au patient, ceci justifie une politique active de dépistage. La prise en charge des patients après maladie (prévention tertiaire) relève du système de soins mais le retour au travail et le maintien en emploi concernent à nouveau les employeurs.

La prévention primaire ressort des entreprises [33-34]. Les entreprises productrices de bien et de services comme les administrations se doivent d'évoluer soumises aux nouveaux dogmes : développement durable, transition énergétique, numérisation, ubérisation, rapidité du retour sur investissement etc... Si le management par le stress a été remplacé dans l'esprit par le management bienveillant, d'autres modali-

tés telles que le *lean management* (amélioration des performances de l'entreprise par le développement de tous les employés) ou le management matriciel (regroupement de personnes ayant des compétences similaires dans l'entreprise), nécessitent des adaptations.

La communication confiante comme moyen de prévention primaire. En milieu professionnel, la communication avec les proches, les collègues et avec la hiérarchie doit être privilégiée pour une juste évaluation de la charge de travail et la confrontation à ses propres capacités de façon à ne pas se sentir dépassé.

La particulière gravité des affections psychiques justifie une surveillance médicale préventive ainsi qu'une information large sur les mécanismes et signes d'appel auprès des dirigeants comme des opérateurs. Le budget de la santé au travail est à reconsidérer au chapitre des investissements plutôt qu'à celui des coûts fixes. Les équipes pluridisciplinaires de santé au travail doivent être à tout le moins maintenues, formées, consultées, entendues.

Dépistage du stress chronique :

Le mécanisme initiateur du stress chronique justifie son dépistage systématique [35]. Nous avons préconisé dès 1996 la mesure systématique à chaque consultation de médecine du travail de la mesure du stress individuel perçu. Comme la douleur, le stress ne peut être estimé autrement que par le sujet. Et cela très simplement, grâce à une simple échelle visuelle analogique visuelle [36, 37]. Cette mesure facilite un repérage précoce et en cas de dépassement de seuil, offre l'occasion d'aborder en colloque singulier, certains aspects psychologiques telle que la conciliation de la vie familiale ou personnelle avec la vie professionnelle. Utilisée de façon collective, elle présente l'avantage, d'établir un niveau moyen de stress perçu par secteurs, service, atelier, direction et de mettre en évidence certaines situations ou disparités sans stigmatisation individuelle. Elle facilite la transmission de cette information à la hiérarchie. Elle en simplifie le signalement et suggère la correction des écarts, notion familière aux dirigeants ou acteurs de la qualité. Enfin son utilisation itérative permet de dépister chez certains sujets une aggravation ou un franchissement de seuil (critère d'alerte individuel). Au plan collectif pour les entreprises de taille suffisante le niveau moyen du stress perçu par les salariés constitue un indicateur de *reporting* ou d'évolution chronologique du climat social [38].

Les méthodes cliniques ou autres questionnaires dédiés au stress professionnel ou au burn-out restent d'intérêt selon l'importance du risque dans l'entreprise et le temps disponible à chaque entretien médical, infirmier ou médicotechnique.

Dépistage des troubles anxiodépressifs :

L'équipe pluridisciplinaire dans son volet médical saura rapidement détecter les affections latentes et orienter le sujet vers le milieu de soins lors d'atteinte isolée. Les atteintes collectives justifient d'une prise en compte par le volet technique des conditions de travail du secteur géographique concerné. Les procédures d'alerte sont applicables aux risques sévères tandis que les situations tendues relèvent d'une

analyse corrective des facteurs de risque. La mise en œuvre de telles enquêtes passe par le CHSCT lorsqu'il existe et suppose l'adhésion des différents partenaires sociaux pour être pleinement opérationnel.

Les facteurs de risque psychosociaux d'ordre professionnels ont bien été inventoriés par le rapport Gollac [39] ainsi que dans le thésaurus des expositions de l'Anses qui a ajouté certains facteurs de majoration liés à la personne ou à certains de ses actes ou engagements. Il existe de nombreux questionnaires d'évaluation des facteurs extérieurs de risques psychosociaux [40]. Ces outils sont largement diffusés. Le document unique d'évaluation des risques professionnels comme les fiches d'entreprise ou fiches de poste sont autant de moyens d'observation et de réflexion sur les usages et pratiques.

Hors l'entreprise

C'est le secteur de soins ayant la confiance du salarié qui est le mieux placé pour intervenir : médecin traitant, médecin psychiatre, psychologue etc.... Il peut être sollicité directement par le sujet ou après orientation par le médecin du travail. Tous ces échanges s'effectuent avec l'accord du patient et gagnent à être formalisés par écrit par courtoisie confraternelle et pour s'assurer que le patient a bien accompli la démarche souhaitée. Au moment de la reprise programmée de l'activité professionnelle la visite de pré-reprise avec le médecin du travail contribue au retour dans les meilleures conditions compatibles avec l'état de santé.

Le sujet lui-même, la connaissance de soi, l'appréciation de ses aspirations et de ses limites.

Certes, l'acceptation et la reconnaissance des symptômes de fatigue sont autant de clefs pour éviter de franchir même pour les « meilleures raisons », ses limites physiologiques et psychologiques. Le médecin peut y aider. Plus largement, la réflexion sur soi et sur ce qui conditionne nos choix peut éviter bien des situations de burn out. L'importance de la vie professionnelle dans l'histoire personnelle de chacun, dans la réalisation de ses ambitions, dans l'apport de ressources devrait pouvoir être arbitrée en toute sérénité. Entre l'investissement et le surinvestissement, il ne s'agit pas de limiter ses ambitions de nier le fameux « *Yes we can* » qui permet de se réaliser. Il faut pourtant aussi savoir se préparer à rebondir face à leur possible insatisfaction sans peur de l'échec. C'est alors qu'interviennent d'autres facteurs d'équilibre tel que le soutien de la famille ou des proches [41]. C'est alors qu'il peut être salutaire de nourrir d'autres projets professionnel ou non.

En conclusion, plus qu'un phénomène de mode l'épuisement professionnel est bien une réalité en rapport avec la mondialisation et les contraintes économiques de notre société. Le nombre de maladies psychiques reconnues d'origine professionnelle a été multiplié par 7 ces 4 dernières années. Parmi elles dans notre expérience la part des cas d'épuisement est de 23 %. Leur identification n'est pas simple. Les formes d'expression en sont généralement des états anxieux ou dépressifs faisant suite à une période de stress chronique de trois à six mois [42]. La prévention des causes et la réduction des facteurs de risque est nécessaire quelle que soit la taille de

l'entreprise [43, 44]. L'intensification du travail, l'individualisation des objectifs, les nouvelles formes de management concourent à la perte du collectif de travail. La rapidité de ces changements n'offre pas toujours le temps d'adaptation nécessaire aux opérateurs [45]. C'est pourquoi ces mutations nécessitent préparation, concertation et un accompagnement. Outre la prévention primaire, l'information, le repérage et la prise en charge de ces patients relèvent de la santé au travail mais également de l'ensemble des acteurs.

Le caractère multifactoriel de ces troubles justifie une forme de réparation particulière telle que mise en place aujourd'hui. En France, le médecin est impliqué dans la réparation en maladie professionnelle et se trouve conduit à porter un jugement dans un cadre insuffisamment précis sur les expositions professionnelles. Une fois constatée la réalité de la maladie, le lien direct et essentiel avec le travail habituel doit être établi. L'ambiguïté de la formulation notamment le sens à donner au qualificatif essentiel exigé par le législateur mériterait d'être précisé.

Le médecin du travail contribue à en prévenir la survenue par la double prévention individuelle et collective c'est-à-dire par le dépistage précoce et la connaissance du milieu de travail.

Mais une réponse pertinente se doit d'être beaucoup plus large, en visant, pour les entreprises, la mise en place d'organisations permettant de concilier la performance avec une nouvelle forme de management dit bienveillant. L'opérateur responsabilisé, isolé, performant, particulièrement exposé au stress chronique et à l'épuisement peut faire place à un équipier tout aussi responsable mais intimement convaincu du soutien de ses collègues et de sa hiérarchie.

RÉFÉRENCES

[1] Couturier D. Le Burn Out. Académie nationale de médecine, 2016.

[2] M-A.Desailly-Chanson et H.Siahmed (IGAS) alcd, (IGAENR) SE. Etablissements de santé — Risques psychosociaux des personnels médicaux : recommandations pour une meilleure prise en charge — Mise en responsabilité médicale : ecommandations pour une amélioration des pratiques. Inspection générale des affaires sociales 15/02/2017.

[3] Assemblée Nationale. Rapport d'information en conclusion des travaux de la mission d'information relative au syndrome d'épuisement professionnel ou burnout. 2017.

[4] Santé HAS. Fiche mémo : Repérage et prise en charge cliniques du syndrome d'épuisement professionnel ou burnout. 22/05/2017.

[5] Idris MA, Dollard MF, Winefield AH. The effect of globalization on employee psychological health and job satisfaction in Malaysian workplaces. J Occup Health 2011;53(6):447-54.

[6] Dall'Ora C, Griffiths P, Ball J. Twelve-hour shifts: burnout or job satisfaction? Nurs Times 2016;112(12-13):22-3.

[7] Alarcon GM. A meta-analysis of burnout with job demands, resources, and attitudes. Journal of Vocational Behavior 2011;79(2):549-62.

[8] Altinoz M, Cop S, Cakiroglu D, et *al.* The Influence of Organization Support Perceived in Enterprises on Burnout Feeling: A Field Research. Procedia — Social and Behavioral Sciences 2016;235:427-34.

[9] Garrosa E, Rainho C, Moreno-Jiménez B, et *al.* The relationship between job stressors, hardy personality, coping resources and burnout in a sample of nurses: A correlational study at two time points. International Journal of Nursing Studies 2010;47(2):205-15.

[10] Wang Z, Xie Z, Dai J, et *al.* Physician burnout and its associated factors: a cross-sectional study in Shanghai. J Occup Health 2014;56(1):73-83.

[11] Schulz R, Greenley JR, Brown R. Organization, management, and client effects on staff burnout. J Health Soc Behav 1995;36(4):333-45.

[12] Karasek R, Brisson C, Kawakami N, et *al.* The Job Content Questionnaire (JCQ): an instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. J Occup Health Psychol 1998;3(4):322-55.

[13] Siegrist J, Li J. Associations of Extrinsic and Intrinsic Components of Work Stress with Health: A Systematic Review of Evidence on the Effort-Reward Imbalance Model. Int J Environ Res Public Health 2016;13(4):432.

[14] Green AE, Albanese BJ, Shapiro NM, et *al.* The roles of individual and organizational factors in burnout among community-based mental health service providers. Psychol Serv 2014 ; 11(1):41-9.

[15] Fong TC, Ho RT, Au-Yeung FS, et *al.* The relationships of change in work climate with changes in burnout and depression: a 2-year longitudinal study of Chinese mental health care workers. Psychol Health Med 2015:1-12.

[16] Bragard I, Dupuis G, Fleet R. Quality of work life, burnout, and stress in emergency department physicians: a qualitative review. Eur J Emerg Med 2015;22(4):227-34.

[17] Rossler W. Depression and burnout. Praxis (Bern 1994) 2014;103(18):1067-70.

[18] Bianchi R, Boffy C, Hingray C, et *al.* Comparative symptomatology of burnout and depression. J Health Psychol 2013;18(6):782-7.

[19] Wurm W, Vogel K, Holl A, et *al.* Depression-Burnout Overlap in Physicians. PLoS One 2016 ; 11(3):e0149913.

[20] Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Is it Time to Consider the " Burnout Syndrome " A Distinct Illness? Front Public Health 2015;3:158.

[21] Madigan DJ, Stoeber J, Passfield L. Perfectionism and Burnout in Junior Athletes: A Three-Month Longitudinal Study. J Sport Exerc Psychol 2015;37(3):305-15.

[22] Barcza-Renner K, Eklund RC, Morin AJ, et *al.* Controlling Coaching Behaviors and Athlete Burnout: Investigating the Mediating Roles of Perfectionism and Motivation. J Sport Exerc Psychol 2016;38(1):30-44.

[23] Curran T, Appleton PR, Hill AP, et *al.* The mediating role of psychological need satisfaction in relationships between types of passion for sport and athlete burnout. J Sports Sci 2013 ; 31(6):597-606.

[24] Isoard-Gautheur S, Guillet-Descas E, Gaudreau P, et *al.* Development of burnout perceptions during adolescence among high-level athletes: a developmental and gendered perspective. J Sport Exerc Psychol 2015;37(4):436-48.

[25] Gustafsson H, Sagar SS, Stenling A. Fear of failure, psychological stress, and burnout among adolescent athletes competing in high level sport. Scand J Med Sci Sports 2016.

[26] Kokurcan A, Yilmaz Ozpolat AG, Gogus AK. Burnout in caregivers of patients with schizophrenia. Turk J Med Sci 2015;45(3):678-85.

[27] Akintola O, Hlengwa WM, Dageid W. Perceived stress and burnout among volunteer caregivers working in AIDS care in South Africa. J Adv Nurs 2013;69(12):2738-49.

[28] Matsumoto Y, Hoshiko M, Morimatsu Y, et *al.* Investigation of the relationship between convenient visits and doctors' fatigue using burnout and work engagement scales. Nihon Koshu Eisei Zasshi 2015;62(9):556-65.

[29] Espeland KE. Overcoming burnout: how to revitalize your career. J Contin Educ Nurs 2006 ; 37(4):178-84.

[30] Volpe U, Luciano M, Palumbo C, et *al.* Risk of burnout among early career mental health professionals. J Psychiatr Ment Health Nurs 2014;21(9):774-81.

[31] Painter J, Akroyd D, Elliot S, et *al.* Burnout among occupational therapists. Occup Ther Health Care 2003;17(1):63-78.

[32] Awa WL, Plaumann M, Walter U. Burnout prevention: a review of intervention programs. Patient Educ Couns 2010;78(2):184-90.

[33] Stier-Jarmer M, Frisch D, Oberhauser C, et *al.* The Effectiveness of a Stress Reduction and Burnout Prevention Program. Dtsch Arztebl Int 2016;113(46):781-88.

[34] Goetz K, Loew T, Hornung R, et *al.* Primary Prevention Programme for Burnout-Endangered Teachers: Follow-Up Effectiveness of a Combined Group and Individual Intervention of AFA Breathing Therapy. Evid Based Complement Alternat Med 2013;2013:798260.

[35] Duhault JL. Stress prevention and management: a challenge for patients and physicians. Metabolism 2002;51(6 Suppl 1):46-8.

[36] Lesage FX, Berjot S. Validity of occupational stress assessment using a visual analogue scale. Occup Med (Lond) 2011;61(6):434-6.

[37] Lesage FX, Berjot S, Deschamps F. Clinical stress assessment using a visual analogue scale. Occup Med (Lond) 2012;62(8):600-5.

[38] Gandhi S, Sangeetha G, Ahmed N, et *al.* Somatic symptoms, perceived stress and perceived job satisfaction among nurses working in an Indian psychiatric hospital. Asian J Psychiatr 2014 ; 12:77-81.

[39] Bodier MGM. Rapport Gollac 2011. Rapport Michel Gollac au ministère du travail, de l'emploi et de la santé.

[40] Consiglio C, Borgogni L, Vecchione M, et *al.* Self-efficacy, perceptions of context, and burnout: a multilevel study on nurses. Med Lav 2014;105(4):255-68.

[41] Tselebis A, Bratis D, Karkanias A, et *al.* Associations on dimensions of burnout and family support for a sample of Greek nurses. Psychol Rep 2008;103(1):63-6.

[42] Maslach C, Leiter MP. Early predictors of job burnout and engagement. J Appl Psychol 2008 ; 93(3):498-512.

[43] Wild K, Scholz M, Ropohl A, et *al.* Strategies against burnout and anxiety in medical education-implementation and evaluation of a new course on relaxation techniques (Relacs) for medical students. PLoS One 2014;9(12):e114967.

[44] Tian X, Liu C, Zou G, et *al.* Positive resources for combating job burnout among Chinese telephone operators: Resilience and psychological empowerment. Psychiatry Res 2015 ; 228(3):411-5.

[45] Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. Annu Rev Psychol 2001;52:397-422.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1189-1195, séance du 7 novembre 2017

Séance commune de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie d'Agriculture de France

« Émergence des maladies infectieuses : causes, détection, prévision »

COMMUNICATION

Les causes de l'émergence des maladies infectieuses

Mots-clés : Transmission de maladie infectieuse

The causes of the emergence of infectious diseases

Key-words: Disease Transmission, Infectious

Barbara DUFOUR *

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

RÉSUMÉ

Les grandes maladies infectieuses que les vétérinaires et les médecins des pays développés croyaient avoir vaincues dans les années 1980, ont refait parler d'elles d'une manière souvent dramatique dans les années 2000. Ainsi, la fièvre aphteuse a dévasté les troupeaux britanniques en 2001, la tuberculose bovine dont on avait espéré l'éradication après 50 années de lutte a ré-émergé au Royaume-Uni et en France... Parallèlement, de nouvelles maladies infectieuses, souvent zoonotiques, sont apparues chez l'animal et chez l'Homme : l'influenza aviaire HP H5N1 en 2003, le SRAS en 2003, le MERS-CoV en 2012...

Les raisons de ces émergences sont multiples car chaque maladie possède ses propres déterminants. Trois grands groupes de facteurs peuvent toutefois être cités : l'évolution des agents pathogènes (virus à ARN notamment), les modifications environnementales favori-

* UP MRZE UR EpiMAI, École vétérinaire d'Alfort, 7, avenue du général de Gaulle, 94700 Maisons-Alfort.

Tirés à part : Professeur Barbara Dufour, même adresse
Article reçu le 13 octobre 2017, accepté le 6 novembre 2017

sant le développement de vecteurs et de réservoirs, et les comportements humains. Les déplacements incessants des hommes, des animaux et de leurs produits sur la planète, la densification des populations et les déplacements massifs liés aux conflits sont probablement au cœur de ces évolutions.

Les enjeux pour l'avenir sont de comprendre les risques infectieux liés à ces évolutions afin de tenter de les prévenir. L'épidémiologie par la surveillance et l'investigation sera donc demain plus que jamais, au cœur de la prévention des maladies infectieuses.

SUMMARY

The most infectious diseases that veterinarians and doctors believed to have vanquished in the 1980s in developed countries, have repeatedly talked about them in an often dramatic way in the 2000s. Foot-and-mouth disease devastated British herds in 2001, bovine tuberculosis, which had been hoped for eradication after 50 years of fighting, has re-emerged in the United Kingdom and France ... At the same time, new infectious diseases, often zoonotic, have appeared in animals and in humans : HP avian influenza H5N1 in 2003, SARS in 2003, the MERS-CoV in 2012 ...

The reasons for these emergences are multiple because each disease has its own determinants. However, three main groups of factors can be cited: the evolution of pathogens (RNA viruses in particular), environmental changes favoring the development of vectors and reservoirs, and human behavior. The constant movement of humans, animals and their products on the planet, densification of populations and massive displacements linked to conflicts are probably at the heart of these evolutions.

For the future, the challenges are to understand the infectious risks linked to these evolutions in order to try to prevent them. Epidemiology through surveillance and investigation will be tomorrow more than ever, at the heart of the prevention of infectious diseases.

Les maladies émergentes sont définies par l'Organisation mondiale de santé animale (OIE) comme des « ***infections nouvelles, causées par l'évolution ou la modification d'un agent pathogène ou d'un parasite existant ».*** Cette définition met clairement l'accent sur l'aspect de nouveauté lié à l'émergence, certes centrée sur l'agent pathogène mais qui peut également se focaliser sur les hôtes ou les éventuels vecteurs. Une définition plus épidémiologique, proposée par Toma et Thiry en 2003 [6], permet de distinguer l'émergence vraie : ***« Maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative dans une population donnée, d'une région donnée et pendant une période donnée, par rapport à la situation épidémiologique habituelle de cette maladie »,*** de l'émergence médiatique c'est-à-dire de l'émergence perçue. Pour apprécier si une maladie émerge réellement au sens de la définition de Toma et Thiry, il est donc nécessaire de disposer d'une référence antérieure que la surveillance épidémiologique permet de fournir.

Au cours des 30 dernières années, de nombreuses maladies infectieuses ont connu une phrase d'émergence. On peut par exemple citer, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) en Grande-Bretagne en 1986, l'infection à virus West Nile en Amérique du Nord en 2000, l'influenza aviaire hautement pathogène H5N1 depuis 2003 en

Asie du Sud Est, le syndrome respiratoire aigu et sévère (SRAS) en Chine en 2003, le Middle East Respiratory Syndrom virus (MERS-CoV) en Arabie saoudite en 2012, la fièvre à virus Ébola apparue en Afrique (RCA) en 1962 et qui a émergé de manière particulièrement intense et dramatique en 2014 en Guinée, puis dans toute l'Afrique de l'Ouest.

La lutte et la prévention de ces émergences passent nécessairement par la compréhension de leurs déterminants.

Les déterminants de l'émergence des maladies sont multiples : il peut s'agit de facteurs liés à l'agent pathogène lui-même et à l'immunité qu'il peut induire dans les populations, à l'activité humaine ou encore à des modifications naturelles de l'environnement.

FACTEURS LIÉS À L'AGENT PATHOGÈNE

Les agents pathogènes infectieux évoluent comme toutes les espèces vivantes. Cependant leurs évolutions sont généralement rapides compte tenu de leur cycle vital très court et de leur mode de reproduction. Qu'il s'agisse de virus ou de bactéries, leur multiplication est dépendante de leurs interactions avec les espèces qu'ils infectent. Plus ces interactions sont nombreuses, plus la multiplication des agents pathogènes est importante et plus l'évolution de ces agents pathogènes sera favorisée.

Les virus à ARN (notamment ceux à ARN segmentés comme les virus influenza) sont des candidats privilégiés à ces évolutions. Pour se reproduire, ils doivent transformer leur ARN en ADN. Les inévitables erreurs de transcription peuvent conduire à des modifications évolutives. La multiplicité des virus d'une même famille est également un facteur d'échange de matériel génétique entre eux pouvant conduire à des évolutions adaptatives Au cours des dernières années, plusieurs maladies ont émergé en raison de ces évolutions génétiques. Le franchissement de la barrière d'espèce rendant zoonotiques ces infections, est une possible conséquence de ces évolutions. On peut ainsi citer l'apparition du virus H5N1 HP souche asiatique qui a colonisé rapidement l'Asie du Sud Est puis l'Afrique et l'Europe créant une panzootie sans précédent. Le syndrome respiratoire aigu et sévère (SRAS) est dû à un coronavirus qui provient à l'origine des chauves-souris et se serait propagé à l'Homme *via* des chats et/ou des civettes ; les chauves-souris infectées ne montraient pas de signes visibles de maladie [7]. Les augmentations récentes et inquiétantes des bactéries multirésistantes aux antibiotiques constituent un autre exemple de l'évolution néfaste des agents pathogènes.

Par ailleurs, la résistante naturelle ou induite (par vaccination notamment) des populations animales ou humaines évolue également. Dans les pays développés, le vieillissement de la population et les traitements contre des maladies majeures (cancers, Sida..) induisent une baisse transitoire ou définitive de l'immunité d'individus dont le nombre ne cesse de croitre avec les progrès médicaux. Par ailleurs,

l'éradication de certaines maladies par l'amélioration des conditions d'hygiène ou la vaccination généralisée ont certes diminué la mortalité mais les populations sont maintenant « naïves » vis-à-vis de ces agents pathogènes auxquels elles sont encore exposées, au cours de voyages par exemple. L'évolution de l'immunité vis-à-vis de l'hépatite A dans la population française illustre ce propos [4]. La lutte collective contre les grandes maladies animales a également contribué à créer des populations saines mais naïves sur le plan immunologique c'est-à-dire parfaitement réceptives aux agents pathogènes éradiqués de ces pays. La sélection génétique appliquée à certaines productions animales, en améliorant la production, n'a pas non plus contribué significativement à la robustesse des individus vis-à-vis des grandes maladies. Ainsi, la fièvre aphteuse, encore banale et relativement bénigne dans beaucoup de pays du sud, constitue une menace très lourde pour les cheptels améliorés et indemnes des pays du Nord.

FACTEURS LIÉS À L'ACTIVITÉ HUMAINE

L'activité humaine est certainement responsable de l'émergence ou de la réémergence de très nombreuses maladies infectieuses ou parasitaires à travers plusieurs facteurs :

— **La mondialisation des échanges** de personnes, d'animaux et de leurs produits est un facteur particulièrement important de la diffusion rapide et massive des agents pathogènes. Il est de surcroit extrêmement difficile de lutter efficacement contre cette diffusion dans la mesure où les déplacements sont considérables et où, il est impossible de contrôler l'état sanitaire des personnes avant leurs déplacements notamment lors de déplacements massifs de populations suite à des conflits par exemple. Par ailleurs, les temps de transports très courts favorisent le déplacement d'individus en phase d'incubation ; la diffusion du virus responsable du SRAS est un exemple illustratif de ce risque de diffusion. Pour les animaux, les contrôles (tests sérologiques et quarantaines) sont théoriquement possibles mais ils ne sont pas toujours pratiqués. Enfin, les animaux de la faune sauvages (oiseaux migrateurs notamment) échappent à toute possibilité de contrôle. Les récents épisodes d'influenza aviaire en élevage illustrent ces risques de circulation d'agents pathogènes et d'introductions régulières par les déplacements de faune sauvage.

— **L'augmentation des densités** de populations humaines dans différentes zones de la planète (Asie notamment) a conduit à une augmentation des densités animales corrélatives pour nourrir ces populations. Ces densités favorisent l'émergence de nouveaux agents pathogènes et leur circulation d'autant que dans ces zones souvent encore en développement, les relations entre animaux domestiques et populations humaines sont très étroites.

— **Les modifications du comportement** des individus peuvent également être cause d'émergence de certaines maladies. Ainsi, l'engouement croissant au cours des

30 dernières années pour les activités de plein air favorise les contacts avec certains vecteurs potentiellement porteurs de maladies (« footings » et maladie de Lyme par exemple). Le retour à la nature s'entend aussi pour les animaux des pays développés dont le confinement dans des élevages hors sol est de plus en plus mal perçu par les consommateurs de ces pays (développement des élevages pleins air de volailles et de porcs). Cette pratique du « plein air » conduit ainsi à de nouveaux risques de réémergence par contact avec une faune sauvage porteuse d'infections souvent éradiquées à grands frais des élevages (tuberculose bovine, maladie d'Aujeszky par exemple). Enfin, les modifications technologiques liées au progrès ont, quelque fois de manière insidieuse (développement de *listeria* en relation avec le développement de la chaine du froid), et d'autres fois de manière plus explosive (encéphalopathie spongiforme bovine en relation avec les modifications de fabrications de farines de viandes et d'os), été la cause d'émergence de grandes maladies.

— **L'engouement récent pour les NAC** (nouveaux animaux de compagnie) présente également des risques d'émergence ou de réémergence de maladies. Rappelons que les chiens de prairies américains peuvent être porteurs de *Yersinia pestis* [3], que les reptiles hébergent de manière silencieuses dans leur intestins des sérotypes peu fréquents de salmonelles, et que la rage à au moins une fois été réintroduite en France par une roussette d'Egypte ! [5]

FACTEURS LIÉS À L'ENVIRONNEMENT

L'environnement et ses modifications spontanées jouent également un rôle dans l'émergence ou la réémergence de certaines maladies.

Au premier chef, il faut citer le réchauffement climatique qui modifie la distribution géographique et les densités des vecteurs volants et de réservoirs de vecteurs aptères (petits rongeurs et leurs tiques). Ainsi, c'est très certainement le réchauffement climatique qui est responsable de l'implantation dans le sud de la France *d'Aedes albopictus* capable de transmettre de nombreuses arboviroses dont la dengue et le chikungunya. Ces deux maladies étaient des maladies exotiques, mais des épisodes autochtones sont apparus récemment dans la région de Montpellier [1].

Un autre élément marquant de la modification de l'environnement est l'important développement au cours des vingt dernières années du gros gibier en France (sangliers et cervidés) [2] et d'autres animaux de la faune sauvage. Ces animaux sont infectés par différents agents pathogènes (par exemple : les sangliers sont porteurs du virus de la maladie d'Aujeszky, ou les bouquetins dans le massif du Bargy sont infectés par *Brucella melitensis,* ou encore des blaireaux sont infectés par *Mycobacterium bovis* dans le Sud-Ouest). Ces animaux ont probablement été des victimes initiales d'infections par des animaux d'élevage mais maintenant que ces infections ont été éradiquées en élevage, la faune sauvage infectée constitue un risque de réémergence, particulièrement pour les élevages de « plein air ».

CONCLUSION

Les maladies infectieuses que l'on croyait vaincues à la fin du xxe siècle connaissent un regain d'actualité en raison de l'émergence de nouvelles maladies ou de leur réémergence. Le plus souvent, la cause de l'évolution de la situation épidémiologique de ces maladies n'est pas unique mais multifactorielle ; cependant, il est important de prendre conscience de l'importance de la part des facteurs humains dans ces évolutions.

Pour pouvoir lutter efficacement contre ces émergences ou réémergences, il convient de les détecter le plus précocement possible ; dans ce contexte la surveillance épidémiologique et l'investigation épidémiologique prennent une place capitale. Par ailleurs, comme nombre de ces maladies sont des zoonoses une collaboration équilibrée entre médecins et vétérinaires dans la ligne de celle prônée par le concept « une seule santé », parait indispensable en vue d'une meilleure surveillance des émergences.

RÉFÉRENCES

[1] Delisle E. *et al.* Foyer de cas autochtones de chikungunya à Montpellier, 2015. septembre-octobre 2014 BEH. No 13-14.

[2] Dufour B *et al.* Rapport de l'Anses sur la tuberculose bovine et la faune sauvage. 2011. Rapport réalisé par un groupe de travail de l'Anses, 119 pages.

[3] Duphlot V. États-Unis : un pitbull transmet la peste à trois personnes. La dépêche vét. 2015. 1308.

[4] Lepoutre A, *et al.* Séroprévalence de maladies à prévention vaccinale et de cinq autres maladies infectieuses en France. Résultats de deux enquêtes nationales 2008-2010. BEH 526 10 décembre 2013 41-42.

[5] Moutou F. *et al.* Rapport de l'Afssa sur la rage des Chiroptères en France métropolitaine. 2003. 70 pages.

[6] Toma B. et Thiry E. Qu'est-ce qu'une maladie émergente ? Epidémiologie et santé animale 2003. 44.1-11.

[7] Xing-Yi Ge *et al.* Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. 2013. *Nature*,30 octobre 2013 (DOI 10.1038/nature12711)

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

Venant d'une région où la filière canard gras est régulièrement menacée, avec l'euthanasie de milliers d'animaux, n'est-il pas possible de prévenir par la vaccination, comme chez les humains ?

Les virus influenza appartiennent à une grande famille qui comprend de très nombreux virus ne présentant pour la plupart d'entre eux pas d'immunité croisée. Il est donc impossible de vacciner préventivement. Par ailleurs lors qu'un virus menace la France,

comme c'est le cas actuellement avec un virus IAHP H5N8 une vaccination pourrait en effet être envisagée mais pour cela il faudrait disposer d'un vaccin de ce type (ce qui n'est pas le cas pour ce virus). Enfin, il faut ajouter qu'en cas de vaccination la plupart des exportations sont bloquées ; en effet, le vaccin si il limite les signes cliniques et réduit l'excrétion ne la supprime pas totalement ; une circulation silencieuse de l'infection est donc toujours suspectée dans le cas d'une vaccination.

M. Pierre BÉGUÉ

La brucellose du bouquetin pourrait-elle laisser un risque de développement de brucellose dans les élevages ? Y aurait-il des cas chez les vétérinaires qui aujourd'hui n'ont pas obligatoirement eu de contacts antérieurs, donc pas d'immunité ?

Les bovins et les petits ruminants sont réceptifs et sensibles à *B. melitensis* qui circule actuellement sur les bouquetins du massif du Bargy. La situation épidémiologique de l'infection sur les bouquetins du Bargy suggère donc l'existence d'un risque pour les élevages de ruminants de la zone. Cependant les experts de l'Anses ont estimé ce risque comme étant très bas (de 1 à 2 sur une échelle comptant 9 niveaux de risque) notamment en raison du fait que l'infection est ancienne chez les bouquetins (elle date probablement de la fin des années 1990 à partir des derniers foyers chez les petits ruminants domestiques) et que depuis cette date, seul un foyer domestique de brucellose a été enregistré en 2012 chez des bovins vivant dans la zone.

Pour la brucellose des vétérinaires : les jeunes vétérinaires n'ont effectivement pas été en contact avec l'infection grâce à l'éradication de cette zoonose majeure. Cependant, le risque de contamination de l'Homme à partir du réservoir sauvage semble très improbable dans la mesure où il faudrait qu'il soit en contact direct avec des bouquetins infectés en phase d'excrétion c'est-à-dire essentiellement pendant la mise bas. Les seules personnes actuellement exposés à ce risque sont les gardes de l'ONCFS qui pratiquent des prélèvements sur certains bouquetins notamment pour suivre l'infection sur cette espèce dans le massif du Bargy.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1197-1201, séance du 7 novembre 2017

COMMUNICATION

Système de veille automatique pour la détection de maladies animales émergentes

Mots-clés : Veille épidémiologique. Fouille de Textes.

An automatic surveillance system for emerging animal disease detection

Key-words: Épidémiologic Surveillance. Text Mining.

Mathieu ROCHE *,**

RÉSUMÉ

Cet exposé présente une méthode automatique d'extraction d'informations sur les maladies animales à partir du Web (PADI-web). PADI-web est un outil de fouille de textes pour la détection automatique, la catégorisation et l'extraction d'informations liées aux épidémies à partir d'articles de presse issus du Web. PADI-web se concentre actuellement sur cinq maladies animales exotiques et infectieuses et huit syndromes chez cinq animaux hôtes.

SUMMARY

This talk deals with a an automatic method for automatic extraction of animal disease information from the Web (PADI-web). PADI-web is a text mining tool for automatic detection, categorization, and extraction of disease outbreak information from Web news articles. Currently PADI-web monitors the Web for five exotic animal infectious diseases and eight syndromes related to five animal hosts.

* Cirad, TETIS, Montpellier, France
** TETIS, Univ. Montpellier, APT, Cirad, CNRS, Irstea, Montpellier, France

Tirés à part : M. Mathieu Roche, UMR TETIS – MTD, 500 rue J.F. Breton, 34093 Montpellier Cedex 5.
Article reçu le 21 octobre 2017, accepté le 6 novembre 2017

INTRODUCTION ET CONTEXTE

Dans le contexte de la « Veille sanitaire internationale » de la Plateforme nationale d'epidemiosurveillance en santé animale (Plateforme ESA), le Cirad, l'ANSES et la Direction générale de l'alimentation (DGAl) développent, depuis 2013, un système de veille automatique du Web qui effectue :

— La collecte quotidienne de dépêches épidémiologiques provenant de sources non officielles incluant les médias électroniques.
— L'extraction automatique d'informations issues de ces dépêches.
— Une restitution synthétique et agrégée de l'information (cartes, séries spatiotemporelles, etc.).

Le processus automatique de veille sanitaire en santé animale sur le Web [1] fondée sur les évènements est décliné en 4 principales étapes :

1) La collecte automatique d'articles sanitaires via des requêtes Web (sur la base de mots-clés).
2) La classification automatique des articles collectés selon leur contenu : *pertinents* (articles qui décrivent des évènements sanitaires liés à l'apparition des foyers de maladies exotiques ou nouvelles) et *non pertinents* (tout autre article).
3) L'extraction automatique de l'information sanitaire à partir des articles pertinents (maladie, date et lieu d'évènement, signes cliniques, hôtes touchés, etc.).
4) L'analyse et l'évaluation du processus à l'aide de connaissances d'experts du domaine.

Les maladies actuellement « surveillées » par ce système de veille sont *la peste porcine africaine*, *la grippe aviaire*, *la fièvre catarrhale ovine*, *la fièvre aphteuse* et *la maladie de Schmallenberg*. Le système est développé dans un cadre générique et permet la veille d'autres maladies.

Les sections suivantes synthétisent les approches automatiques mises en œuvre pour réaliser les trois premières étapes du processus.

ÉTAPE 1 : COLLECTE DES DONNÉES

Pour collecter des articles en provenance de sources non officielles du Web (dépêches, articles de journaux locaux, etc.), nous proposons une approche fondée sur des requêtes Web composées de termes tels que :

— des *noms de maladies* pour la ***veille propre à des maladies connues***,
— des combinaisons entre *des signes cliniques* et *des hôtes* pour une ***veille syndromique***.

Pour **identifier les termes utiles pour la veille**, nous avons effectué deux types d'actions qui se sont révélées parfaitement complémentaires :

— Nous avons recueilli directement, auprès des experts, les mots-clés qui caractérisent les maladies.

— Nous avons constitué un corpus (ensemble de données textuelles composé d'articles scientifiques et articles du Web) et effectué une tâche de *fouille de textes* sur celui-ci permettant d'obtenir des mots-clés caractéristiques qui ont été validés par les experts.

Pour l'identification des termes par fouille de textes, nous utilisons BioTex développé dans le cadre de l'ANR SIFR [1] (Semantic Indexing of French Biomedical Data Resources project). BioTex [2] exploite à la fois des informations statistiques et linguistiques pour extraire une terminologie à partir de textes libres. Les termes candidats sont tout d'abord retenus s'ils respectent des patrons syntaxiques définis (nom-adjectif, nom-préposition-nom, etc.) qui peuvent être spécifiques au domaine biomédical. Après un tel filtrage linguistique, un filtrage statistique est appliqué. Celui-ci mesure l'association entre les mots composant un terme en utilisant une mesure appelée C-Value [3] et en intégrant une pondération (TF-IDF — Term Frequency — Inverse Document Frequency). Le but de C-Value est d'améliorer l'extraction des termes complexes (composés de plusieurs mots) alors que la pondération TF-IDF met en exergue le pouvoir discriminant du terme candidat.

ÉTAPE 2 : CLASSIFICATION

Le but de cette étape est d'**identifier les documents pertinents** qui seront exploités à l'étape suivante. Le processus proposé et en cours d'évaluation s'appuie sur des méthodes de classification qui consistent à apprendre automatiquement un modèle à partir d'un corpus d'articles manuellement étiquetés en trois catégories : « nouveaux cas », « bilan » et « général ». Dans ce processus d'apprentissage, le corpus doit alors être au préalable représenté sous un format exploitable par les algorithmes ; dans notre cas nous avons utilisé le modèle de Salton [4]. Ce dernier consiste à représenter un corpus par une matrice où les lignes sont relatives aux descripteurs linguistiques (en général, *les mots*) et les colonnes sont associées aux documents. Les cellules de ces matrices donnent la fréquence d'apparition d'un descripteur dans un document. Ainsi, la matrice formée peut être utilisée pour effectuer diverses tâches automatiques, en particulier l'identification des documents pertinents (tâche de classification par apprentissage automatique) qui seront exploités à l'étape suivante (étape 3) du processus.

[1] http://sifr.strikingly.com

ÉTAPE 3 : EXTRACTION D'INFORMATION

L'extraction d'information (EI) est une tâche qui consiste à identifier automatiquement un ensemble d'informations jugées pertinentes à partir de données textuelles [5]. En nous appuyant sur ce principe, nous proposons une approche d'extraction automatique d'information à partir des documents collectés (étape 1) et classifiés (étape 2). Un des objectifs consiste à standardiser l'information sanitaire extraite à partir de données non-structurées issues du Web selon les mêmes principes que les données issues des sources officielles (OIE [2], FAO [3], ADNS [4]). Ceci pourra finalement produire un ensemble de données comparables et adaptées pour une analyse épidémiologique complète des événements sanitaires au niveau international.

L'approche de fouille de textes proposée permet l'**extraction de diverses informations épidémiologiques**, à savoir les *maladies*, les *hôtes*, les *signes cliniques*, les *lieux*, les *dates*, les *nombres de cas*. Un événement sanitaire doit être associé à un *lieu* (représenté par des coordonnées géographiques, une zone administrative, un pays), une *date*, ainsi qu'une *espèce touchée*, avec soit une *maladie confirmée*, soit des *signes cliniques*. Notre approche d'extraction d'information (EI) par fouille de données repose sur une méthode d'identification automatique de motifs en utilisant différents dictionnaires et traitements [5]. Ensuite, les règles découvertes automatiquement à partir d'un corpus manuellement annoté sont utilisées comme descripteurs dans un modèle d'apprentissage automatique (*machine learning*) pour prédire la pertinence des entités identifiées (lieux, dates, hôtes, etc.).

CONCLUSION

Cette étude apporte plusieurs contributions méthodologiques pour les dispositifs de veille sanitaire internationale en France (VSI). Tout d'abord, nous avons proposé une démarche générale et automatisée dédiée à la veille sur le Web de maladies animales infectieuses et exotiques. Comparativement aux autres systèmes de biosurveillance, notre approche se concentre sur une liste de maladies spécifiques, établie par des experts en santé animale. Avec ce type d'approche, nous pouvons extraire l'information épidémiologique importante à partir de données Web afin de fournir aux utilisateurs une information pertinente en temps réel sur les principales émergences sanitaires au niveau international. Nos résultats préliminaires sont très encourageants ; d'autres études devront être menées pour approfondir les différentes facettes de ce domaine complexe.

---

[2] World Organisation for Animal Health

[3] Food and Agriculture Organization of the United Nations

[4] Animal Disease Notification System

[5] *Geonames* utilisé pour identifier les noms de lieux (pays, régions, villes, villages etc.), *HeidelTime* utilisé pour marquer toutes les dates dans le texte, des dictionnaires de noms de maladies, de signes cliniques et d'hôtes obtenus avec un processus de fouille de textes.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Contexte :

Cette communication est une synthèse d'un travail mené collectivement avec de nombreux chercheurs et étudiants dans un cadre pluridisciplinaire [1], en particulier durant la thèse d'**Elena Arsevska** encadrée par **Renaud Lancelot**, **Barbara Dufour** et **Mathieu Roche**. Les autres chercheurs et ingénieurs (Cirad, INRA, Université de Montpellier) impliqués dans le projet sont : **Sylvain Falala, Alizé Mercier, Sarah Valentin, Samiha Fadloun, Jocelyn De Goër De Herve, Julien Rabatel, Pascal Poncelet, Arnaud Sallaberry**

Remerciements :

Ce travail est soutenu par la DGAL et par le projet SONGES (Région Occitanie et Fonds Européens de Développement Régional).

Lien :

http://www.cirad.fr/nos-recherches/resultats-de-recherche/2016/veille-sanitaire-sur-le-web-un-outil-pour-prevenir-la-propagation-des-maladies-animales

Contact :

Renaud Lancelot : renaud.lancelot (a) cirad.fr (Cirad, ASTRE)

Mathieu Roche : mathieu.roche (a) cirad.fr (Cirad, TETIS)

RÉFÉRENCES

[1] Arsevska, E., M. Roche, P. Hendrikx, D. Chavernac, S. Falala, R. Lancelot et B. Dufour. 2016. Identification of terms for detecting early signals of emerging infectious disease outbreaks on the web. *Computers and Electronics in Agriculture* 123, p. 104-115.

[2] Lossio Ventura J.A., Jonquet C., Roche M., Teisseire M. 2016. Biomedical term extraction: overview and a new methodology, *Information Retrieval Journal* — Springer, Volume 19, Issue 1, p.59-9.

[3] Frantzi K., Ananiadou S., Mima H. 2000. Automatic recognition of multi-word terms: the C-value/NC-value method. *Int. Jour. on Digital Libraries*, 3(2), p. 115-130.

[4] Salton, G. 1983. Introduction to Modern Information Retrieval. English. New York: Mcgraw-Hill College, p. 440.

[5] Poibeau, T. 2003. Extraction automatique d'information : du texte brut au Web seman- tique. Lavoisier, p. 238.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1203-1207, séance du 7 novembre 2017

CONCLUSIONS

Séance commune de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie d'Agriculture de France : *« Émergence des maladies infectieuses : causes, détection, prévision »*

Pierre BÉGUÉ *

Au terme de cette séance commune entre nos deux académies sur un sujet aussi préoccupant que les infections émergentes, quelles sont les grandes lignes qui se dégagent et quel futur envisager ?

L'augmentation des infections émergentes relève de trois causes principales, citées par tous les orateurs de cette réunion. La première est la modification de l'écosystème, généralisée à la planète entière et illustrée par une urbanisation croissante et une déforestation massive. La deuxième cause provient d'un défaut de la vigilance par les systèmes de contrôle, que ce soit en raison de moyens insuffisants ou d'instabilité politique. Enfin, la troisième cause est la survenue de résistances aux antiinfectieux ou de mutations génétiques qui font surgir des pathogènes très virulents.

Ces trois facteurs s'associent et sont actuellement aggravés par la mondialisation, les migrations, la circulation internationale très rapide des hommes et des animaux, et par le réchauffement climatique. Il ne faut pas omettre de souligner qu'aujourd'hui 70 % des infections émergentes chez l'homme sont des zoonoses.

La liste des infections émergentes nouvelles est longue : les plus récentes dans nos mémoires sont l'infection à VIH, l'hépatite C, le SRAS dû à un coronavirus SRS-CoV, la grippe aviaire à A/H5N1, l'infection à Ebola et l'épidémie à virus ZIKA. Les infections anciennes et ré-émergentes sont centrées par la multirésistance aux anti-infectieux, les plus menaçantes à ce jour étant la tuberculose, l'infection à *S. Aureus* et récemment les *E. Coli* multirésistants. Elles font réfléchir sur l'importance de surveiller de près les pratiques de l'antibiothérapie afin d'économiser la sensibilité aux antiinfectieux.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Il faut ajouter à cela les modifications de nos comportements sociaux ou alimentaires, qui créent de nouveaux types d'infections chez l'homme: par exemple l'anisakiase par consommation de poissons crus ou encore l'infection à Listeria par conservation au frigidaire d'aliments contaminés par Listeria.

Quel que soit le type d'infection nouvelle sa détection rapide est une priorité signalée par tous.

Elle ne peut s'opérer que par un système de surveillance très structuré tel que celui du CDC aux Etats-Unis ou celui de l'Agence française de santé avec l'Institut de la veille sanitaire (InVs). Par un circuit permanent veille-alerte-surveillance l'agence doit détecter dans une masse d'informations la survenue d'une émergence. La détection d'une situation inhabituelle repose en grande part sur la compétence et l'expertise du personnel de surveillance (cliniciens et biologistes). Actuellement des travaux sont en cours pour l'exploitation des données (big data), afin de tenter d'obtenir des informations plus rapides sur l'ensemble des pays de la planète.

L'avenir de la lutte contre ces infections émergentes ne peut passer que par la qualité de la surveillance et de l'information.

La qualité de la surveillance est dominée par la rapidité de la détection mais aussi par la compétence des épidémiologistes. Pour cela, il est maintenant indispensable que les pays en développement, d'où proviennent souvent les maladies infectieuses émergentes, puissent disposer d'équipements adaptés et de personnels formés. L'intensification de la recherche est urgente et il faut citer un projet associant l'Institut Pasteur à un certain nombre d'institutions et d'hôpitaux pour développer une recherche très vaste sur la connaissance des infections émergentes, à la fois sur la transmission de ces infections, les mécanismes de résistance, les relations hôte-agent pathogène, le franchissement de la barrière d'espèce, etc...(Projet Labex).

Dans la pratique la mise en évidence d'une infection émergente nouvelle réclame de la part des autorités sanitaires des mesures rapides mais qui soient applicables aux yeux d'une nouvelle société plus complexe qu'au début du siècle dernier. Savoir communiquer sans créer de panique tout en maitrisant la circulation des contacts, savoir aussi informer efficacement les pays du Nord comme ceux de Sud que les risques peuvent rapidement s'étendre et que la globalisation des conséquences d'une infection nouvelle est devenue une réalité.

La coopération des équipes Nord-Sud travaillant en réseaux, souvent initiés par l'OMS, doit impérativement se développer de façon durable si l'on veut accéder à une qualité de veille sanitaire égale pour tous. On ne peut pas conclure sans se souvenir de la justesse des propos de Charles Nicolle dans le Destin des maladies infectieuses, qui concluait ses leçons en prévoyant l'apparition de nouvelles maladies infectieuses qui dépendaient dans l'avenir du comportement des hommes et de la civilisation.

*
* *

André Laurent PARODI (Membre de l'Académie nationale de médecine)

Depuis une vingtaine d'années, les maladies infectieuses que l'on croyait vaincues dans les pays développés, font un retour remarqué sous forme d'émergences ou de ré émergence.

Au cours des quatre dernières décennies le monde a connu, en moyenne, une pandémie émergente chaque année. Ces pandémies sont toujours la première cause de mortalité dans les pays du Sud (15 Millions de décès par an).

Depuis 1970, plus de 335 maladies nouvelles ou occasionnées par de nouveaux agents pathogènes sont apparues. ; 75 % de ces maladies sont d'origine animale. Ce sont des Zoonoses.

Des circonstances favorables à leur apparition sont multiples. Ce sont, l'accroissement rapide de la démographie mondiale, l'urbanisation croissante, le vieillissement des populations, les désordres immunitaires plus fréquents du fait de ce même vieillissement, de la pratique plus courante des greffes d'organes, de maladies ; c'est encore l'augmentation explosive et la rapidité des déplacements internationaux, une demande croissante de viandes, de produits laitiers et d'ovoproduits génératrice d'un commerce international qui se fait souvent entre pays en voie de développement et pays développés ; la multiplication des contacts entre humains et animaux domestiques (avec, notamment, la mode des « nouveaux animaux de compagnie ») ou d'espèces sauvages à la faveur de la popularité des sports de nature. Ce sont aussi des déplacements massifs de populations migrantes, précaires, souvent accompagnées d'animaux et des concentrations humaines dans des conditions à hauts risques sanitaires.

Ce sont aussi de nouvelles pratiques de productions animales. Il s'agit d'élevages à haute densité et à forte uniformité de sexe, d'âge et souvent génétique, d'animaux généralement « naïfs » vis-à-vis d'agents infectieux. Parfois encore de concentrations animales massives maintenues dans une promiscuité étroite avec les hommes.

Des perturbations environnementales contribuent aussi à ces émergences et ré émergences.

Le réchauffement climatique désormais reconnu, est en cause notamment dans l'extension de l'aire d'occupation de certains insectes vecteurs tels que le Moustique Tigre (*Aedes albopictus)* vecteur de la Dengue et du Chikungunya présents dans le Sud de notre pays depuis 2010. C'est le cas encore de la déforestation à la faveur de laquelle est apparue l'épidémie à virus Nipah en Malaisie, propagée par des Chauves-Souris frugivores ayant colonisé des vergers lorsque leur habitat forestier a été détruit et contaminant ainsi les populations villageoises. C'est le cas encore des

grands travaux d'irrigation le barrage d'Assouan en Egypte, responsable en 1977 d'une forte ré émergence de la Fièvre de la Vallée du Rift à la faveur de la pullulation des moustiques qu'il entraînée.

C'est enfin la conséquence, sans doute moins connue mais non moins réelle, des graves perturbations subies par biodiversité. Depuis 1970, on constate le déclin d'environ 30 % des espèces animales (Mammifères, Oiseaux, Amphibiens, Reptiles, Poissons,...). Quelles relations entre ce constat et l'émergence ou la ré émergence de plus de 300 maladies transmissibles dans le même temps ? Un exemple : celui de l'accroissement des nouveaux cas de Maladie de Lyme aux USA, actuellement chiffrés à 30 000 par an et probablement 300 000 selon certains épidémiologistes. La diminution croissante des populations d'Opossum, traditionnel réservoir de l'agent infectieux *Borrelia burgdorferi,* a conduit les Tiques à se nourrir sur un autre petit Mammifère, la Souris à Pattes blanches, dont on sait qu'elle héberge la bactérie à des taux bien plus élevés que le fait l'Opossum.

Ces constats et ces alertes ont conduit les Instances internationales en charge de la santé publique et de la santé animale à décider d'actions conjointes. Celles ci s'inscrivent dan le Concept « One Health », une seule Santé. Ce concept émergent intègre les relations existant entre la santé animale, la santé de l'Homme et l'environnement. Il souligne l'importance de cette collaboration dans une démarche conjointe visant à contrôler les risques sanitaires, notamment dans le domaine des maladies transmissibles, émergentes ou ré émergentes, d'origine animale ; en organisant une veille sanitaire commune visant à un dépistage précoce ; en mettant en œuvre des méthodes communes de contrôle de ces maladies et en évaluant et signalant l'impact des perturbations de notre environnement sur leur apparition. En outre, il intervient dans le domaine de la thérapeutique, s'agissant des traitements appliqués conjointement à l'Homme et à l'Animal et notamment de l'Antibiothérapie.

Les fondateurs et protagonistes du concept « Une seule Santé », réunis à l'initiative de la *Wildlife Conservation Society (WCS),* sont la FAO, l'OIE ou Organisation mondiale de la Santé animale, l'OMS, l'UNICEF et la Banque mondiale. Comme cela a été rappelé au cours de cette séance, ils se sont donné pour mission, à travers les Agences et Institutions nationales et l'action des personnels de Santé de l'Homme et des Animaux, de détecter les causes de ces maladies et d'en assurer, autant que faire se peut, la détection et la prévision.

Dans les cas d'apparition d'une maladie potentiellement épidémique, ils édicteront les règles destinées à en limiter l'extension.

Cette mise en commun des moyens et des procédures est en plein accord avec ce qu'il est convenu de dénommer les « Principes de Manhattan » de la Wildlife Conservation Society (2004), lesquels rappellent que « Seule la destruction des barrières qui existent entre les agences, les individus, les spécialités et les secteurs (de compétence) permettra de libérer l'innovation et l'expertise capables de répondre aux défis qui menacent la santé des populations humaines, des populations animales domestiques et sauvages et l'intégrité des écosystèmes.

Nous sommes désormais à l'ère de « One World, One Health » (OWOH) et nous devons imaginer des solutions multidisciplinaires, anticipées et évolutives capables de répondre aux défis qui indubitablement nous attendent. »

Plus que jamais, l'action conjointe de nos deux médecines apparaît nécessaire.

Faut-il rappeler que dès sa fondation, en 1820, notre Compagnie a institutionnalisé cette alliance en associant aux Médecins qui la composaient, des Pharmaciens et ... des Vétérinaires !

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1209-1225, séance du 14 novembre 2017

Séance commune de l'Académie nationale de Pharmacie et de l'Académie nationale de médecine : *« Actualités sur la prise en charge du diabète »*

COMMUNICATION

Diabète de type 2 : les médicaments hypoglycémiants et leurs risques cardiovasculaires

Mots-clefs : Diabète de type 2. Angiopathies diabétiques. Hypoglycémiants. Maladies cardiovasculaires

Type 2 diabetes : hypoglycaemic drugs and their cardiovascular risks

Key-words: Diabetes Mellitus. Type 2. Diabetic Angiopathies. Hypoglycemic Agents. Cardiovascular Diseases

Bernard BAUDUCEAU *, Lyse BORDIER *

Les auteurs déclarent avoir effectué des interventions ponctuelles à la demande de la plupart des firmes pharmaceutiques impliquées dans le traitement du diabète.

RÉSUMÉ

Les complications cardiovasculaires du diabète de type 2 constituent la cause principale de la mortalité de ces patients. L'amélioration du pronostic repose sur une stratégie thérapeutique qui doit intégrer la gestion de l'hyperglycémie chronique mais également la prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire. L'importance d'un équilibre glycémique optimal est attestée par les études comportant un suivi prolongé. L'établissement de la sécurité cardiovasculaire des nouvelles classes thérapeutiques a nécessité la mise

* Service d'Endocrinologie. Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 69 avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé. France. Auteur correspondant : bernard.bauduceau@wanadoo.fr.

Tirés à part : Professeur Bernard Bauduceau, même adresse
Article reçu le 7 septembre 2017, accepté le 6 novembre 2017

en place d'études spécifiques dont certaines ont démontré des avancées majeures. Ces progrès ont permis et permettront plus encore, d'obtenir une diminution de l'incidence ou de l'aggravation des complications cardiovasculaires du diabète.

SUMMARY

Cardiovascular complications of type 2 diabetes are the main cause of mortality in these patients. The improvement of the prognosis requires a therapeutic strategy that must integrate the management of chronic hyperglycemia but also the management of all the cardiovascular risk factors. The importance of optimal glycemic control is demonstrated by studies with prolonged follow-up. Establishment of cardiovascular safety in the new therapeutic classes has been proven by specific studies, some of which have demonstrated major advances. These advances have made possible and will further lead to a reduction in the incidence or worsening of cardiovascular complications of diabetes.

INTRODUCTION

En France, 5 % de la population, soit plus de 3 millions de personnes, présentent un diabète de type 2 et les complications cardiovasculaires de la maladie constituent la cause principale de la surmortalité de ces patients. Plus de 90 % d'entre eux sont suivis par des médecins généralistes si bien que la prise en charge de ces patients constitue pour eux un problème quotidien. Outre le nombre de ces malades, les difficultés proviennent d'une certaine remise en cause des certitudes médicales portant sur l'intérêt d'un équilibre glycémique optimal dans la prévention des complications micro mais surtout macroangiopathiques. Dans le même temps, la mise sur le marché de nouvelles classes médicamenteuses complique les arbres décisionnels dans l'organisation des traitements et laisse planer un doute quant à la sécurité de leur prescription. Cette optimisation de l'équilibre glycémique doit naturellement s'intégrer dans le cadre plus vaste d'une prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire ainsi que l'a rappelé récemment l'Académie nationale de Médecine [1].

Pour répondre à ces questions, les sociétés savantes et la Haute Autorité de Santé (HAS) se sont appuyées sur les très nombreuses études afin d'établir les recommandations d'une bonne prise en charge [2, 3]. Enfin, dans la mesure où les données scientifiques progressent rapidement, la SFD (Société Francophone du Diabète) vient de publier une prise de position actualisée sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du diabétique de type 2 [4].

Les conséquences du traitement du diabète sur les complications cardiovasculaires

En définitive deux questions fondamentales se posent dans le traitement du diabète de type 2 et sur ses conséquences dans le domaine des complications cardiovasculaires :

— Un équilibre glycémique de qualité permet-il de limiter les complications cardiovasculaires du diabète ?
— Peut-on affirmer la parfaite sécurité notamment sur le plan cardiovasculaire des nouvelles classes médicamenteuses ... Mais aussi des plus anciennes ?

Pour répondre à ces questions, deux types d'études ont été menés. Les premières se sont attachées à évaluer le bénéfice d'un équilibre glycémique optimal en comparant une population traitée de façon intensive à un groupe de patients suivis de façon habituelle. L'objectif des secondes était de vérifier la sécurité cardiovasculaire du médicament à évaluer, en la comparant celle d'un autre groupe de patients dont l'équilibre glycémique était identique mais assuré par d'autres classes médicamenteuses. Ce dernier type d'étude est exigé par la Food and Drug Administration (FDA) et l'European Medicines Agency (EMA) depuis 2008. Cette demande ne concerne pas les anciennes molécules comme la metformine ou les sulfamides puisque les exigences lors de leur une mise sur le marché étaient moins sévères qu'aujourd'hui.

Les études permettant d'évaluer le bénéfice d'une normalisation de la glycémie

Ce sont les études les plus anciennes qui ont permis d'affirmer qu'un équilibre glycémique optimal permettait de globalement limiter les complications du diabète bien que le bénéfice observé soit plus net pour la micro angiopathie que pour la macro angiopathie. Ces études comportent la même structure et s'intéressent à une population ciblée de patients diabétiques randomisés en 2 groupes. Un groupe est traité de façon intensive avec des objectifs ambitieux en matière de glycémie, de pression artérielle ou de lipides tandis que l'autre reçoit un traitement conventionnel. À la fin de l'étude, dont la durée est variable, le nombre des événements est comptabilisé permettant de conclure à la supériorité ou non d'une prise en charge intensive (tableau 1).

L'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) constitue la référence en matière de diabète de type 2 [5]. Cette étude a mis en évidence une réduction de 25 % des complications microvasculaires dans le bras intensif. En revanche, les complications macrovasculaires n'ont pas été diminuées de manière significative en dépit d'une tendance à la réduction des infarctus du myocarde de 16 % dans le groupe intensif.

Dans l'étude observationnelle de suivi de l'UKPDS qui a été prolongée 10 ans de plus, tous les patients ont fait l'objet d'une prise en charge habituelle par leur médecin si bien que le niveau de l'HbA1c est devenu similaire dans les 2 groupes. L'étude de suivi a comparé les deux groupes selon le bras initial de traitement. Dans le groupe initialement intensif, les complications microvasculaires ont été réduites de 24 %, la mortalité de 13 % et les infarctus de myocarde de 15 % [6]. Ainsi, la persistance de cet effet bénéfique à long terme du traitement initialement intensif a été constatée sur les complications micro mais également macroangiopathiques faisant évoquer la notion d'une mémoire glycémique.

	UKPDS 1998	UKPDS 2008	ACCORD	ADVANCE	VADT	VADT suivi
Caractéristiques du diabète	Diagnostic Récent		>10 ans Haut risque	> 8 ans Haut risque	> 11,5 ans Haut risque	
Age (ans)	53		62	66	60	
Durée de suivi (ans)	10	17	3,5	5	6	9,8
HbA1c (%) Dans les 2 bras	7 vs 7,9	7,8	6,4 vs 7,5	6,5 vs 7,3	6,9 vs 8,4	Différence 0,2 à 0,3
Effets sur la Microangiopathie	Positif	Positif	Positif	Positif (néphropathie)	Non significatif	
Effets sur la Macroangiopathie	Non significatif	Positif	Non significatif	Non significatif	Non significatif	Positif
Effets sur la mortalité globale	Non significatif	Positif	Négatif	Non significatif	Non significatif	Non significatif

Tableau 1. — Les différentes études évaluant l'effet de l'équilibre glycémique

Trois grandes études ont été publiées en 2008 : Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), Action in Diabetes and Vascular disease, perindopril And indapamide Controlled Evaluation (ADVANCE) et Action to Control Cardiovascular risk in diabetes Study Group (ACCORD) [7, 8, 9]. Ces études concernaient des populations plus âgées que celle de l'UKPDS avec des complications plus fréquentes puisque près du tiers des patients était en prévention secondaire. Le traitement intensif a globalement permis d'obtenir une diminution des complications microangiopathiques au prix d'une majoration des hypoglycémies. En revanche, malgré une tendance favorable dans les études ADVANCE et VADT, aucune amélioration significative des complications macrovasculaires, notamment cardiaques, n'a été notée. Ce fait provient très probablement de la durée relativement courte de ces études (3 à 5 ans) au regard de celle de l'UKPDS qui a duré 20 ans.

Le suivi de l'étude VADT après une durée globale de suivi de près de 10 ans a confirmé ces données puisque les événements cardiovasculaires ont diminué de 17 % dans le bras initialement intensif. Cependant, la diminution de la mortalité cardiovasculaire de 12 % n'a pas atteint le seuil de la significativité [10].

L'effet de l'équilibre glycémique sur les complications macroangiopathiques ne se manifeste donc qu'à long terme contrairement à ce qui se passe pour la microangiopathie.

Enfin, une majoration de la mortalité a été observée dans le bras intensif de l'étude ACCORD dont les objectifs glycémiques étaient les plus ambitieux et pour tout dire déraisonnables. Après l'arrêt prématuré de cette étude, les HbA1c des 2 groupes sont devenues semblables mais la mortalité globale est restée plus élevée dans le groupe initialement traité de façon intensive [11]. Cette mortalité s'est avérée plus importante chez les sujets du groupe intensif qui n'avaient pas répondu au traitement et

n'avaient pas atteint les objectifs. En revanche, les sujets qui avaient bien répondu à la thérapeutique tiraient bénéfice de l'amélioration de l'HbA1c. Les hypoglycémies, initialement mises en cause, semblent en fait un marqueur de la fragilité des patients plutôt que directement responsables de la majoration des décès.

Les conclusions de ces différentes études ont prêté à de nombreuses discussions mettant même en doute l'intérêt d'obtenir un bon équilibre glycémique pour limiter les complications macroangiopathiques alors que l'effet sur la microangiopathie était cependant confirmé. Toutefois, la méta-analyse publiée en mai 2009 a montré, en regroupant les résultats des études UKPDS, PROACTIVE, ADVANCE, VADT et ACCORD, qu'un contrôle glycémique intensif réduisait de 15 % l'incidence des événements coronaires sans majorer la mortalité [12].

Les études évaluant les risques et les bénéfices d'une molécule donnée

La question de la sécurité cardiovasculaire de la rosiglitazone a suscité une polémique infondée comme l'a montré l'étude RECORD, en dehors du risque bien connu d'insuffisance cardiaque avec cette classe médicamenteuse [13]. Cette affaire a jeté une suspicion sur l'ensemble des glitazones en dépit des résultats intéressants bien que non significatifs de la pioglitazone dans l'étude PROACTIVE [14, 15].

A la suite de cette inquiétude suscitée par la prescription des classes médicamenteuses originales, la FDA et l'EMA ont demandé aux firmes pharmaceutiques désirant introduire sur le marché de nouvelles molécules, d'effectuer des études de sécurité cardiovasculaire. La structure de ces études diffère des plus anciennes puisqu'elles ne portent plus sur le bénéfice lié à la réduction du niveau glycémique mais sur l'effet propre du médicament utilisé. Ainsi, l'un des bras reçoit la molécule à évaluer et l'autre un traitement classique. Le niveau de l'HbA1c doit être identique ou du moins très proche entre ces 2 bras, ce qui amène fréquemment à majorer le traitement du groupe contrôle. Ce fait doit être bien compris, car une lecture rapide des résultats pourrait inciter à conclure que le médicament n'a pas d'effet sur la glycémie et est donc sans intérêt.

Toutes les nouvelles classes médicamenteuses se sont donc soumises à ces directives de façon à démontrer leur sécurité d'emploi et si possible leur apport dans la protection cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 indépendamment de leur effet sur la glycémie.

Le critère le plus souvent utilisé est le MACE qui regroupe les événements cardiovasculaires majeurs : décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal et AVC non fatal.

En revanche, les anciennes classes médicamenteuses n'ont pas été et ne seront probablement pas soumises à ce type d'études très onéreuses. Ainsi, leur sécurité ne peut être appréciée qu'à la lecture des études anciennes mais également à l'aide de registres qui reflètent l'utilisation de ces médicaments dans la « vraie vie ».

Les effets cardiovasculaires des médicaments hypoglycémiants

Lorsque ces modifications du mode de vie ne sont pas suffisantes pour parvenir aux objectifs glycémiques ou quand les chiffres de glycémie sont très élevés avant leur mise en œuvre, le recours à la pharmacopée s'avère indispensable. La mise récente sur le marché de nouvelles classes médicamenteuses permet de mieux individualiser le traitement mais nécessite de bien les connaître pour organiser au mieux la démarche thérapeutique (tableau 2).

	Efficacité sur la glycémie	Effet sur le poids	Risque hypoglycémique	Bénéfice cardiovasculaire
Metformine	++	⟺	non	Sécurité démontrée
Inh. alphaglucosidases	+	⟺	non	Pas de bénéfice
Sulfamides	++	⇧	oui	Sécurité non démontrée Pas d'étude
i-DPP4	++	⟺	non	Sécurité démontrée
iSGLT2	++	⇩	non	Bénéfice démontré
Analogues du GLP-1	+++	⇩⇩	non	Bénéfice démontré pour le liraglutide
Insuline	++++	⇧⇧	oui ++	Sécurité démontrée pour la glargine

Tableau 2. — Les effets des différentes classes médicamenteuses.
Adapté de la prise de position de la SFD

La metformine

La metformine demeure de façon consensuelle, le traitement de première intention d'autant que son coût est très faible. Cette molécule est efficace et peut être associée à toutes les autres classes. Elle offre l'intérêt d'agir sur l'insulinorésistance, de ne pas induire d'hypoglycémies et d'être neutre ou favorable sur le poids.

Les effets secondaires sont marqués par des troubles digestifs qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement si une augmentation progressive des doses et la prise après les repas n'en limitent pas l'apparition ou l'intensité.

À la suite de la modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la posologie maximale est aujourd'hui fixée à 3 grammes par jour pour un Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) supérieur à 60 ml/mn/1,73 m^2, à 2 grammes par jour pour un DFG de 45 à 60 ml/mn/1,73 m^2 et à 1 gramme par jour pour un DFG de 30 à 45 ml/mn/1,73 m^2. En dessous de 30 ml/mn/1,73 m^2, la metformine doit être interrompue de même qu'en cas d'affection intercurrente ou avant la réalisation

d'une imagerie nécessitant une injection de produit iodé. Ces mesures de prudence permettent d'éviter la survenue d'une acidose lactique qui est rare mais dont la gravité est redoutée.

L'intérêt tout particulier de la metformine dans la protection cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 avait déjà été souligné par les résultats de l'analyse d'un sous-groupe de patients obèses dans l'étude UKPDS [16]. En effet, un traitement précoce par la metformine dans le groupe intensif permettait de réduire de 39 % les infarctus du myocarde après 10 ans et d'un tiers lors de l'étude de suivi. De façon parallèle la mortalité toute cause était également diminuée de façon significative.

L'étude du registre REACH suggère que la metformine a un effet bénéfique sur la mortalité des sujets diabétiques en prévention secondaire. Ce bénéfice est observé également dans des sous-groupes autrefois récusés pour cette option thérapeutique comme les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou une insuffisance cardiaque [17].

Ces résultats confirment l'intérêt d'une utilisation très large de la metformine en initiation du traitement mais également en association avec toutes les classes médicamenteuses y compris l'insuline.

Les sulfamides

En cas d'insuffisance de la metformine, la prescription d'une bithérapie comporte l'ajout d'un sulfamide hypoglycémiant selon les recommandations de la HAS essentiellement pour des raisons économiques [3]. L'utilisation des sulfamides de nouvelle génération comme le glimépiride ou le gliclazide doit être privilégiée d'autant que la prise unique quotidienne permet d'améliorer l'observance. La posologie doit débuter par une faible dose puis l'intensification du traitement nécessite la prudence et se faire par paliers.

L'étude ADVANCE réalisée chez 11140 patients diabétiques de type 2 a comparé un traitement intensif de la glycémie en visant une HbA1c à 6,5 % avec du gliclazide versus un traitement conventionnel avec un objectif d'HbA1c à 7 % [18]. Si le critère principal composite a été atteint au prix d'une majoration des hypoglycémies sévères, ce résultat n'a été obtenu que grâce à une protection vis à vis de la néphropathie. En effet, il n'y a pas eu d'impact de cette stratégie thérapeutique sur les événements macroangiopathiques. Cette étude ne permet cependant pas d'apprécier globalement le rôle de la classe des sulfamides puisque ces médicaments étaient présents dans les 2 bras.

La prescription d'une auto-surveillance glycémique est nécessaire en cas d'utilisation des sulfamides afin d'adapter la posologie et de dépister d'éventuelles hypoglycémies notamment en fin d'après-midi. Ces accidents peuvent être silencieux ou de présentation atypique notamment chez les personnes âgées si bien que leur fréquence est largement sous-estimée en pratique médicale courante [19]. Les hypo-

glycémies induites par cette classe médicamenteuse peuvent être prolongées notamment en cas d'insuffisance rénale, aussi un DFG inférieur à 40-50 ml/mn/1,73 m^2 contre-indique leur utilisation.

Les sulfamides favorisent la prise de poids et souffrent enfin d'un déficit dans la durabilité de l'effet par rapport aux gliptines ou inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP-4) [20]. Toutes ces considérations expliquent que le maintien du traitement par iDPP-4 soit deux fois supérieur à celui par sulfamides dans l'étude ODYSSEE [21].

Le répaglinide peut être rapproché des sulfamides en tant qu'insulinosécréteur. L'intérêt de cette molécule tient à une plus courte durée d'action, à une plus grande efficacité sur les glycémies post-prandiales et à une utilisation possible en cas d'insuffisance rénale modérée. Toutefois, le répaglinide est responsable d'hypoglycémies, nécessite plusieurs prises quotidiennes et n'est pas recommandé, faute d'études, chez les malades de plus de 75 ans.

Enfin, les dernières publications laissent enfin planer un doute quant à la sécurité de prescription des sulfamides sur le plan cardiovasculaire. Dans une grande étude de cohorte suédoise concernant 52 760 patients, une majoration du risque de maladie cardiovasculaire, des décès toute cause et des hypoglycémies sévères a été notée chez des patients recevant une association metformine-sulfamides versus metformine-iDPP-4. Le risque d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals était majoré de 17 % sous sulfamides par rapport aux patients sous iDPP-4. Les sulfamides doublent le risque d'hypoglycémie sévère et augmentent la mortalité toute cause de 25 %. Parmi cette classe, le glibenclamide était le médicament qui procurait les plus grands risques [22].

Des biais important, notamment de recrutement, sont constatés dans les différentes méta-analyses mais après ajustement statistique, les risques de morbi-mortalité des sulfamides demeurent significatifs bien que diminués [23, 24].

Les conséquences des différentes propriétés des sulfamides selon leur durée d'action, la puissance de leur effet hypoglycémiant et leur interférence sur les canaux potassique des cellules des cellules myocardiques influant sur le pré conditionnement ischémique, font l'objet de débat [25]. Cependant, une étude de registre menée en Angleterre a comparé le suivi de 1863 des patients traités par glimépiride ou glibenclamide (longue durée d'action et moindre spécificité pancréatique) et celui de 1574 malades traités par gliclazide, glipizide ou tolbutamide (courte durée d'action et forte spécificité pancréatique). Aucune différence n'a été notée en ce qui concerne la mortalité totale ou cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux de nature ischémique. En revanche, les hypoglycémies sévères étaient près de 3 fois plus fréquentes chez les patients traités par les sulfamides de longue durée d'action [26].

Quoi qu'il en soit la prudence est donc de réserver les sulfamides aux patients à faible risque hypoglycémique et sans antécédents cardiovasculaires.

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases :

La classe des inhibiteurs des alpha-glucosidases est bien connue depuis de nombreuses années. Ses inconvénients sont représentés par une efficacité modérée avec une diminution de l'HbA1c de l'ordre de 0,5 % et par des troubles digestifs à type de flatulence ou de diarrhée qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. En revanche, ils offrent l'intérêt d'être peu coûteux, de bien agir sur les glycémies post-prandiales et de ne pas entraîner d'hypoglycémies.

L'étude STOP-NIDDM, antérieure aux récentes demandes des autorités de santé, démontrait l'intérêt d'une prise en charge précoce au stade même de l'intolérance aux hydrates de carbone. Dans ce travail, l'acarbose a permis de réduire de 49 % le risque relatif de survenue d'événements cardiovasculaires et tout particulièrement des infarctus du myocarde [27]. Cependant, l'évaluation du risque cardiovasculaire n'était pas l'objectif principal de l'étude qui portait sur la prévention du diabète. Enfin, le nombre d'événements a été très faible (2 infarctus du myocarde dans le groupe acarbose contre 19 dans le groupe placebo).

Dans l'étude ACE, 6522 patients ont été recrutés dans 176 hôpitaux chinois et suivis pendant une médiane de 5 ans. Dans cette cohorte de patients coronariens intolérants au glucose, 3272 ont reçu de l'acarbose et 3250 du placebo. La prise d'acarbose (50 mg trois fois par jour) ou de placebo a été ajoutée au traitement habituel de patients présentant une coronaropathie. Le résultat portant un critère composite (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde et Accident Vasculaire Cérébral non fatal, hospitalisation pour angor instable ou pour insuffisance cardiaque) n'a montré aucune différence significative entre les 2 groupes. Cette étude ne confirme donc pas les résultats contestés de STOP-NIDDM et ne s'inscrit pas en faveur de la responsabilité des glycémies post-prandiales dans la survenue des accidents cardiovasculaires [28].

Les inhibiteurs de la DPP-4 (iDPP-4)

Les iDPP-4 ou gliptines font partie de la classe des incrétines. L'effet incrétine qui est diminué chez les patients diabétiques de type 2, est lié à l'action du Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1). Cette hormone est sécrétée par certaines cellules intestinales et est physiologiquement dégradée en quelques minutes par la dipeptidyl peptidase-4. Le GLP-1 agit en augmentant la sécrétion d'insuline et en inhibant celle du glucagon de façon adaptée au niveau de la glycémie mais également en ralentissant la vidange gastrique et en réduisant l'appétit.

Deux types de classes thérapeutiques ont été développées en s'appuyant sur l'effet incrétine. Les gliptines inhibent la DPP-4 et limitent la dégradation du GLP-1 endogène et les agonistes des récepteurs du GLP-1 qui, du fait de la modification de la séquence peptidique du GLP-1, les protège de leur dégradation par la DPP4.

Les iDPP-4 restaurent des taux physiologiques de GLP-1, s'administrent per os, ne provoquent pas d'hypoglycémie, ont un impact pondéral neutre et n'entraînent pas de trouble digestif. Toutes ses propriétés rendent cette classe médicamenteuse très bien adaptée aux malades fragiles ou à risque hypoglycémique.

Par prudence, il est recommandé de ne pas les prescrire chez les patients aux antécédents de pancréatite.

La parfaite sécurité cardiovasculaire a été établie dans l'étude TECOS avec la sitagliptine [29]. L'étude EXAMINE avec l'alogliptine qui n'est pas commercialisée en France, a montré une discrète tendance à la majoration des hospitalisations pour insuffisance cardiaque tandis que cette complication s'est avérée significative dans l'étude SAVOR avec la saxagliptine [30, 31]. L'explication de ce phénomène fait l'objet de discussions et n'a pas été confirmée dans une large étude de cohorte portant sur l'ensemble des incrétines [32]. Toutes ces études ont donc démontré l'absence d'effet délétère sur l'apparition des événements cardiovasculaires mais sans entraîner leur réduction, à équilibre glycémique équivalent, du moins après simplement quelques années de recul.

Le principal reproche qui est fait aux gliptines par rapport aux sulfamides, est centré sur le prix de la boîte de médicament. Cette approche ne prend pas en compte la réduction des coûts liés à l'auto surveillance glycémique et aux hypoglycémies. Ce fait a conduit à une certaine restriction de leur utilisation dans les recommandations de la HAS même si cet argument n'apparaissait pas de façon explicite [3].

Les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2)

Cette nouvelle classe médicamenteuse, qui n'est pas encore disponible en France, offre un mode d'action original indépendant de l'action de l'insuline en limitant la réabsorption rénale du glucose. Il est donc possible de l'associer à tous les autres médicaments, insuline comprise, avec une efficacité intéressante puisque qu'elle semble au moins égale à celle des iDPP-4. Ces médicaments ont également un effet favorable sur le poids, la pression artérielle et n'entraînent pas d'hypoglycémies.

En revanche, une majoration des effets indésirables est à souligner. Les plus communs sont représentés par les mycoses génitales notamment chez les femmes. Les symptômes liés à l'hypovolémie, conséquence de la majoration de la diurèse, quelques cas d'acidocétose chez les patients insulinopéniques ainsi qu'une tendance à l'augmentation des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) a été signalée. Le rôle de l'hyperviscosité sanguine liée à l'hémoconcentration due à l'effet diurétique a été soulevé pour expliquer cette augmentation du nombre des AVC [33]. Enfin, une majoration des fractures et des amputations a été notée avec la canagliflozine.

Les résultats positifs de l'étude EMPA REG OUTCOME montrent pour la première fois dans l'histoire des antidiabétiques oraux, un effet favorable de l'empagliflozine qui permet d'obtenir une réduction significative de 15 % des événements cardiovasculaires. Cet effet est rapidement obtenu aussi bien à la dose de 10 que de

25 mg d'empagliflozine. Une diminution remarquable de 38 % de la mortalité cardiovasculaire et de 35 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque est également notée [34].

Le mécanisme du bénéfice obtenu sur le plan cardiovasculaire est discuté. Le rôle de l'effet diurétique vient immédiatement à l'esprit mais les conséquences de l'élévation du glucagon ont été également évoquées. Plus récemment, l'augmentation discrète de la cétonémie et en particulier du β-hydroxybutyrate, a semblé à l'origine de cet effet favorable. En effet, ce corps cétonique dont la concentration sanguine est multipliée par 2 à 3 sous inhibiteurs du SGLT2, est facilement assimilé et oxydé, renforçant les capacités métaboliques du myocarde. Ce mécanisme permettrait d'expliquer la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque observées au cours de l'étude EMPA-REG OUTCOME [35].

L'étude CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) avec la canagliflozine récemment publiée confirme ces résultats favorables avec une diminution de 14 % du critère principal au prix d'une majoration des cas d'acidocétose, des fractures et des amputations [36].

Les résultats de l'étude DECLARE (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events) avec la dapagliflozine sont donc très attendus.

Cette classe médicamenteuse semble aussi apporter une protection rénale aussi bien avec la avec la canagliflozine que dans EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine [37, 38]. Le mécanisme de cet effet favorable serait lié à la majoration du sodium parvenant à la macula densa du fait du blocage de sa réabsorption ce qui induirait une modification de la pression intraglomérulaire.

La mise sur le marché français de cette classe médicamenteuse, déjà largement commercialisée dans le monde, est donc très attendue par les médecins français et leurs patients.

Les analogues du GLP-1

Les analogues du GLP-1 qui nécessitent une ou deux injections quotidiennes ont été enrichis par la mise sur le marché de formes hebdomadaires et de nouvelles molécules sont en développement. Ces médicaments ont pour intérêt une efficacité qui est supérieure à celle des antidiabétiques oraux, l'absence d'hypoglycémie et un effet très favorable sur le poids [39].

Les effets secondaires les plus fréquents sont représentés par les troubles digestifs qui s'amendent habituellement au bout de quelques semaines [40]. En revanche, la réalité des complications thyroïdiennes et pancréatiques a pu être complétement écartée.

La sécurité cardiovasculaire a été affirmée par les résultats de l'étude ELIXA avec le lixisenatide qui n'est pas commercialisé en France, mais sans montrer de bénéfice particulier [41]. L'étude LEADER avec le liraglutide a mis en évidence un effet

significatif sur le plan cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque dont 81 % en prévention secondaire avec une réduction de 13 % du critère composite principal composé des décès d'origine cardiovasculaire, des infarctus du myocarde et des AVC non fatals [42].

Tous les constituants du MACE se situent dans la zone favorable contrairement à l'étude EMPAREG OUTCOME dont les bons résultats sont « tirés » par le critère « mort cardiovasculaire ».

Ces résultats remarquables sont confirmés par l'étude SUSTAIN 6 avec le sémaglutide, un analogue hebdomadaire du GLP-1 non encore commercialisé, avec une réduction de 26 % du MACE 3 points au prix d'une majoration de la rétinopathie observée chez les patients dont l'équilibre glycémique s'est rapidement et spectaculairement amélioré [43].

Cette classe médicamenteuse apporte un outil très intéressant chez les patients diabétiques de type 2 en surpoids, mais elle est peu utilisée chez les malades très âgés en raison des risques de troubles digestifs susceptibles d'aggraver la dénutrition. D'ailleurs l'expérience de l'utilisation de cette classe médicamenteuse est très limitée au-delà de 75 ans et n'est donc pas recommandée surtout chez les patients fragiles.

Enfin, l'association d'un analogue du GLP-1 avec une insulinothérapie offre un intérêt tout particulier chez les patients diabétiques obèses et très insulinorésistants en échec d'une insulinothérapie basale.

L'insuline

La nécessité d'initier une insulinothérapie au cours du diabète de type 2 est une circonstance fréquente et souvent redoutée par les malades. Cependant, l'acceptation de l'insuline est le plus souvent acquise après quelques mois en raison de la dédramatisation des injections et du bien-être apporté par le traitement. L'initiation de l'insulinothérapie nécessite une éducation thérapeutique adaptée qui, dans l'idéal, doit être fournie au malade lui-même. Cette démarche est indispensable puisque la titration de l'insulinothérapie constitue le prérequis à l'obtention d'un équilibre glycémique optimal [44, 45].

Certains arguments incitent à ne pas retarder l'insulinothérapie, voire à l'utiliser d'emblée. Ainsi, les contre-indications aux antidiabétiques oraux, notamment l'insuffisance rénale, l'importance du déséquilibre glycémique, la présence de signes d'insulinopénie c'est à dire une perte de poids en dépit d'une alimentation satisfaisante, la survenue d'un épisode médical aigu lié ou non au diabète, une intervention chirurgicale et certaines situations individuelles médicales ou sociales constituent les circonstances les plus habituelles imposant le passage à l'insulinothérapie.

Les objectifs de cette insulinothérapie sont d'améliorer l'équilibre glycémique en limitant le risque d'hypoglycémie et de conserver la qualité de vie. Si tous les schémas d'insulinothérapie sont possibles, l'injection unique d'un analogue lent est

la façon la plus simple et la plus sûre de débuter une insulinothérapie. Les nouveaux analogues lents de l'insuline, glargine 300 et degludec (cette dernière n'est pas commercialisée de façon isolée en France) ont pour intérêt d'offrir une plus longue durée d'action, une meilleure stabilité et d'entraîner moins d'hypoglycémies notamment la nuit.

Cependant, peu d'études ont démontré spécifiquement l'effet de protection cardiovasculaire de l'insulinothérapie en dehors de son action directe sur le niveau glycémique comme dans l'UKPDS.

L'étude ORIGIN avait pour objectif d'évaluer l'intérêt de la glargine chez des patients pré-diabétiques ou diabétiques de type 2 présentant un haut risque cardiovasculaire [46]. Cette étude d'une durée de plus de 6 ans portant sur une cohorte de 12 537 patients a conclu à un effet neutre d'une insulinothérapie relativement précoce sur les complications cardiovasculaires et l'incidence des cancers au prix d'une majoration des hypoglycémies et d'une modeste prise de poids.

L'étude DEVOTE avait pour but d'établir la non infériorité de l'insuline degludec par rapport à la glargine. Les résultats obtenus ont démontré l'absence de différence significative sur les complications cardiovasculaires définies par le MACE mais une réduction des accidents hypoglycémiques sévères notamment nocturnes [47].

CONCLUSION

Les résultats des grandes études publiées ces dernières années confirment l'importance de normaliser la glycémie des patients diabétiques comme l'a rappelé l'Académie nationale de Médecine [1]. La lutte contre les complications cardiovasculaires du diabète nécessite une éducation thérapeutique adaptée, une individualisation des objectifs glycémiques, la prévention des hypoglycémies comprenant la prescription de l'auto mesure glycémique mais également la prise en charge l'ensemble des facteurs de risque. L'étude STENO 2 illustre parfaitement l'intérêt d'un contrôle optimal des facteurs de risque cardiovasculaire qui permet de réduire des complications macroangiopathiques et de la mortalité de plus de 50 % [48]. Ce but nécessite de bien hiérarchiser les indications thérapeutiques et de privilégier les médicaments qui ont fait la preuve de leur sécurité d'emploi ou qui ont démontré une efficacité sur les complications notamment cardiovasculaires. C'est pour s'inscrire dans cette démarche que la Société Francophone du Diabète a publié une prise de position sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du diabétique de type 2 [4].

L'augmentation de l'espérance de vie des patients diabétiques de type 2 est l'heureuse conséquence de cette démarche qui doit s'attacher à normaliser la glycémie mais également à intervenir sur les facteurs de risque cardiovasculaires qu'il est possible de traiter. Cet objectif passe par l'implication des patients dans la gestion de cette maladie chronique dans le cadre d'une bonne coopération avec l'équipe soignante qui doit être multidisciplinaire.

RÉFÉRENCES

[1] Jaffiol C, Godeau P. Les complications du diabète de type 2 exigent une prévention multifactorielle qui passe obligatoirement par un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique. Communiqué de l'Académie nationale de Médecine du 6 octobre 2015.

[2] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et *al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2015;58:429-42.

[3] HAS. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. http://www.has-sante.fr

[4] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, B. Charbonnel B, et al pour la Société Francophone du Diabète.Prise de position de la Société Francophone du Diabète sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du diabétique de type 2. Médecine des maladies Métaboliques. 2017;115: 577-93.

[5] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854-65.

[6] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359:1577-89.

[7] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et *al* ; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.

[8] N Engl J Med. 2009;360:129-39.

[9] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et *al.* ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2560-72.

[10] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et *al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2545-59.

[11] Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et *al* ;VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.

[12] N Engl J Med. 2015;372:2197-206.

[13] Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, et *al.* ACCORD Study Group. Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. N Engl J Med. 2011;364:818-28.

[14] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D et *al.* Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009;373:1765-72.

[15] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et *al* ; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet. 2009;373:2125-35.

[16] Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. Arch Intern Med. 2010;170:1191-1201.

[17] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et *al.* ; PROactive Investigators.Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1279-89.

[18] UKPDS 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352:854-65.

[19] Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, et *al* ; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. Arch Intern Med. 2010 ; 170:1892-9.

[20] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M,, et *al.* ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2560-72.

[21] Halimi S. Les hypoglycémies iatrogènes chez le diabétique de type 2 : un manque préjudiciable de données ? Médecine des maladies Métaboliques. 2011;5:357-58

[22] Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2013;67:307-16.

[23] Valensi P, de Pouvourville G, Benard N, Chanut-Vogel C, Kempf C, Eymard E, et *al.* Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. Diabetes Metab. 2015;41:231-8.

[24] Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A.

[25] Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. Diabetes Res Clin Pract. 2016;117:39-47.

[26] Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. Diabetes Care. 2017;40:706-14.

[27] Charbonnel B. Quelle place reste-t-il pour les sulfamides hypoglycémiants dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ? Une place très réduite. Médecine des maladies Métboliques. 2017;11:539-542.

[28] Riddle MC. Modern Sulfonylureas: Dangerous or Wrongly Accused? Diabetes Care. 2017 ; 40:629-631.

[29] Douros A, Yin H, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Pharmacologic Differences of Sulfonylureas and the Risk of Adverse Cardiovascular and Hypoglycemic Events. Diabetes Care. 2017;40:1506-13.

[30] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA. 2003;290:486-494.

[31] Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, et *al* ; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30309-1.

[32] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et *al* ; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 ; 373:232-42.

[33] White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et *al* ; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369:1327-35.

[34] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et *al* ; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369:1317-26.

[35] Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et *al* ; CNODES Investigators. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. N Engl J Med. 2016;374:1145-54.

[36] Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, et *al.* Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4:411-9.

[37] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et *al* ; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-28.

[38] Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A " Thrifty Substrate " Hypothesis. Diabetes Care. 2016;39:1108-14.

[39] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et *al* ; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644-57.

[40] Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et *al.* Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;382:941-50.

[41] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et *al* ; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:323-34.

[42] Zinman B, Schmidt WE, Moses A, Lund N, Gough S. Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of <7 % without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme. Diabetes Obes Metab. 2012 ;14:77-82.

[43] Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et *al* ; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet. 2010;375:1447-56.

[44] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et *al* ; ELIXA Investigators.Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373:2247-57.

[45] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et *al* ; LEADER Steering Committee;LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311-22.

[46] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et *al* ; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-44.

[47] Khunti K, Davies MJ, Kalra S. Self-titration of insulin in the management of people with type 2 diabetes: a practical solution to improve management in primary care. Diabetes Obes Metab. 2013;15:690-700.

[48] Arnolds S, Heise T, Flacke F, Sieber J. Common standards of basal insulin titration in type 2 diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2013;7:771-88.

[49] Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, et *al.* ORIGIN Trial Investigators.

[50] Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012 ; 367:319-28.

[51] Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et *al* ;DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:723-732.

[52] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:580-91.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1227-1236, séance du 14 novembre 2017

COMMUNICATION

De l'enregistrement glycémique continu au pancréas artificiel biomécanique : Quand ? Pour qui ? Quels délais ?

Mots-clés : Pancréas artificiel. Insulines/usage thérapeutique. Diabète de type 1

Key-words: Pancreas. Artificial. Insulins/therapeutic use. Diabetes Mellitus. Type 1

Jacques BRINGER *, Jérôme PLACE *, Éric RENARD *

RÉSUMÉ

Malgré des progrès indéniables, le traitement du diabète de type 1 est imparfait puisque près de 75 % des patients ne peuvent atteindre les cibles glycémiques visant à prévenir à la fois les complications et les hypoglycémies à l'origine d'une lourde altération de la qualité de vie et de la sécurité des diabétiques. L'innovation remarquable des systèmes de surveillance continue du glucose avec capteurs mesurant le glucose interstitiel sous cutané de façon prolongée et quasi-permanente et, en parallèle, le perfectionnement des pompes à insuline ont constitué des étapes importantes permettant de réduire la variabilité glycémique et donc la vulnérabilité de ces patients. Les systèmes de pancréas artificiel (boucle fermée) permettent le contrôle des débits d'insuline administrés par la pompe en fonction des niveaux glycémiques enregistrés grâce à un logiciel transmettant un algorithme régulateur de la quantité d'insuline injectée en continu. Cette modulation fine, réactive et synergique offre la potentialité d'atteindre un contrôle glycémique optimal avec une restauration de la sécurité et de la qualité de vie des diabétiques les plus instables. Deux types de pancréas artificiels ont fait l'objet d'essais cliniques menés dans des conditions de vie réelle sur une durée maximale de 3 mois. Le premier, mono-hormonal, régule la glycémie au moyen de la seule perfusion d'insuline. Le second, bi-hormonal, associe le glucagon à l'insuline afin de réduire plus efficacement encore le risque d'hypoglycémie. Le premier pancréas artificiel « hybride » disponible contrôle la glycémie de façon automatisée tout au long de la journée et de la nuit mais nécessite, aux moments des repas, l'intervention humaine afin d'injecter un bolus

* Service des maladies endocriniennes, Hôpital Lapeyronie, 371 avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier cedex 5 ; e-mail : j-bringer@chu-montpellier.fr

Tirés à part : Professeur Jacques Bringer, même adresse
Article reçu et accepté le 6 novembre 2017

permettant de mieux endiguer la vague hyperglycémique post prandiale. Ce système est commercialisé aux États Unis depuis avril 2017. Le système bi-hormonal, encore expérimental, apparaît plus performant en réduisant plus encore le risque d'hypoglycémie. Cependant, dans sa version actuelle, sa plus grande complexité et son volume encombrant ne favorisent pas son acceptation au long cours par les patients. En l'attente du résultat d'études cliniques menées à long terme sur de plus larges effectifs, les données des essais cliniques de l'un ou de l'autre des 2 systèmes de pancréas artificiel portent sur près de 600 patients diabétiques de type 1. Ils démontrent leur capacité à améliorer le contrôle glycémique et à réduire le nombre d'hypoglycémies tout en facilitant la vie des diabétiques dont l'attente est forte pour une homologation prochaine en Europe.

SUMMARY

Despite remarkable advances, type 1 diabetes treatment remains imperfect whereas almost 75 % of patients are unable to reach glycaemic targets aiming to prevent both specific complications and hypoglycaemia and therefore heavy impairment in quality of life and safety for people living with diabetes. The outstanding innovation of the continuous glucose monitoring systems (CGMS) with subcutaneous sensors permanently and long-term reading glucose levels in interstistial fluid, and improvement of insulin pumps as well, represented major steps reducing glycaemic variability and patients vulnerability. Artificial pancreas systems combine CGMS, computer algorithms, and drug pumps to reach automated therapy for type 1 diabetics. Such a precise, reactive and synchronized closed-loop system give an optimal glycaemic control reducing the burden of diabetes and restoring safety and better quality of life for brittle patients. Two types of artificial pancreas have been assessed through clinical trials in outpatients setting for a 3-month maximal period. The first (single hormone system) controls glycaemia with insulin-only infusion rates. In the second (dual-hormone system), micro-bolus of glucagon are associated with insulin infusion to better prevent hypoglycaemia. All artificial pancreas have a partly hybrid system or fully automated regulation of the hormonal insufion based on algorithm-generated inputs relying on continuous glucose monitoring systems readings. The fist closed-loop system recently approved and available in US include an automating insulin delivery all along the day and manual meal-priming bolus to better decrease the post-prandial hyperglycaemic wave. The experimental dual-hormone system appears able to decrease the risk for hypoglycaemia more efficiently. However, in the present model, its high complexity and cumbersome volume decrease long-term acceptance of the patients. Pending the findings of much larger and long-term studies, data from randomised-controlled trials have included a total of almost 600 patients with type 1 diabetes. The meta-analysis of these studies shows that artificial pancreas systems are effective at better controlling glycaemia and reducing hypoglycaemia when compared to either conventional pump therapy or sensor-augmented pump therapy. Moreover they make life easier for diabetics with a strong expectation for an approval in Europe.

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 survient principalement les enfants et les jeunes adultes et représente 5 à 10 % de la totalité des diabètes observés dans le monde. La progression de ce type de diabète augmente d'environ 3 % par an, atteignant 6 % chez les jeunes enfants.

Malgré les progrès indéniables de l'insulinothérapie, le contrôle reste un challenge pour la majorité des personnes avec un diabète de type 1. Son traitement intensif ralentit la progression des complications à long terme du diabète incluant la rétinopathie avec une perte de la vision, l'insuffisance rénale, les neuropathies, ainsi que la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Les grands essais cliniques visant à intensifier le contrôle glycémique afin de prévenir les complications (Diabetes Control and Complications Trial) et l'évaluation observationnelle à long terme des interventions et complications du diabète (EDIC Study) ont montré que l'insulinothérapie intensive visant un taux d'hémoglobine A1c (HbA1c) de 7 % induisait un risque incontournable d'hypoglycémies sévères révélées par une perte de connaissance, une crise épileptique, ou une confusion requérant l'assistance d'une tierce personne [1, 2].

Le taux d'hypoglycémies sévères persiste en dépit de l'introduction des analogues de l'insuline et de l'autocontrôle glycémique [3]. Ces observations confirment que le traitement du diabète de type 1 ne peut se limiter à la réduction des hyperglycémies mais doit viser la prévention des hypoglycémies à l'origine d'un risque vital pour le diabétique et d'une insécurité avec altération considérable de la qualité de vie.

CONTRÔLER LA GLYCÉMIE ET RÉDUIRE LE RISQUE D'HYPOGLYCÉMIES SÉVÈRES

La réduction du taux d'HbA1c s'accompagne d'une élévation du risque d'hypoglycémie, en particulier asymptomatique, durant la nuit. La constatation de « décès au lit » chez les jeunes diabétiques en bonne santé, sans anomalie lors de l'autopsie, rend compte de l'importance vitale de la prévention de tels accidents. L'enregistrement continu du glucose interstitiel a confirmé la concomitance de la survenue d'une hypoglycémie et du décès [4, 5, 6]. De multiples études ont rapporté l'allongement de l'intervalle QT durant les hypoglycémies chez les personnes sans problème cardiaque. De plus, l'hypoglycémie apparaît capable d'induire plus de troubles du rythme et de la repolarisation cardiaque durant la nuit par comparaison à sa survenue au cours de la journée [7]. Cette différence pourrait être liée à une variabilité physiologique de la régulation autonome cardiaque avec une réduction du tonus sympathique et, en regard, une augmentation relative de l'activité parasympathique durant le sommeil [7]. La discordance entre des accidents hypoglycémiques nocturnes assez fréquents et le risque plus rare de mort subite dans le diabète de type 1 conduit à impliquer d'autres facteurs associés tels qu'une neuropathie autonome, une anomalie de la réponse adrénergique ou un terrain génétique prédisposant [7]. Au-delà de ces interprétations physiopathologiques, la prévention de l'hypoglycémie doit être un objectif prioritaire puisque les diabétiques de type 1 ont en moyenne 3 épisodes hypoglycémiques par semaine et une hypoglycémie sévère dangereuse tous les 2 à 3 ans [8].

AVANCÉES TECHNOLOGIQUES, CONTRÔLE DE L'HYPERGLYCÉMIE ET PRÉVENTION DES HYPOGLYCÉMIES (Figure 1)

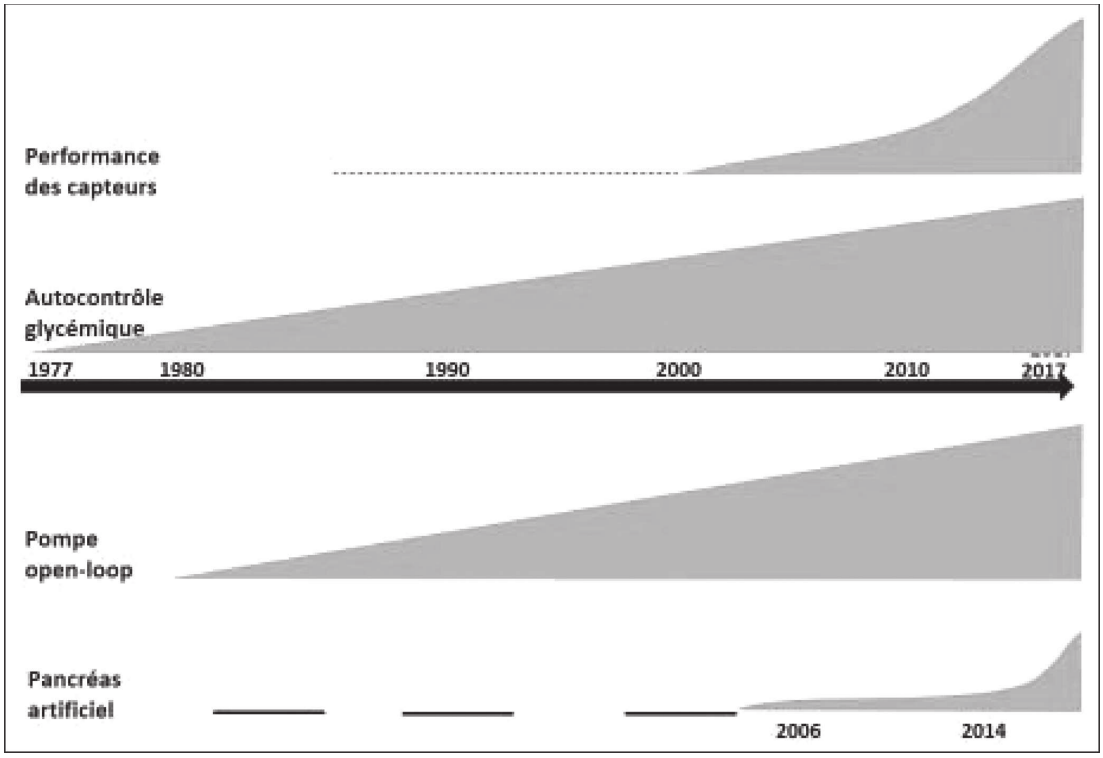


FIG. 1. — Progrès technologiques du traitement du diabète

Les systèmes de surveillance continue du glucose (SSCG) par des capteurs mesurant le glucose interstitiel sous cutané de façon prolongée et quasi permanente, ont révélé l'imperfection et les risques du traitement du diabète de type 1 en informant en temps réel les diabétiques du niveau du leur glycémie. De plus ces dispositifs, dont la durée de vie est de 1 à 2 semaines, leur offrent une lecture glycémique instantanée non invasive permettant de connaitre la courbe glycémique des 8 dernières heures, le profil de variabilité glycémique et surtout de prédire la pente de la glycémie dans les heures qui suivent [9]. Ces capteurs, dont certains sont munis d'alarme, peuvent alerter le diabétique des risques d'hypo ou d'hyperglycémie, lui permettant de corriger de façon réactive les risques induits par ces dérives glycémiques. Les études cliniques ont bien montré les bénéfices de ce monitorage continu de la glycémie combiné notamment à un traitement par pompe à insuline sur la baisse du taux d'HbA1c. L'arrêt automatique de la délivrance de l'insuline par la pompe à partir d'un seuil trop bas de glucose interstitiel a démontré une réduction significative du risque hypoglycémique [10]. En parallèle, le traitement par perfusion sous-cutanée d'insuline au moyen d'une pompe externe a donné aux diabétiques une grande flexibilité dans l'ajustement des doses d'insuline que ne peut offrir un schéma

classique basal-bolus par multi injections. La modulation infiniment plus fine et réactive du débit de perfusion permet de mieux s'adapter aux variations des besoins en insuline occasionnées par l'activité physique, le stress et les prises alimentaires. De surcroit, nombre de pompes à insuline actuelles disposent d'un calculateur de bolus prenant en compte les glycémies pré-prandiales, les glucides consommés et le débit de base d'insuline en cours. Cette option constitue une aide essentielle à la décision du patient et allège sa vie au quotidien [11].

L'ensemble de ces évolutions a ouvert la route du développement d'un pancréas artificiel externe grâce à l'adjonction d'un logiciel transmettant un algorithme de contrôle du débit de la pompe à insuline en fonction des valeurs de la glycémie.

PANCRÉAS ARTIFICIEL MONO- OU BI-HORMONAL ?

Deux types de pancréas artificiels ont fait l'objet d'essais cliniques menés dans des conditions de vie réelle. Tous les systèmes de pancréas artificiel délivrent de façon totalement ou partiellement automatique l'insuline (mono-hormonal) [12, 13] et de nouvelles technologies permettent de délivrer de façon concomitante de micro-doses de glucagon (bi-hormonal). L'ajout du glucagon vise alors à prévenir et traiter plus efficacement les hypoglycémies [14].

Les premiers essais cliniques du traitement artificiel utilisant la seule insuline remontent à 2006 [12] et ceux utilisant le couple insuline-glucagon à 2010. C'est surtout à partir de 2014 que les résultats des premières études menées en « conditions de vie réelle » à domicile montrent la faisabilité et le bénéfice potentiel de ces techniques [13, 14, 15]. En l'attente du résultat d'études cliniques en cours menées à long terme sur de plus larges effectifs, les données des essais cliniques de l'un ou l'autre des 2 systèmes de pancréas artificiel portent sur près de 600 patients diabétiques de type 1 inclus dans 24 études randomisées comparant le pancréas artificiel mono-hormonal ou bi-hormonal au traitement par pompe à insuline incluant une suspension automatique de l'infusion insulinique en cas d'hypoglycémie. Ce dernier système a démontré déjà une réduction du risque d'hypoglycémies modérées de 30 à 40 % en prévenant le risque d'hypoglycémie sévère lorsqu'on le compare aux pompes traditionnelles adaptées à la mesure continue du glucose sans ce dispositif de sécurité. La méta-analyse de ces essais objective une amélioration supplémentaire de l'équilibre glycémique par comparaison aux systèmes déjà performants de pompes couplées à la suspension automatique d'insuline. Ainsi, le temps passé dans les valeurs cibles glycémiques entre 0.7 et 1.8 g/l (3.9 à 10 mmol/l) progresse de près de 3 heures par jour avec système mono-hormonal et de 6h par jour avec le pancréas bi-hormonal [16]. En parallèle, le temps passé en hypoglycémie (< 0.7 g/l ou 3.9 mmol/l) est réduit de 35 minutes par jour (27 minutes avec le système mono-hormonal, 54 minutes avec le système bi-hormonal) [16]. Il est à noter que cette meta-analyse n'inclue pas les données des études avec le système de délivrance d'insuline partiellement automatisé qui est le seul à ce jour approuvé aux États Unis par la Food and Drugs Administration (FDA) car il s'est appuyé sur un essai non

randomisé [17]. Ce premier pancréas artificiel « hydride », disponible et validé, contrôle la glycémie de façon automatisée tout au long de la journée et de la nuit mais nécessite, aux moments des repas, l'intervention manuelle afin d'injecter un bolus permettant de mieux endiguer la vague hyperglycémique post prandiale [18]. Toutefois, les études menées avec les 2 types de pancréas artificiel ont montré la faisabilité de cette approche qui permet d'améliorer encore le contrôle glycémique (temps passé dans les valeurs cibles, baisse de la moyenne glycémique et de l'HbA1c tout en réduisant le temps passé en hypoglycémie), même lorsqu'ils sont comparés à la modalité la plus performante de traitement soit une pompe avec une fonction de suspension automatique du débit insulinique en cas d'hypoglycémie [17]. Les systèmes de pancréas artificiel s'avèrent donc efficaces et prometteurs, en particulier dans les diabètes dont la variabilité glycémique est difficile à contrôler car bien souvent imprévisible. Il convient de souligner que le bénéfice des systèmes de pancréas artificiel dans cette méta-analyse est démontré pour les patients éduqués antérieurement et utilisateurs de pompes à insuline. Cela explique qu'ils ont, en début d'essais clinique du pancréas artificiel, un meilleur contrôle que la population diabétique générale. Il est donc possible que l'efficacité du pancréas artificiel apparaît plus nettement encore chez les patients dont l'équilibre glycémique est plus détérioré [17]. Dans la version bi-hormonale du pancréas artificiel le glucagon est administré sous forme de micro-bolus par une pompe supplémentaire à celle injectant l'insuline, afin d'assurer un filet de sécurité servant à compenser les baisses de glucose et les excès d'insulinisation iatrogène [18, 19, 20].

Les études comparant les effets du pancréas artificiel bi-hormonal à celui administrant la seule insuline objectivent une augmentation de 10 % du temps passé dans les valeurs cibles et une diminution du risque d'hypoglycémie de 50 % [20, 21]. Ce bénéfice potentiel est à mettre en balance avec la complexité du système bi-hormonal, le risque de dégradation de la forme actuelle du glucagon disponible et l'encombrement peu acceptable en regard de la nécessité pour le patient d'accepter plusieurs pompes et plus de tubulures.

À ce jour, le seul modèle de pancréas artificiel disponible en pratique clinique reste semi-automatisé ou « hydride », nécessitant d'annoncer les repas pour anticiper la montée glycémique post prandiale par un bolus d'insuline déclenché manuellement [22, 23, 24]. Une approche simplifiée, capable de préserver l'efficacité de l'annonce du repas sur l'hyperglycémie post prandiales consiste à remplacer l'estimation traditionnelle des glucides ingérés en proposant au patient une évaluation simplifiée basée sur le volume de la prise alimentaire lors du petit déjeuner, du déjeuner ou du dîner. Un meilleur équilibre du diabète et un allègement des contraintes du diabétique sont ainsi obtenus [25, 26].

Les projets en cours d'un pancréas artificiel bi ou multi-hormonal, utilisant l'amyline (Pramlintide) vise à réduire l'hyperglycémie post prandiale en ralentissant la vidange gastrique. Cependant, l'instabilité de cette molécule associée à des effets secondaires, notamment des nausées et troubles digestifs, hypothèquent l'avenir de cette option [27, 28].

L'évaluation des scores d'acceptation et de satisfaction avant et à la fin des périodes d'utilisation du pancréas artificiel chez les diabétiques montre qu'il répond aux attentes des patients : ils apprécient la réduction du nombre d'hyperglycémies concomitante d'un bon contrôle de l'HbA1c et, tout autant, la possibilité de moins penser au diabète et de disposer de plus de temps pour les activités autres que les tâches contraignantes inhérentes à la surveillance de leur diabète. Finalement, ils plébiscitent le pancréas artificiel qui réduit leurs inquiétudes et leur apporte plus d'assurance. Ils souhaitent cependant que les défauts techniques constatés soient corrigés afin de lever les éventuels écueils de sa large diffusion et de son usage à long terme chez les diabétiques de type 1. [29, 30] (Tableau I, Figure 2).

Perception des diabétiques de type 1 (43 ± 12 ans)
N = 24

➢ Amélioration du contrôle glycémique	(16/24 : 67%)
➢ Moindre inquiétude/Plus d'assurance	(16/24 : 67%)
➢ Amélioration du sommeil	(8/24 : 33%)
➢ Intrusion des alarmes	(13/24 : 54%)
➢ Recommandation du pancréas artificiel	(20/24 : 83%)

Adapté de K.D Barnard et al. (30)

Tableau 1

Pour répondre à leur espérance de parfaire le pancréas artificiel, plusieurs évolutions sont attendues : l'intégration du logiciel gérant l'algorithme au niveau même de la pompe, reliée sans fil au capteur de glucose ; la miniaturisation des dispositifs (capteurs extra- ou même intra-corporels) ; la modulation plus fine, réactive et individualisée des paramètres qui commandent cet algorithme (sensibilité à l'insuline, exercice, anticipation des tendances hyper- ou hypoglycémiques). La disponibilité toute prochaine d'une insuline ultra-rapide va accroître la réactivité et réduire l'inertie de la réponse aux variations glycémiques.

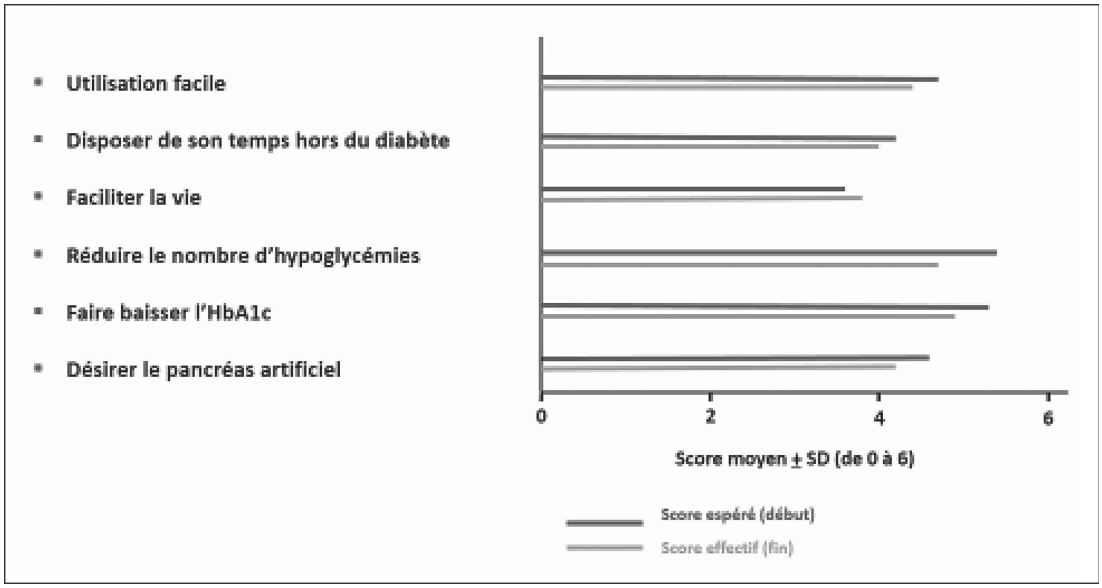


Fig. 2. — Scores de satisfaction et acceptation du pancréas artificiel

CONCLUSION

Les essais cliniques témoignent de la faisabilité et des bénéfices du pancréas artificiel et sont le prélude à des indications élargies. Il s'agit d'un pas historique à notre portée, et attendu par nombre de diabétiques dont la qualité de vie est altérée au quotidien par le risque d'hypoglycémie, tribut inéluctable de leurs efforts visant à atteindre un meilleur contrôle glycémique au prix de contraintes considérables. Le premier type de pancréas artificiel mono-hormonal administrant la seule insuline est dorénavant validé et disponible en pratique clinique aux États Unis. Cette technologie mérite aujourd'hui d'en faire bénéficier un plus grand nombre de patients diabétiques de type 1, en particulier dans notre pays, pionnier en ce domaine.

RÉFÉRENCES

[1] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-986

[2] Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephtopathy : the Epidemiology of Diabetes Interventions ans Complications (EDIC) study. JAMA. 2003; 290(16):2159-2167

[3] Gubitosi-Klug RA, Braffett B, White NH, Sherwin RS, Service FJ et *al.* Risk of severe hypoglycemia in type 1 diabetes over 30 years of follow-up in the DCCT/EDIC study. Diabetes Care. 2017;40:1010-1016

[4] Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. Diabet Med. 1991; 8:49-58

[5] Dahlquist G, Källen B. Mortality in childhood onset type 1 diabetes : a population-based study. Diabetes Care. 2005;28:2384-2387

[6] Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the « death-in-bed » syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. Endocr Pract. 2010;16:244-248

[7] Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, Iqbal A, Sellors L, Williams S et *al.* Diurnal differences in risk of cardiac arrythmias during spontaneous hypoglycemia in young people with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2017;40:655-662

[8] Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. Diabetes. 2008;57:3169-3176

[9] Rodbard D. Continuous glucose monitoring : a review of successes, challenges, and opportunities. Diabetes Technol Ther. 2016;18(suppl):S3-S13

[10] Fortin A, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A et *al.* Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes — results from an online survey. Diabetes Res Clin Pratc. 2017;126:214-221

[11] Gingras V, Taleb N, Roy-Fleming A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loop systems in patients with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;1-12

[12] Renard E, Place J, Cantwell M, Chevassus H, Palerm CC. Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intra-peritoneal insulin delivery : feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. Diabetes Care. 2010;33(1):121-127

[13] Thabit H, Tauschmann M, Allen JM et *al.* Home use of an artifical beta cell in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2129-2140

[14] Thabit H, Hovorka R. Coming of age : the artificial pancreas for type 1 diabetes. Diabetologia. 2016;59(9):1795-1805

[15] Russel SJ, El-Khatib FH, Sinha M et *al.* Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2014;371(4):313-325

[16] Weisman A, Bai JW, Cardinez M et *al.* Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes : a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:501-512

[17] Russel SJ. Artificial pancreas research : you can observe a lot by watching. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(7): 484-485

[18] Kovatchev BP, Renrd E, Cobell C et *al.* Safety of outpatient closed-loop control : first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. Diabete Care. 2014;37(7):1789-1796

[19] Russel SJ, Hillard MA, Balliro C et *al.* Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes : a randomised crossover triel. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(3):233-243

[20] Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R. Outpatient 60-hour day-and-night glucose control with dual-hormone artificial pancreas, or sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes : an open-label, randomised, crossover, controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2017;19:713-720

[21] Taleb N, Emami A, Suppere C et *al.* Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult with type 1 diabetes : randomised controlled crossover trial. Diabetologia. 2016;59:2561-2571

[22] Renard E, Farret A, Kropff J et *al* : Day and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions : results of a single-arm 1 month experience compared with a previously reported feasibility study of evening and night at home. Diabetes Care. 2016;39:1151-1160

[23] Bally L, Thabit H, Tauschmann M, Allen J, Hartnell et *al.* Assessing the effectiveness of a 3-month day-and-night home closed-loop control combined with pump suspend feature compared with sensor-augmented pump therapy in youths and adults with suboptimally controlled type 1 diabetes : a randomised parallel study protocol. BMJ Open. 2017;7:e016738. dol:10.1136

[24] Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer Sa, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV et *al.* Safety of a hybrid-closed-loop-insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. JAMA. 2010;316:1407-1408

[25] Gingras V, Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R. Simplified semi-quantitative meal bolus strategy combined with single- and dual-hormone closed-loop delivery in patients with type 1 diabetes : a pilot study. Diabetes Technol Ther. 2016;18(8):464-471

[26] Gingras V, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Ladouceur M, Lagault L, Haidar A. Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting during burden of type 1 diabetes : a randomized crossover trial. Diabetes Metab. 2016;42(1):47-54

[27] Weinzimer SA, Shen JL, Cenzig E et *al.* Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2012;35(10):1994-1999

[28] Sherr JL, Patel NS, Michaud Cl et *al.* Mitigating meal-related glycemic excursions in an insulin-sparing manner during closed-loop insulin delivery : the beneficial effects of adjunctive pramlintide and liragutide. Diabetes Care. 2016;39(7):1127-1134

[29] Kropff J, DeJong J, del Favero S, Place J, Messori M, Coestier B et *al.* Psychological outcomes of evening and night closed-loop insulin delivery under free living conditions in people with type 1 diabetes : a 2-month randomized crossover trial. Diabet Med. 2017;34:262-271

[30] Barnard KD, Wysocki T, Thabit H, Evans ML, Amiel S et *al.* Psychological aspects of closed-loop insulin delivery : closing the loop in adults with type 1 diabetes in the home setting. Diabet Med. 2015;32:601-608.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, n°s 7-8-9, 1237-1254, séance du 14 novembre 2017

COMMUNICATION

Le pancréas bioartificiel : du mythe à la réalité clinique

Mots-clés: Diabète. Insuline. Transplantation. Facteurs immunologiques

The bioartificial pancreas: from myth to clinical reality

Key-words : Diabetes. Insulin. Transplantation. Immunologic Factors

Séverine SIGRIST *

Madame Séverine Sigrist déclare être présidente fondatrice de la société Defymed SAS

RÉSUMÉ

La transplantation intraportale d'îlots pancréatiques humains a montré sa faisabilité et son efficacité clinique. Elle permet de restaurer un contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 1 instable. Elle nécessite cependant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur à vie qui n'est pas sans conséquence pour le patient. De plus, son application a un grand nombre de patients reste limitée par le nombre de pancréas et donc d'îlots pancréatiques isolés disponibles. Les faibles rendements de ces isolements associés au nombre d'îlots nécessaires par patient pour atteindre l'insulino-indépendance contribuent également à limiter cette thérapeutique à un très faible nombre de patients. Pourtant, d'autres sources de cellules sécrétrices d'insuline sont aujourd'hui disponibles : les cellules d'origine animale ou les cellules souches. En revanche, leur utilisation en transplantation reste contrainte par les risques qu'elles représentent lorsqu'elles sont transplantées sous forme libre dans l'organisme. C'est dans ce contexte que s'inscrit le concept de pancréas bioartificiel qui vise à appliquer la thérapie cellulaire à un plus grand nombre de patients grâce à un accès à d'autres sources de cellules sécrétant de l'insuline tout en s'affranchissant de l'utilisation de traitement antirejet. Le principe du pancréas bioartificiel consiste donc à encapsuler des cellules sécrétrices d'insuline dans des systèmes semi-perméables qui sont

* Unité mixte de recherche DIATHEC EA 7294 Université de Strasbourg/Centre européen d'étude du Diabète, Boulevard René Leriche, 67 200 Strasbourg ; e-mail : s.sigrist@ceed-diabete.org

Tirés à part : Docteur Séverine Sigrist, CeeD, Boulevard René Leriche, 67 200 Strasbourg
Article reçu et accepté le 8 novembre 2017

immunoprotecteurs mais qui permettent le passage de l'oxygène, des nutriments, du glucose et de l'insuline. Il est donc primordial qu'un pancréas bioartificiel remplisse les trois fonctions pré-requises : protéger les cellules du système immunitaire du receveur, protéger le receveur de ces cellules, maximiser la fonction de ces cellules. Différentes approches ont ainsi été envisagées de la microencapsulation à la macroencapsulation. Le développement de cette dernière ainsi que sa validation clinique est actuellement en cours.

SUMMARY

Transplantation of human pancreatic islets has demonstrated its feasibility and clinical efficacy. It restores glycemic control in brittle type 1 diabetic patients. However, it requires the establishment of an immunosuppressive treatment that is not without consequences for the patient. In addition, its application to a large number of patients remains limited by the number of pancreas and the number of islets available. Moreover, the low yields of isolated islets associated with the number of islets required per patient to achieve insulin independence also contribute to limiting this therapy to a very small number of patients. Other sources of insulin-secreting cells are now available: xenogenic cells or stem cells. However, their use in transplantation remains constrained by their risks because these cells are transplanted free into the body. To answer to this constraint, the concept of bioartificial pancreas has been developed to apply cellular therapy to a larger number of patients through access to other sources of insulin-secreting cells without any immunosuppressive regimen. The principle of the bioartificial pancreas is thus to encapsulate insulin-secreting cells in semi-permeable systems that are immunoprotective but allow the passage of oxygen, nutrients, glucose and insulin. It is therefore essential that a bioartificial pancreas fulfills the three prerequisite functions: protect the cells from the recipient's immune system, protect the recipient to these cells, maximize the function of these cells. Various approaches have thus been considered from microencapsulation to macroencapsulation. The development of the latter as well as its clinical validation is currently underway.

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction sélective des cellules β du pancréas résultant en la perte de production et de sécrétion de l'insuline à l'origine d'une hyperglycémie chronique [1]. Le traitement du DT1 repose alors sur des injections sous-cutanées d'insuline plusieurs fois par jour pour compenser son défaut de production endogène. Cependant, ces injections pluriquotidiennes d'insuline ne permettent pas de réguler finement les fluctuations glycémiques des patients et sont à l'origine de complications à court et long terme [2].

Une alternative à cette insulinothérapie exogène est la transplantation d'îlots pancréatiques. La restauration d'une sécrétion endogène d'insuline est rendue possible par la greffe d'îlots pancréatiques qui a pris un essor considérable dans les années 2000 grâce au protocole d'Edmonton [3]. L'approche consiste en l'isolement d'îlots pancréatiques à partir d'un pancréas d'un donneur et sa transplantation intraportale chez le patient diabétique. Au cours des 10 dernières années, la procédure a subi

de nombreuses modifications et amélioration ce qui permet aujourd'hui de maintenir une insulino-indépendance à long terme chez le patient greffé [4].

Cependant, le manque de donneur, la qualité insuffisante des pancréas et la nécessité d'un nombre d'îlots importants pour restaurer cette insulino-indépendance associés à un traitement immunosupresseur lourd font que cette approche ne peut être appliquée qu'à un nombre restreint de patients.

Comme pour toute transplantation d'organe, une des limites majeures à la transplantation d'îlots réside en la disponibilité des greffons. Une des alternatives consisterait en l'obtention d'autres sources de cellules comme des cellules d'origine animale, ou des cellules souches. Cependant, compte tenu du risque potentiel que présentent ces cellules lors d'une implantation libre chez le patient (zoonose, tératome ...) associés au risque que présente l'utilisation d'un immunosuppresseur à long terme, de nombreuses équipes travaillent depuis de nombreuses années sur l'encapsulation de ces cellules. L'objectif est d'isoler les cellules du système immunitaire de l'hôte tout en maintenant la perméabilité du système à l'oxygène, aux nutriments et bien sûr au glucose et à l'insuline. Il s'agit du pancréas bioartificiel. Cette revue a pour objectif de faire le point sur la thérapie cellulaire du diabète en commençant par la preuve de concept qu'est la transplantation d'îlots, les sources de cellules productrices d'insuline pour terminer par le pancréas bioartificiel, de sa preuve de concept à son application clinique.

La transplantation d'îlots pancréatiques

Histoire

Historiquement, les premiers essais de restauration d'une insulinosécrétion endogène ont été réalisés en 1894. À cette date, un physicien britannique, le Dr Williams, reporte l'injection d'une préparation de cellules pancréatiques provenant d'un pancréas de mouton. Malheureusement, l'efficacité du traitement n'est pas démontrée et le patient décède deux jours plus tard.

Il faut ensuite attendre les années 60 et les essais de transplantation simultanée d'un segment de pancréas et d'un rein d'un donneur cadavérique chez un patient insuffisant rénal. Le receveur âgé de 26 ans sera insulino-indépendant pendant 6 jours post-transplantation mais un rejet de greffon sera observé 60 jours après la transplantation. Cette première preuve de concept démontrera la faisabilité technique d'une telle approche.

La technique fut ensuite modifiée par Lillelei [5] qui préféra une greffe complète de pancréas qui permit de maintenir une fonction de la greffe jusqu'à 1 an Cette technique fut ensuite transposée dans de nombreux pays avec plus ou moins de succès [6].

Depuis cette période, la transplantation de pancréas est devenue le traitement qui peut guérir le diabète de type 1. Cependant, compte-tenu des risques de la procédure

associés à une immunosuppression lourde, cette thérapeutique ne s'adresse qu'à des patients sous immunosuppresseur car greffés d'un rein, ou en attente de greffe d'un rein pour lesquelles une greffe simultanée rein/pancréas est réalisée [7].

La technique

La restauration d'une sécrétion endogène d'insuline par greffe d'îlots pancréatiques est longtemps restée quant à elle problématique en raison de résultats décevants.

Techniquement, l'isolement des îlots pancréatiques se fait à partir de pancréas prélevés sur des donneurs multi-organes en mort cérébrale (figure 1). Les approches utilisées actuellement pour l'isolement d'îlots dérivent toutes de la méthode semi-automatique développée en 1988 par le Dr Camillo Ricordi [8] consistant en la séparation du pancréas par une digestion enzymatique utilisant la collagénase couplée à une dissociation mécanique. La difficulté technique repose sur le contrôle de la séparation du tissu pancréatique. On obtient après une première phase appelée digestion une suspension de tissu pancréatique dont les îlots doivent être séparés et purifiés. Lors d'une seconde phase, appelée purification, le tissu pancréatique est alors centrifuge. À l'issue de cette seconde procédure, on obtient une préparation enrichie en îlots de pureté variable qui pourront ensuite être transplantés. L'implantation des îlots a lieu dans le foie où ils îlots sont lentement infusés par la veine porte. Ils vont alors suivre le système veineux pour se loger en périphérie du foie pour s'y implanter. Cette injection est réalisée sous anesthésie locale par voie percutanée par un radiologue.

Les résultats cliniques

Les premières greffes d'îlots de Langerhans humains datent du début des années 70. Les premières transplantations ont donné des résultats décevants. Après l'intervention, l'insulino-indépendance à un an n'était que de 9 % [9]. Le taux de réussite va être amélioré en 2000 grâce à l'équipe d'Edmonton [3] et l'application d'un nouveau protocole immunosuppresseur. L'équipe a ainsi montré qu'il était possible d'atteindre 80 % d'insulino-indépendance à 1 an chez les patients transplantés.

Dans cette approche appelée le protocole d'Edmonton, différentes modifications majeures ont été réalisées par rapport au protocole initial :

(i) la sélection des patients avec des DT1 éligibles à une transplantation d'îlots uniquement (on sélectionnait avant les patients insuffisants rénaux) mais souffrant d'un diabète instable avec des hypoglycémies sévères,
(ii) l'injection d'une masse d'îlots accrue par l'utilisation de 2 à 4 donneurs par receveur soit un nombre moyen de 10 0000 IEQ (îlots équivalents) par kilogramme de patient,
(iii) la mise en place d'un traitement immunosuppresseur sans stéroïde et non diabétogène qui se caractérise par une induction par des anticorps anti-récepteurs de l'IL-2 puis de faibles doses de tacrolimus combinées à du sirolimus.

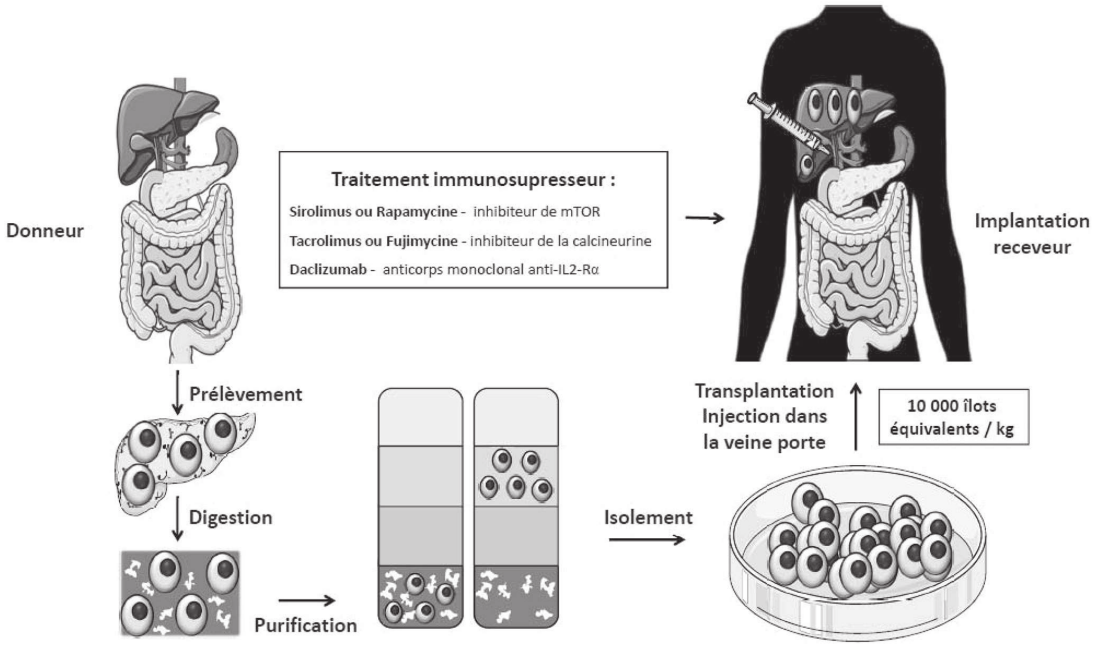


Fig 1. — La transplantation d'îlots pancréatiques

Après plus de 15 ans de recul, la transplantation d'îlots a montré sa faisabilité et son efficacité et a été transposée dans de nombreux centres à travers le monde [10]. Le dernier rapport du CITR de décembre 2016 [10] fait état de 1927 infusions pour 2421 donneurs et 1011 receveurs. Après la dernière infusion, 50 % des patients étaient insulino-indépendants à 1 an. On observe cependant un déclin de cette insulino-indépendance puisque seulement 20 % de ces patients étaient insulino-indépendants à 5 ans. Le taux d'échec de la greffe reste faible (< 4 %) alors que le maintien de la fonction de la greffe qui se traduit par un C peptide positif (C peptide > 0.3 ng/ml) est d'environ 80 % à 1 an malgré un déclin également au cours du temps (45 % à 5 ans). On observe également un maintien de la glycémie à jeun normale chez plus de 50 % des patients après 5 ans associé à une diminution drastique des hypoglycémies sévères chez plus de 90 % des patients greffés. Enfin, les besoins en insuline sont fortement diminués même si on peut noter une légère augmentation au cours du temps.

Les limites

Bien que l'infusion intra-portale d'îlots fasse aujourd'hui partie de l'arsenal thérapeutique dans le traitement du DT1, le maintien à long terme de la fonction de la greffe ainsi que la mise en place d'un traitement immunosuppresseur reste les limites majeures de cette approche thérapeutique.

De plus, et malgré le net bénéfice clinique qui en découle pour le patient, l'approche reste limitée par le nombre de pancréas disponible pour traiter l'ensemble des patients diabétiques [11]. À la faible disponibilité du greffon, il faut également

associer la particularité de la transplantation d'îlots qui nécessite deux à trois donneurs pour constituer un greffon. Ainsi, on estime que si cette technique pouvait être appliquée à grande échelle, moins de 1 % des patients pourraient en bénéficier. Il est donc nécessaire d'obtenir des sources alternatives de cellules β pour adresser cette approche thérapeutique à un plus grand nombre de patient.

Les autres sources de cellules sécrétrices d'insuline

La nécessité d'une source inépuisable de cellules sécrétrices d'insuline mobilise depuis de nombreuses années la communauté scientifique avec pour objectif final la guérison du diabète.

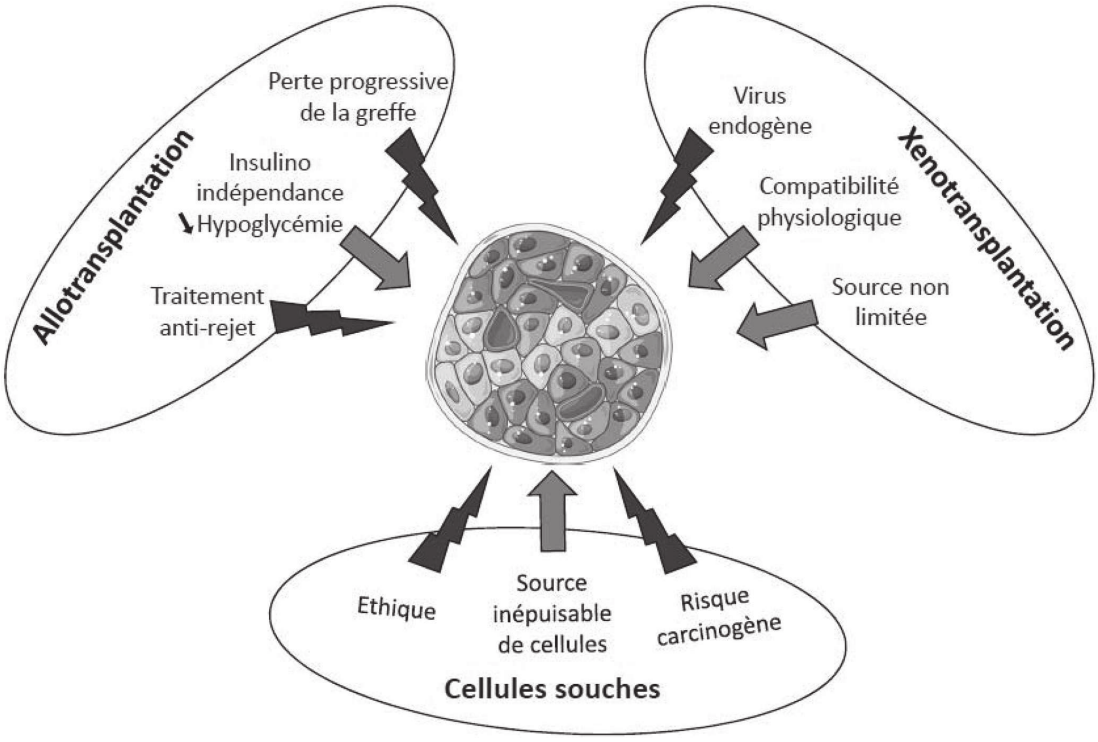


Fig. 2. — Les différents types cellulaires possibles pour la transplantation de cellules sécrétrices d'insuline.

Les cellules d'origine animale

Pour compenser cette disponibilité insuffisante des îlots, la xénotransplantation pourrait être une alternative à l'allotransplantation [12].

Dans ce contexte, le porc semble être le candidat le plus approprié pour fournir ces cellules xénogéniques compte-tenu de ses similarités anatomiques et physiologiques avec l'humain [13].

En effet, l'insuline de porc ne diffère que d'un acide aminé par rapport à l'insuline humaine et les contenus en insuline des îlots porcins et humains sont comparables

(616 et 750 UI/IEQ respectivement [14]). Cependant, des différences physiologiques existent notamment en termes de composition cellulaire. À titre d'exemple, un îlot de porc contient 8 % de cellules α contre 30 % pour un îlot humain [14]. De plus, d'un point de vue plus fonctionnel, les îlots de porc répondent à une stimulation au glucose en sécrétant 2 à 3 fois plus d'insuline contre 10 à 12 fois plus pour les îlots humains [15]. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire d'implanter un nombre plus important d'îlots de porc pour produire un niveau suffisant d'insuline nécessaire à la régulation de la glycémie [16, 17]. De nombreux modèles de porcs transgéniques ont été développés dans le but d'améliorer leur fonction sécrétoire [18] comme l'expression transgénique d'un GLP-1 (Glucagon like peptide 1) résistant à la DDPIV (Dipeptidyl peptidase IV) combinée à une activation constitutive du récepteur muscarinique de type 3 (M3R) ce qui permet de multiplier par 4 la sécrétion d'insuline [15].

Cependant, la xenotransplantation d'îlots de porc reste limitée par le risque de zoonoses (infections dont les agents se transmettent naturellement des animaux à l'homme). Le génome du porc possède en effet plusieurs séquences rétrovirales endogènes actives (PERV). Plusieurs travaux ont mis en évidence leur capacité à infecter différentes lignées cellulaires d'origine humaine, avec des caractéristiques similaires aux rétrovirus du même genre (gammarétrovirus) [19].

Jusqu'ici, aucune pathologie porcine n'a été associée aux PERVs, néanmoins l'expression de particules PERV a été observée notamment dans des lymphomes [20]. Ces séquences PERV font donc peser un risque sanitaire théorique de transmission rétrovirale d'un organe porcin greffé au receveur.

En termes de biosécurité, la production d'animaux exempts de l'ensemble des séquences endogènes rétrovirales serait idéale. Cependant, malgré les possibilités offertes par des enzymes telles que les transposases ou les recombinases *in vitro* [21], cela reste difficilement réalisable à moyen terme *in vivo*.

Une alternative plus simple consiste à sélectionner les animaux qui ne transmettent pas de PERV. Cette capacité a été démontrée chez les mini-porcs dont certains ne produisent que des particules virales PERV-C non infectieuses pour l'homme [22]. Cependant, même s'il reste faible, le risque de recombinaison et de complémentation persiste chez ces animaux [23].

Enfin, une différence majeure existe chez le porc au niveau de la synthèse de l'antigène carbohydrate galactose-α (1-3)-galactose (α-Gal) que l'on ne trouve pas chez l'homme. Par conséquent, immédiatement après transplantation, les îlots de porcs vont subir un rejet suraigu induit par le radical α-Gal [24]. La création de porcs transgéniques déficients en enzymes α (1-3) GT a donc été réalisée [25] mais leur efficacité n'a pas été démontrée.

Ainsi, malgré l'ensemble des études réalisées pour rentre des îlots de porc plus fonctionnels, plus résistants, humanisés, la biosécurité reste aujourd'hui une des limites majeures à l'utilisation de ces cellules libres en clinique. Seule l'encapsulation

de ces cellules pourrait permettre de prévenir le rejet et de maintenir une survie à long terme des îlots greffés sans risque d'infection pour le patient.

Les cellules souches

Les cellules souches (SCs) sont des cellules capables de se différencier en de nombreux types cellulaires suite à des signaux appropriés, et qui ont la capacité de proliférer au stade indifférencié. Les cellules souches représentent donc un outil de choix pour le traitement du diabète.

Dans le cas du pancréas, différents types de cellules souches ont été étudiés, dont les cellules souches embryonnaires, les cellules souches pluripotentes induites (iPS), et les cellules souches adultes.

Durant ces dernières années, le nombre de laboratoires étudiant les cellules souches a explosé. En 2012, Shinya Yamanaka et John Gurdon ont obtenu le Prix Nobel de médecine pour avoir découvert que des cellules adultes spécialisées peuvent être reprogrammées en cellules souches [26]. L'équipe a ainsi utilisé une combinaison de gènes pour reprogrammer des cellules différenciées de souris, puis humaines un an plus tard, en cellules souches pluripotentes [26]. Les cellules iPS (induced pluripotent stem cells) obtenues sont ensuite capables de se différencier dans tous les types de cellules de presque tous les organes.

Les cellules souches embryonnaires sont obtenues aux stades précoces du développement à partir de la masse cellulaire interne d'un blastocyste. Ces cellules sont pluripotentes et donnent naissance à tous les types cellulaires d'un embryon. Elles ont également la faculté de s'autorenouveler. Depuis 1981 chez la souris, 1998 chez l'homme, on sait cultiver ces cellules sous forme de lignées immortelles. Le premier essai de dérivation de cellules productrices d'insuline à partir de cellules souches embryonnaires murines a été réalisé en 2000 [27]. Ces cellules, greffées chez une souris diabétique, étaient capables d'améliorer leur glycémie. Malheureusement, la production d'insuline de ces cellules demeurait extrêmement faible.

La caractérisation des facteurs de transcription impliqués dans le développement du pancréas et, en particulier, dans le développement et la maturation des cellules β a permis de réaliser des progrès considérables dans la production des cellules sécrétrices d'insuline. [28]. Deux de ces facteurs de transcription, pancreatic duodenal homeobox 1 (PDX1) [29] et la neurogénine 3 (NGN3) [30], jouent un rôle clé. D'autres signaux régulent également le développement des cellules β, tels que des facteurs épigénétiques [31] ou environnementaux comme l'oxygène [32], des signaux provenant du mésenchyme pancréatique [33], ...

Le premier objectif fut donc l'obtention d'endoderme définitif à partir de cellules souches embryonnaires. Dans une première étape, Kubo et *al.* [34] découvrirent un milieu de culture favorisant l'obtention d'endoderme. D'Amour et *al.* [35], s'appuyant sur ces résultats, mirent ensuite au point un protocole en plusieurs étapes, comprenant notamment une première étape d'enrichissement en cellules

endodermiques, puis une seconde permettant l'obtention de cellules productrices des hormones pancréatiques endocrines, notamment l'insuline et le peptide C. L'un des inconvénients était la sécrétion simultanée de plusieurs hormones par les cellules obtenues, qui ne semblaient pas spécialisées dans un type cellulaire donné. Les efforts ont alors porté sur des techniques permettant d'aboutir à l'obtention d'une cellule β plus « mature », avec une identité mieux contrôlée. En respectant les étapes du développement embryonnaire, on est aujourd'hui capable *in vitro* d'obtenir des cellules endodermiques, capables d'acquérir, lorsqu'elles sont greffées *in vivo*, la machinerie cellulaire qui leur permet de sécréter de l'insuline en quantités adéquates [36].

Il a cependant fallu attendre 2014 et la publication des travaux de Melton pour qu'il soit réellement démontré qu'il était possible de produire *in vitro* des cellules productrices d'insuline [37]. Ils ont ainsi mis en place un protocole de différenciation qui permet de générer plus de 100 millions de cellules productrices d'insuline à partir de cellules souches embryonnaires. Ces cellules expriment des marqueurs de cellules β matures, répondent à une stimulation au glucose, stockent l'insuline au sein des granules et secrètent des niveaux d'insuline comparables aux îlots humains même après des tests répétés de stimulation au glucose. Une fois transplantées, ces cellules sont également capables d'améliorer l'équilibre glycémique de souris diabétiques. La preuve de concept a donc été réalisée et transposée aujourd'hui dans de nombreuses équipes à travers le monde. Le challenge réside aujourd'hui dans la transposition à grande échelle de la production de ces cellules et dans des conditions de fabrication réglementées.

Les cellules souches pluripotentes induites (iPS) sont également d'un intérêt considérable pour la médecine régénérative. Il s'agit en effet de reprogrammer des cellules spécialisées d'un adultes en cellules souches. Le laboratoire de D. Melton a également réussi à reprogrammer en cellules souches iPS des fibroblastes de la peau d'un patient diabétique [38]. Il a également réussi à transposer la technique sur les cellules souches embryonnaires à ces iPS. Malgré l'intérêt croissant de la communauté scientifique pour les cellules iPS, plusieurs problèmes devront être résolus avant de penser à leur utilisation clinique. Les iPS conservent en effet des traces de la mémoire épigénétique des cellules spécialisées dont elles proviennent [39], et subissent, dans certains cas, un vieillissement accéléré. Enfin, une difficulté majeure est le risque d'induction de mutations et d'activation d'oncogènes lors du processus de reprogrammation, et ce quelle que soit la méthode employée [40].

Sur le plan thérapeutique, il est donc crucial de définir la survie des cellules utilisées *in vivo* après transplantation, leur niveau de sécrétion d'insuline en réponse au glucose, et surtout les complications potentielles que pourrait induire leur transplantation. Dans le cas des cellules souches embryonnaires, la complication la plus sévère serait la formation de tératomes et leur éventuelle malignité.

C'est dans ce contexte que s'inscrit le concept de pancréas bioartificiel qui vise à appliquer la thérapie cellulaire à un plus grand nombre de patients grâce à un accès

à d'autres sources de cellules illimitées sécrétant de l'insuline en réponse à une stimulation au glucose tout en protégeant le receveur de ces cellules.

Le pancréas bioartificiel

Définition

La stratégie d'immunoisolement ou d'encapsulation (figure 3) consiste à placer des cellules sécrétrices d'insuline entre deux membranes semi-perméables composées de matériaux inertes biocompatibles et non dégradables (Figure 3). Ces dernières doivent permettre le passage de petites molécules, telles que l'insuline (≈ 6 kDa) et le glucose (180 Da), tout en empêchant l'entrée des cellules immunitaires (≈7 μm) et les anticorps (≈150-900 kDa). Ainsi, l'encapsulation des cellules sécrétrices d'insuline devra empêcher le rejet de la greffe en absence de tout traitement antirejet. Il s'agit du pancréas bioartificiel.

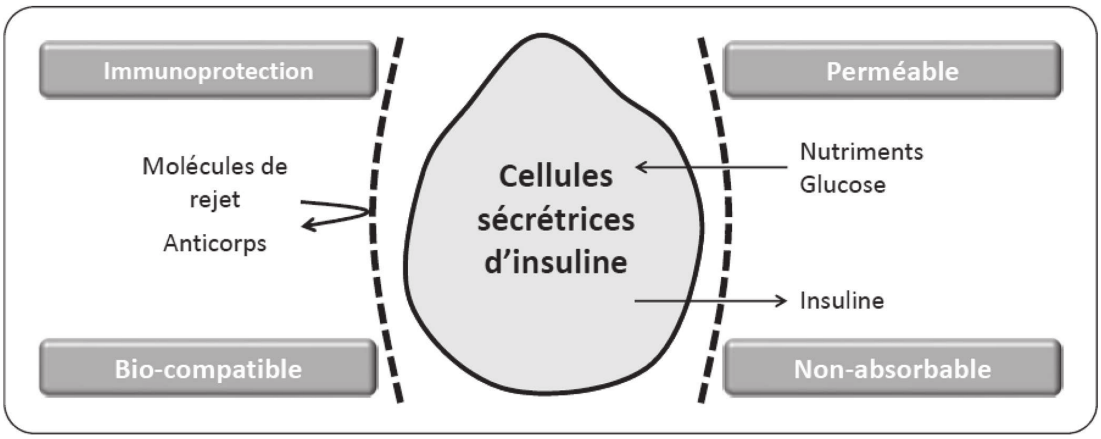


FIG. 3. — Le principe du pancréas bioartificiel

Le pancréas bioartificiel doit ainsi posséder trois fonctions pré requises : 1) protéger les cellules transplantées du système immunitaire du receveur, 2) protéger le receveur des cellules transplantées, 3) permettre des échanges rapides entre les cellules transplantées et la circulation sanguine.

Les trois points fondamentaux à considérer dans le cadre du développement d'un pancréas bioartificiel sont les matériaux utilisés pour l'encapsulation, la dimension de la capsule et le site d'implantation. En générale, les dispositifs d'encapsulation sont classifiés en deux grandes catégories : la microencapsulation et la macroencapsulation. Les sites privilégiés d'implantation sont le péritoneum et sous la peau.

La micro-encapsulation

La microencapsulation est l'encapsulation d'un ou de maximum deux îlots dans une capsule d'une taille inférieure à 500 μm. Dans la microencapsulation d'îlots pan-

créatiques, les îlots sont immobilisés en majorité dans des hydrogels, soit dans un réseau tridimensionnel de chaines de polymères hydrophiles et réticulées. L'hydrogel le plus utilisé et étudié pour les encapsulations de cellules est l'alginate [41]. Le site d'implantation privilégié est la cavité péritonéale. La technique d'encapsulation la plus communément utilisée a été décrit pour la première fois en 1980 par Lim et Sun [42]. Par une approche de goutte à goutte, il s'agit de réticuler rapidement l'alginate en présence des îlots dans une solution de $CaCl_2$ ou de $BaCl_2$ afin de former les capsules contenant les îlots. Lim and Sun [42] furent les premiers à démontrer la faisabilité de ce concept en implantant des îlots encapsulés chez des rats.

La petite taille des capsules permet une optimisation des phénomènes de diffusion. En effet, la distance entre le milieu extérieur et l'îlot encapsulé est plus faible [43]. La forme sphérique limite les réactions immunitaires par l'absence d'angle sur la surface [44]. Le volume total de l'implant est plus petit, la chirurgie est alors minimale et l'accès à d'autres sites d'implantation est possible avec des capsules de l'ordre de 300 μm [45].

Cependant, les capsules ont une résistance mécanique et une stabilité à long terme faibles, qui doivent être améliorées, d'autant plus que, la rupture d'une seule capsule peut entrainer la perte de l'ensemble du greffon en attirant le système immunitaire. D'autre part, récupérer la totalité des capsules en cas de problème est impossible.

Aujourd'hui, des centaines de publications font référence à cette approche chez le rat. Cependant, l'efficacité d'une telle approche chez l'homme n'a pas encore été démontrée. Ainsi, la société Living Cell Technologies a conduit une étude clinique de xénotransplantation d'îlots de porc dans différents pays. Bien que les résultats aient validé la biosécurité de l'approche, la fonctionnalité du système n'a pas été démontrée.

Actuellement, le défi est de trouver un procédé d'encapsulation qui préserve les îlots encapsulés tout en évitant une réaction immunitaire chez l'hôte. Sur les premiers essais d'implantation réalisés depuis une trentaine d'années, les échecs de la greffe ont été identifiés comme étant dus à plusieurs facteurs : un manque de biocompatibilité des capsules qui peut entraîner une inflammation chronique et conduire à la formation de fibrose ; une immuno-protection incomplète des îlots ; une inflammation aiguë à la suite de l'acte chirurgical de l'implantation (40 % des îlots initialement implantés meurent dans les premières semaines après l'implantation ; une distance entre l'îlot et le réseau sanguin trop importante entrainant une hypoxie des îlots.

Un manque de reproductibilité important des résultats entre laboratoires et entre procédés d'encapsulation utilisés est de plus observé. De nombreux laboratoires cherchent aujourd'hui à mettre au point des procédés de fabrication standardisés. Depuis une vingtaine d'années, la recherche microfluidique appliquée au domaine de l'encapsulation de cellules se développe dans cet objectif.

La macroencapsulation

La macroencapsulation consiste à encapsuler l'ensemble des îlots dédiés à la greffe dans une poche commune de dimension macroscopique, en général de l'ordre du centimètre. La poche peut être intravasculaire ou extravasculaire. Cependant, compte-tenu des risques de thrombose élevés pour les systèmes intravasculaires, le système extra vasculaire est privilégié. Ce système est fabriqué en polymère (alginate, agarose) ou en thermoplastique (polycarbonate, polyimide...). La géométrie de la chambre est variable : elle peut être en forme de fibre cylindrique, en feuillets ...

Les premiers dispositifs de macroencapsulation ont été développés dans les années 50. Bien que la sécurité d'une telle approche ait été démontrée, les nombreuses études réalisées chez les animaux ont montré qu'une diffusion insuffisante de l'oxygène et des nutriments étaient à l'origine d'une perte massive des cellules à l'intérieur du dispositif. Cependant, de nombreux axes d'amélioration ont pu être identifiés comme la biocompatibilité des membranes d'encapsulation, la croissance des cellules hôtes dans le dispositif, le délai de rejet des cellules encapsulés et la prévention du rejet. Basé sur la technologie des fibres utilisées pour la dialyse rénale, de nouveaux essais ont été réalisés avec succès chez le rat et ont permis de valider le concept du modèle de macroencapsulation. Cependant, la taille des dispositifs associée à la faible densité cellulaire ne permet pas d'envisager une approche curative du diabète.

Une autre approche a donc consisté en l'utilisation de dispositif plat en feuillet où deux membranes étaient soudées ensemble pour constituer une poche plane. Cette configuration permet une stabilité plus grande que les fibres et une meilleure diffusion de l'oxygène. C'est Baxter Healthcare qui propose le premier module dans les années 90 avec des résultats encourageants publiés chez le rat. Le manque d'oxygénation est partiellement résolu par l'induction d'un réseau capillaire autour du dispositif. Cependant, malgré les résultats encourageants obtenus chez le rat, ils n'ont jamais pu être confirmés chez le gros animal. Depuis, de nombreux groupes ont travaillé à l'amélioration de ce module. Aujourd'hui, ce module appelé Encaptra® (anciennement dénommé Theracyte®) est développé par la société Viacyte®. Les résultats obtenus sur les animaux, bien qu'encourageants, restent limités par la taille du dispositif qui ne permet d'implanter qu'un faible nombre d'îlots et par le site d'implantation sous-cutané qui ne permet pas une restauration physiologique de l'insulinosécrétion [46]. Ce dispositif est rentré en phase clinique I/IIa chez l'homme fin 2014 avec des cellules souches qui se différencient en cellules sécrétrices d'insuline une fois implantées chez l'homme mais avec des résultats cliniques mitigés. Une nouvelle étude est en cours mais il sera nécessaire d'implanter entre 4 et 6 dispositifs chez le patient, afin d'apporter un nombre suffisant d'îlots pour restaurer l'insulinoindépendance des patients. De plus, cette étude sera réalisée en présence d'un traitement immunosuppresseur afin de valider à la fois la sécurité du dispositif mais également la capacité à sécréter l'insuline en fonction de la glycémie

tout en empêchant toute réponse immunitaire. Cette nouvelle approche clinique laisse interrogatif sur les capacités d'immunoisolement du dispositif.

Un autre dispositif de macroencapsulation MailPan® a vu le jour en France par la société Defymed®. Fruit d'une collaboration étroite entre de nombreux laboratoires depuis plus de 20 ans, il repose sur les mêmes prérequis que le dispositif ENCAPTRA® c'est-à-dire une membrane à base de polymère qui est modulable (épaisseur, porosité et densité des pores) afin de lui apporter les propriétés de diffusion requises [47]. Cependant, ce dispositif dispose également d'un support rigide qui permet de moduler la forme du système à façon et donc y injecter un nombre suffisant de cellules. De plus, il est le seul dispositif qui donne la possibilité de remplir et de vider le module d'encapsulation en fonction des besoins sans opérer le patient. Ce dispositif peut être préimplanté ce qui permet d'avoir une pré-vascularisation du dispositif avant l'injection des cellules, qui permet une oxygénation optimisée de ces cellules. Il a ainsi été montré qu'il est possible d'implanter dans un tel dispositif un nombre suffisant d'îlots pancréatiques, que le dispositif peut être vidé et rempli par la mise en place de septum, ce qui permet de remplacer les îlots lorsqu'ils ne sont plus fonctionnels. Le système complet a été validé chez le rat en termes de fonctionnalité, et d'immunoprotection. Le dispositif est parfaitement biocompatible et les études de sécurité du dispositif ont également été réalisées chez le porc après implantation dans le péritoine. L'équipe travaille aujourd'hui à sélectionner les cellules souches candidates qui seront fonctionnelles dans le dispositif afin de permettre une entrée en phase clinique rapide.

Un autre dispositif de macroencapsulation est à une phase de développement avancé : il s'agit du dispositif βeta-AIR® développé par la société βeta-O2®. Lors des différentes études présentées précédemment, un des points cruciaux qui a pu être mis en évidence est l'importance d'une oxygénation efficace des îlots, l'hypoxie étant une des limites majeures. Bien que la vascularisation puisse permettre la formation d'un gradient d'oxygène, s'il n'y a pas de pré-implantation du dispositif, comme dans le cas du MailPan®, la mise en place d'une vascularisation efficace est fonctionnelle est longue et le temps nécessaire entrainera irrémédiablement une perte rapide des îlots pancréatiques dans le dispositif. Le dispositif βeta-AIR® propose une approche alternative en délivrant directement de l'oxygène aux îlots encapsulés dans le dispositif. Le dispositif est donc composé d'une chambre d'encapsulation où les îlots sont protégés dans de l'alginate. Au travers d'une chambre implantable sous-cutanée, l'injection d'oxygène dans le dispositif permet de maintenir un niveau d'oxygénation des îlots pour lutter contre l'hypoxie cellulaire [48]. Le dispositif est quant à lui implanté dans le péritoneum. Ils ont ainsi pu démontrer chez le rat et chez le porc qu'il était possible de maintenir des glycémies normales en injectant quotidiennement de l'oxygène dans le module [48, 49]. Les premières études cliniques réalisées en 2015 avec des îlots pancréatiques humains ont permis de montrer qu'il était possible de maintenir une greffe fonctionnelle chez le patient en absence de traitement immunosuppresseur. Cependant, le dispositif ne permet pas de contenir un nombre d'îlots suffisant pour obtenir une insulino-indépendance chez le patient.

Bien que ce dispositif permette de démontrer le rôle clé de l'oxygène dans la survie des îlots, il est cependant intéressant de s'interroger sur l'intérêt de remplacer des injections d'insuline par des injections d'oxygène chez un patient diabétique.

Un dernier dispositif de macroencapsulation a été plus récemment développé. Il est qualifié de pancréas bioartificiel même si son utilisation aujourd'hui ne permet pas d'en valider réellement ces propriétés. Il s'agit du Cell Pouch® développé par la société Sernova® Corp. Ce dispositif a pour objectif d'induire la formation d'une chambre néovascularisée sous la peau pour y placer par la suite les îlots pancréatiques. Ce dispositif est spécialement conçu pour promouvoir uniquement une vascularisation autour d'une poche sous cutanée mais une fonction immunoprotectrice pourrait être ajoutée par la suite (soit par l'ajout de cellules de Sertoli, soit par la mise en place d'un dispositif dans l'espace vascularisé). Les études réalisées sur un modèle murin ont déjà démontré l'efficacité d'une telle approche pour optimiser la viabilité des îlots transplantés [50]. Des études cliniques ont également été réalisées sans que le bénéfice ait été confirmé pour le patient. De nouvelles études cliniques sont actuellement en cours.

Les différentes techniques de macroencapsulation présentées ci-dessus sont comparées et illustrées dans la figure 4

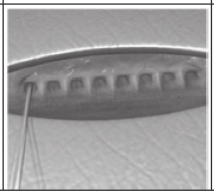
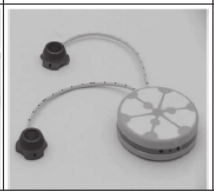
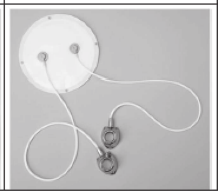
	Cell Pouch™	**βAir™**	**Encaptra™**	**MailPan™**
Site d'implantation	Sous-cutané	**Peritoneum**	Sous-cutané	**Peritoneum**
Remplacement des cellules	NON	NON	NON	**OUI**
Préimplantation	**OUI**	NON	**OUI**	**OUI**
Nombre de cellules	**Suffisant**	Insuffisant	Insuffisant	**Suffisant**
Stade de développement	**Phase I/II-a**	**Phase I/II-a**	**Phase I/II-a**	Preclinical
Traitement anti-rejet	OUI	**NON**	OUI	**NON**
Action nécessaire	**Remplacement régulier du dispositif (chirurgie)**	**Injection quotidienne d'O_2 (par le patient)**	**Remplacement régulier du dispositif (chirurgie)**	**Remplacement des cellules tous les 6 mois (par du personnel médical)**
				

Tableau 1. — Comparaison des différents dispositifs de macroencapsulation

CONCLUSION

La transplantation d'îlots pancréatiques est à l'heure actuelle la modalité thérapeutique la plus prometteuse pour traiter le patient diabétique de type 1. Son approche

reste cependant limitée par le nombre de pancréas disponible qui est insuffisant pour traiter l'ensemble des patients. Les progrès considérables réalisés au cours de ces dernières années dans la génération d'autres sources de cellules sécrétrices d'insuline (cellules d'origine animale ou cellules souches) pourraient permettre de transposer cette technique à un plus grand nombre de patient. Cependant, les risques que représentent ces cellules (biosécurité, infections, tératomes, ..) ne permettent pas d'envisager une transplantation de ces cellules libres dans l'organisme. Le pancréas bioartificiel laisse entrevoir de nouveaux espoirs de traitement en combinant une approche de thérapie cellulaire sécurisée pour le patient et sans immunosuppresseur. Les essais cliniques en cours et à venir permettront prochainement d'attendre ce but.

RÉFÉRENCES

[1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004;27:55-510.

[2] Fisher L, Polonsky WH, Hessler DM, Masharani U, Blumer I, Peters AL, Strycker LA, Bowyer V. Understanding the sources of diabetes distress in adults with type 1 diabetes. J Diabetes Complicat. 2015;29(4):572-7.

[3] Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med. 2000;343(4):230-8.

[4] Shapiro AM, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(5):268-277.

[5] Lillehei RC, Ruix JO, Aquino C, Goetz F. Transplantation of the pancreas. Act Endocrinal Supple (Copen) 1976;205:303-20.

[6] Sutherland DE. Pancreas and islet transplantation. II. Clinical trials. Diabetologia. 1981;20(4):435-50.

[7] Dean PG, Kukla A, Stegall MD, Kudva YC. Pancreas transplantation. BMJ. 2017;357:j1321.

[8] Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, Olack BJ, Scharp DW. Automated method for isolation of human pancreatic islets. Diabetes. 1988;37(4):413-20.

[9] Oberholzer J, Triponez F, Lou J, Morel P. Clinical islet transplantation: a review. Ann N Y Acad Sci. 1999;875:189-99.

[10] Ninth annual report of the Collaborative Islet Transplant Registery 2016. [En ligne] Disponible sur : https://citregistry.org/system/files/9AR_Report.pdf

[11] Jacobson S, Heuts F, Juarez J, Hultcrantz M, Korsgren O, Svensson M, Rottenberg M, Flodström-Tullberg M. Alloreactivity but failure to reject human islet transplants by humanized Balb/c/Rag2gc mice. Scand J Immunol. 2010;71(2):83-90.

[12] Iuamoto LR, Meyer A, Chaib E, D'Albuquerque LA. Review of experimental attempts of islet allotransplantation in rodents: parameters involved and viability of the procedure. World J Gastroenterol. 2014;20(37):13512-20.

[13] van der Windt DJ, Bottino R, Kumar G, Wijkstrom M, Hara H, Ezzelarab M, Ekser B, Phelps C, Murase N, Casu A, Ayares D, Lakkis FG, Trucco M, Cooper DK. Clinical islet xenotransplantation: how close are we? Diabetes. 2012;61(12):3046-55.

[14] Vériter S, Aouassar N, Beaurin G, Goebbels RM, Gianello P, Dufrane D. Improvement of pig islet function by *in vivo* pancreatic tissue remodeling: a " human-like " pig islet structure with streptozotocin treatment. Cell Transplant. 2013 ; 22(11):2161-73.

[15] Mourad NI, Perota A, Xhema D, Galli C, Gianello P. Transgenic Expression of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) and Activated Muscarinic Receptor (M3R) Significantly Improves Pig Islet Secretory Function. Cell Transplant. 2017 May 9 ; 26(5):901-911.

[16] Cooper DK1, Matsumoto S, Abalovich A, Itoh T, Mourad NI, Gianello PR, Wolf E, Cozzi E. Progress in Clinical Encapsulated Islet Xenotransplantation. Transplantation. 2016;100(11):2301-2308.

[17] Thompson P, Badell IR, Lowe M, Cano J, Song M, Leopardi F, Avila J, Ruhil R, Strobert E, Korbutt G, Rayat G, Rajotte R, Iwakoshi N, Larsen CP, Kirk AD. Islet xenotransplantation using gal-deficient neonatal donors improves engraftment and function. Am J Transplant. 2011;11(12):2593-602.

[18] Mourad NI, Gianello P. Gene Editing, Gene Therapy, and Cell Xenotransplantation: Cell Transplantation Across Species. Curr Transplant Rep. 2017;4(3):193-200.

[19] Denner J, Tönjes RR, Takeuchi Y, Fishman J, Scobie L. First update of the International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes-Chapter 5: recipient monitoring and response plan for preventing disease transmission. Xenotransplantation. 2016;23(1):53-9.

[20] Suzuka I, Shimizu N, Sekiguchi K, Hoshino H, Kodama M, Shimotohno K. Molecular cloning of unintegrated closed circular DNA of porcine retrovirus. FEBS Lett 1986;198:339-43.

[21] Clark KJ, Carlson DF, Fahrenkrug SC. Pigs taking wing with transposons and recombinases. Genome Biol 2007;8(suppl. 1):S13.

[22] Oldmixon BA1, Wood JC, Ericsson TA, Wilson CA, White-Scharf ME, Andersson G, Greenstein JL, Schuurman HJ, Patience C. Porcine endogenous retrovirus transmission characteristics of an inbred herd of miniature swine. J Virol. 2002 ; 76(6):3045-8.

[23] Najera R, Delgado E, Perez-Alvarez L, Thomson MM. Genetic recombination and its role in the development of the HIV-1 pandemic. Aids 2002;16(suppl. 4) : S3-S16.

[24] Rayat GR, Rajotte RV, Hering BJ, Binette TM, Korbutt GS. In vitro and *in vivo* expression of Galalpha-(1,3)Gal on porcine islet cells is age dependent. J Endocrinol. 2003;177(1):127-35.

[25] Phelps CJ, Koike C, Vaught TD, Boone J, Wells KD, Chen SH, Ball S, Specht SM, Polejaeva IA, Monahan JA, Jobst PM, Sharma SB, Lamborn AE, Garst AS, Moore M, Demetris AJ, Rudert WA, Bottino R, Bertera S, Trucco M, Starzl TE, Dai Y, Ayares DL. Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. Science. 2003;299(5605):411-4.

[26] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006;126 : 663-676).Med Sci (Paris) 2013;29 : 744-748

[27] Soria B1, Roche E, Berná G, León-Quinto T, Reig JA, Martín F. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. Diabetes. 2000;49(2):157-62.

[28] Heinis M, Simon MT, Duvillie B. New insights into endocrine pancreatic development: the role of environmental factors. Horm Res Paediatr 2010;74 : 77-82.

[29] Ahlgren U, Jonsson J, Edlund H. The morphogenesis of the pancreatic mesenchyme is uncoupled from that of the pancreatic epithelium in IPF1/PDX1-deficient mice. Development 1996;122 : 1409-1416.

[30] Gradwohl G, Dierich A, LeMeur M, Guillemot F. Neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97 : 1607-1611.

[31] Haumaitre C, Lenoir O, Scharfmann R. Histone deacetylase inhibitors modify pancreatic cell fate determination and amplify endocrine progenitors. Mol Cell Biol 2008;28 : 6373-6383.

[32] Heinis M1, Simon MT, Ilc K, Mazure NM, Pouysségur J, Scharfmann R, Duvillié B. Oxygen tension regulates pancreatic beta-cell differentiation through hypoxia-inducible factor 1alpha. Diabetes 2010;59: 662-669.

[33] Attali M, Stetsyuk V, Basmaciogullari A, Aiello V, Zanta-Boussif MA, Duvillie B, Scharfmann R. Control of beta-cell differentiation by the pancreatic mesenchyme. Diabetes 2007;56:1248-1258

[34] Kubo A, Shinozaki K, Shannon JM, Kouskoff V, Kennedy M, Woo S, Fehling HJ, Keller G. Development of definitive endoderm from embryonic stem cells in culture. Development 2004;131:1651-1662.

[35] D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, Moorman MA, Kroon E, Carpenter MK, Baetge EE. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. Nat Biotechnol 2006 ; 24:1392-1401.

[36] Castaing M1, Péault B, Basmaciogullari A, Casal I, Czernichow P, Scharfmann R. Blood glucose normalization upon transplantation of human embryonic pancreas into beta-cell-deficient SCID mice. Diabetologia. 2001;44(11):2066-76.

[37] Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, Segel M, Van Dervort A, Ryu JH, Peterson QP, Greiner D, Melton DA. Generation of functional human pancreatic β cells *in vitro*. Cell. 2014;159(2):428-39.

[38] Maehr R1, Chen S, Snitow M, Ludwig T, Yagasaki L, Goland R, Leibel RL, Melton DA. Generation of pluripotent stem cells from patients with type 1 diabetes. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:15768-15773.

[39] Bar-Nur O, Russ HA, Efrat S, Benvenisty N. Epigenetic memory and preferential lineage-specific differentiation in induced pluripotent stem cells derived from human pancreatic islet beta cells. Cell Stem Cell 2011;9:17-23.

[40] Bar-Nur O, Russ HA, Efrat S, Benvenisty N. Epigenetic memory and preferential lineage-specific differentiation in induced pluripotent stem cells derived from human pancreatic islet beta cells. Cell Stem Cell 2011;9:17-23.

[41] Lee KY1, Mooney DJ. Alginate: properties and biomedical applications. Prog Polym Sci. 2012;37(1):106-126.

[42] Lim F et Sun A. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. Science. 1980;210(4472):908-10.

[43] Chicheportiche D, Reach G In vitro kinetics of insulin release by microencapsulated rat islets: effect of the size of the microcapsules. Diabetologia. 1988 Jan;31(1):54-7.

[44] Spector M, Cease C, Xia T. The Local Tissue-Response to Biomaterials. Crit Rev in Biocomp 989;5(3) :269-295,

[45] Leblond FA, Simard G, Henley N, Rocheleau B, Huet PM, Hallé JP. Studies on smaller (approximately 315 microM) microcapsules: IV. Feasibility and safety of intrahepatic implantations of small alginate poly-L-lysine microcapsules. Cell Transplant.1999;8(3):327-37.

[46] Scharp DW, Marchetti P. Encapsulated islets for diabetes therapy: history, current progress, and critical issues requiring solution. Adv Drug Deliv Rev. 2014 ; 67-68:35-73.

[47] Lhommeau C, Toillon S, Pith T, Kessler L, Jesser C, Pinget M. Polyamide 4,6 membranes for the encapsulation of Langerhans islets: preparation, physico-chemical properties and biocompatibility studies. J Mater Sci Mater Med. 1997 ; 8(3):163-74.

[48] Neufeld T, Ludwig B, Barkai U, Weir GC, Colton CK, Evron Y, Balyura M, Yavriyants K, Zimermann B, Azarov D, Maimon S, Shabtay N, Rozenshtein T, Lorber D, Steffen A, Willenz U, Bloch K, Vardi P, Taube R, de Vos P, Lewis EC, Bornstein SR, Rotem A. The efficacy of an

immunoisolating membrane system for islet xenotransplantation in minipigs. PLoS One. 2013;8(8):e70150.

[49] Barkai U, Weir GC, Colton CK, Ludwig B, Bornstein SR, Brendel MD, Neufeld T, Bremer C, Leon A, Evron Y, Yavriyants K, Azarov D, Zimermann B, Maimon S, Shabtay N, Balyura M, Rozenshtein T, Vardi P, Bloch K, de Vos P, Rotem A. Enhanced oxygen supply improves islet viability in a new bioartificial pancreas. Cell Transplant. 2013;22(8):1463-76.

[50] Pepper AR, Pawlick R, Gala-Lopez B, MacGillivary A, Mazzuca DM, White DJ, Toleikis PM, Shapiro AM. Diabetes Is Reversed in a Murine Model by Marginal Mass Syngeneic Islet Transplantation Using a Subcutaneous Cell Pouch Device. Transplantation. 2015;99(11):2294-300.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1255-1268, séance du 14 novembre 2017

COMMUNICATION

Nouvelles insulines : innovations moléculaires, galéniques et biopharmaceutiques

Mots-clés : Biopharmacie. Diabète de type 1. Insuline glargine. insuline. Pharmacocinétique. Voies d'administration de substances chimiques et des médicaments

New insulins: molecular, galenic and biopharmaceutical innovations

Key-words : Biopharmaceutics. Diabetes Mellitus. Type 1. Insulin Glargine. insulin. Drug Administration Routes. Pharmacokinetics

François CHAST *

Liens d'intérêt : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt dans le domaine concerné par cette publication.

RÉSUMÉ

Au fil des décennies, les préparations d'insuline extractive ont été purifiées afin d'améliorer leur bonne tolérance et des modifications de leur formulation ont été introduites avec l'adjonction de zinc (1936), de protamine (1936) ou des modifications du pH (insuline cristallisée NPH, 1946), afin d'optimiser leur durée d'action et de minimiser le risque d'hypoglycémie. La chimie de l'insuline a été bouleversée par la mise au point de l'insuline humaine recombinante, mise sur le marché en 1982. Depuis, de nouvelles insulines présentant une pharmacocinétique spécifique ont été développées sur la base de la modification des conformations moléculaires de l'insuline. Mais l'objectif désormais séculaire de la recherche en diabétologie consiste à administrer l'insuline en évitant les injections même si les voies nasale, pulmonaire, orale se sont, jusqu'à présent, heurtées à des limites pratiques ne permettant pas d'envisager la disparition prochaine des systèmes d'injection. En revanche, la mise au point de systèmes thérapeutiques autorégulés apportant une quantité idéale d'insu-

* Pharmacien des hôpitaux de Paris. Hôpital Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres — 75015 Paris, francois.chast@aphp.fr

Tirés à part : Professeur François Chast, même adresse
Article reçu et accepté le 7 novembre 2017

line dans le sang au moyen d'analogues moléculaires et de méthodes d'administration appropriées est à l'ordre du jour. Ces complexes thérapeutiques permettraient d'adapter en continu l'administration d'insuline en fonction de la glycémie. Abusivement qualifiés de « systèmes intelligents », ils promettent d'assurer la délivrance d'insuline comme le ferait un pancréas moléculaire.

SUMMARY

Over the decades, extractive insulin preparations have been purified to improve tolerance and modifications of their formulation were introduced with the addition of zinc (1936), protamine (1936) or changes in pH (crystalline insulin NPH, 1946), in order to optimize the duration of action and minimize the risk of hypoglycemia. The insulin chemistry was disrupted by the recombinant human insulin put on the market in 1982. Since, new insulins with specific pharmacokinetics have been developed, based on the modification of their molecular conformations. But the now secular goal of diabetology research is to administer insulin by avoiding injections even if nasal, pulmonary and oral routes have, up to now, come up against practical limits that make it impossible to hope the near disappearance of injection systems. On the other hand, the development of self-regulating therapeutic systems that provide an ideal amount of insulin into the bloodstream using molecular analogues and appropriate methods of administration is on the agenda. These therapeutic complexes would make it possible to continuously adapt insulin administration as a function of blood glucose levels. Abusively termed '' smart systems '', they promise to deliver insulin as a molecular pancreas would do.

INTRODUCTION

L'insuline est une hormone hypoglycémiante utilisée tant chez le diabétique de type 1 que chez le diabétique de type 2. Pour autant, les objectifs thérapeutiques et les méthodes mises en œuvre, diffèrent. Dans le diabète de type 1, il s'agit d'une hormonothérapie substitutive qui doit mimer la physiologie, avec une adaptation aux variations nycthémérales et notamment celles qui sont liées à la charge glycémique des repas, ce qui conduit à plusieurs injections quotidiennes. Dans le diabète de type 2, le niveau d'insuline endogène est plutôt élevé, mais il existe une résistance à l'insuline. Le traitement n'est donc pas substitutif, il est pharmacologique, ce qui explique la place prépondérante des schémas d'insulinothérapie basale, avec une seule injection par jour.

Si, depuis 1922, l'utilisation de l'insuline a sauvé des millions de vie, elle a également constitué, pour les chimistes, un modèle central d'étude des structures peptidiques et de la synthèse des protéines. Dès les années 1930, les premières modifications physico-chimiques des solutions d'insuline autorisèrent un maniement plus sûr de l'hormone antidiabétique grâce à l'adjonction de zinc et de protamine. Les décennies suivantes furent marquées par des pratiques offrant une meilleure couverture insulinique avec deux injections quotidiennes au moyen de préparations purifiées par chromatographie d'insuline bovine ou porcine. Grâce au prodige de la biologie

moléculaire, les insulines extractives animales, bovines ou porcines, ont été remplacées par l'insuline humaine biotechnologique.

La mise sur le marché de la première insuline à séquence humaine (1982) apparut comme un aboutissement : ce ne fut que l'étape fondatrice d'un nouveau paradigme. Puisqu'on savait manipuler la séquence peptidique, quel profit pouvait-on en tirer d'un point de vue thérapeutique ? Les nouvelles avancées consistaient à modifier la structure de l'hormone, de sorte que ses propriétés pharmacocinétiques s'adaptaient au besoin. Pour cela, les modifications de la séquence codante devenaient (presque) un jeu d'enfant et les modifications structurales de l'insuline permettaient de moduler sa pharmacocinétique soit en ralentissant et prolongeant son action, soit, au contraire, en accélérant et raccourcissant sont action hypoglycémiante. Dans le même temps les aspects galéniques et biopharmaceutiques de la recherche en diabétologie se sont concentrés sur la mise au point de formes pharmaceutiques d'insuline administrables sans recourir aux injections et, mieux, en développant des systèmes autorégulés.

Modifications moléculaires de l'insuline

De nouvelles insulines rapides

Bien qu'administrée par voie parentérale, l'absorption de l'insuline ordinaire est relativement lente. Lorsqu'on ajoute des atomes de zinc à une solution de dimères d'insuline (la forme habituelle de l'insuline « ordinaire »), les molécules d'insuline s'associent entre elles pour former des hexamères. Ces assemblages moléculaires diffusent lentement dans la circulation sanguine, alors que monomères et dimères sont absorbés plus rapidement.

De ce constat est née l'idée qu'on pouvait probablement, par de modestes modifications moléculaires, obtenir des dérivés conservant leurs propriétés hypoglycémiantes mais dont les caractéristiques d'auto-assemblage pouvaient être modifiées dans l'un ou l'autre sens.

L'insuline Lispro a été le premier analogue d'action rapide. Elle diffère de l'insuline ordinaire par sa capacité de dissociation très rapide en monomères dans le tissu sous-cutané. Sa structure moléculaire est issue de l'insulin-like growth factor 1 (IGF-1), structurellement proche de l'insuline et n'a pas tendance à s'auto-agréger. Il fut admis que ce phénomène était dû à une inversion dans la séquence de la chaîne B : lysine en B29 → proline en B28, inversion réduisant effectivement la capacité de transformation de dimères en hexamères.

Un second analogue d'action rapide, l'insuline Aspart, a été mis au point en remplaçant un reste proline par un acide aminé à charge négative, l'acide aspartique [1]. Cet analogue présente une affinité au récepteur de l'insuline identique à celle de l'insuline ordinaire.

Le troisième analogue est l'insuline Glulisine où l'asparagine en B3 a été remplacée par un reste lysine, et la lysine en B29, remplacée par l'acide glutamique.

Ces trois analogues rapides ont des propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques proches. Ils conduisent à des concentrations maximales deux fois plus précoces que l'insuline ordinaire et leur efficacité hypoglycémiante est également deux fois plus rapide.

Lispro, Aspart et Glulisine sont des insulines préprandiales et se révèlent très efficaces dans la réduction de l'hyperglycémie postprandiale. Toutefois, les études impliquant des injections multiples n'ont pas montré d'amélioration de l'HBA1c même si une meilleure maîtrise de l'hyperglycémie postprandiale est de nature à limiter, au moins théoriquement, le développement des complications du diabète. Le seul bénéfice significatif résulte du moindre risque hypoglycémique, ce qui n'est pas négligeable.

De nouvelles insulines basales

Différentes approches ont été mises à profit pour « retarder » la pharmacocinétique de l'insuline, ce qui est indispensable pour la mise en œuvre d'une insulinothérapie basale. Dès les années 1940, les premières préparations « retard » d'insuline ont été obtenues au moyen de mélanges, dont le plus emblématique a été l'insuline NPH, un complexe d'insuline ordinaire avec du zinc et de la protamine, protéine de poisson, réduisant la solubilité de l'insuline. Ce mélange permettait d'obtenir une durée d'action de 12 à 18 heures avec une hypoglycémie marquée à la 4e heure. Cette préparation, sous forme de suspension, devait être agitée avant emploi afin d'optimiser son homogénéité sans laquelle on observait une forte variabilité de la réponse thérapeutique d'une injection à l'autre [2].

Une option récente a consisté à mettre à profit certaines modifications structurales de l'insuline pour en recueillir les fruits en termes pharmacocinétiques Ces nouvelles insulines basales présentent un profil « plat » particulièrement intéressant dans le diabète de type 2 car il minimise le risque d'hypoglycémie, en particulier nocturne. Ainsi, l'insuline Glargine a-t-elle été produite par addition de deux résidus arginine sur le C-terminal de la chaîne B et la substitution par la glycine de l'asparagine en position A21. La conséquence de ces modifications a été la modification du point isoéléctrique réduisant la solubilité de cette insuline au pH physiologique. Quand elle est injectée en solution acide dans un tissu « neutre », Glargine forme des microprécipités qui se dissolvent lentement [3] ce qui explique le son profil. Commercialisée à la concentration de 100 U/mL (Lantus®), la gamme Glargine a été récemment augmentée d'une insuline à 300 U/mL (Toujeo®) d'action un peu plus longue, avec un peu moins d'hypoglycémies mais avec une posologie majorée.

Avec l'insuline Détémir, le résidu thréonine en B30 est remplacé par un acide gras de 14 carbones (C14), l'acide myristique, fixé à la lysine en B29. L'effet obtenu est un retard à l'absorption, avec un accroissement de la stabilité des hexamères, promou-

vant même la formation de dihexamères au site d'injection, et de liaisons (réversibles) entre ces chaînes et des protéines du tissu sous-cutané ou l'albumine sanguine [4]. On a compensé la moindre affinité de Détémir pour le récepteur de l'insuline, par une concentration moléculaire multipliée par quatre.

Dans l'insuline Degludec, la thréonine en B30 est supprimée et le groupement -aminé de la lysine en B29, acylé au moyen d'un acide gras en C16 lié à un reste acide glutamique. Dans sa formulation, l'insuline Degludec est assemblée en dihexamères stables et cette conformation est facilitée par la présence de phénol. Après injection, le phénol est éliminé et les dihexamères s'assemblent en chaînes multi-hexamériques à partir desquelles les monomères sont progressivement libérés au fil de l'élimination du zinc [5]. La demi-vie plasmatique de Degludec est de 25 heures avec une durée d'action de l'ordre de 42 heures.

L'amélioration des propriétés pharmacocinétiques de nouvelles insulines basales à action prolongée peut se traduire par des avantages cliniques pour les diabètes de type 1 et de type 2 : concentrations d'insuline plus constantes dans le sang (> 24 heures), moindre variabilité intra-patient, risque réduit d'hypoglycémie nocturne et flexibilité accrue dans le temps [6].

Nouvelles voies d'administration de l'insuline

Insuline inhalée

L'administration pulmonaire d'insuline fut, dès 1925, la première alternative à l'injection sous-cutanée en raison de la puissance hypoglycémiante des aérosols [7] chez des sujets diabétiques, ou non [8].

La voie pulmonaire concerne une vaste surface d'absorption qui est bien perfusée et dépourvue de peptidases. Toutefois, le mécanisme exact de l'absorption de l'insuline à travers l'épithélium pulmonaire reste incertain, même si on pense qu'il implique des mécanismes trans- et paracellulaires.

Le premier médicament commercialisé, Exubera®, a été approuvé en 2006. Il s'agissait d'une formulation de poudre sèche, disponible en doses de 1 et 3 mg. Administré à l'aide d'un inhalateur, Exubera® a démontré des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques semblables à celles de l'insuline Aspart avec un début d'action rapide (10-15 min). Lors des essais cliniques, Exubera® a réduit significativement la glycémie postprandiale et l'HbA1c chez des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, avec une difficulté non résolue chez les fumeurs : l'augmentation du risque d'hypoglycémie dû à une plus grande absorption par rapport aux non-fumeurs [9]. En outre, les patients devaient subir des explorations fonctionnelles respiratoires avant le début du traitement puis semestriellement, ce qui a limité, nonobstant un prix élevé, la pertinence commerciale de cette spécialité qui a été retirée du marché en 2007.

Une autre insuline inhalée prometteuse, Afrezza®, a été commercialisée en 2015. Ses propriétés en faisaient aussi un médicament idéal pour le contrôle postprandial de la glycémie. Mais comme précédemment, ce fut un cuisant échec : trop de contraintes, pas d'avantage réel, des problèmes techniques et un prix décourageant. Le fabricant a jeté l'éponge, début 2016.

La voie nasale

En théorie, l'administration nasale présente plusieurs avantages par rapport à la voie orale (pas de dégradation gastro-intestinale) par rapport à l'injection sous-cutanée (pas de douleur à l'injection) et à l'inhalation (indépendance vis-à-vis de la fonction pulmonaire), ce qui rend cette voie attrayante.

Cependant, l'administration nasale a des inconvénients tels que la perméabilité limitée des grosses molécules à travers la muqueuse et une clairance muco-ciliaire rapide, conduisant à une absorption aléatoire [10]. Historiquement, l'administration nasale d'insuline extractive a été étudiée chez des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

Deux technologies sont actuellement à l'étude: Nasulin® MC (CPEX) [11] et l'insuline Nastech® [12]. La biodisponibilité de l'insuline nasale varie de 15 à 25 % avec un début d'action vers les 10e-20e min. Les résultats des essais cliniques de phase 2 et 3 sont attendus, mais la phase 1 a déjà montré que les promoteurs d'absorption utilisés pour améliorer la perméabilité muqueuse augmentaient l'irritation locale, les éternuements et la sensation de brûlure.

La voie orale

Parmi les objectifs de la voie orale, figure, au premier rang, l'idée de se passer d'une voie d'administration inconfortable pour le traitement du diabète, maladie chronique, et ce, d'autant que la multiplicité des administrations quotidiennes est un des facteurs de la réussite des traitements. La voie orale semble d'autant plus intéressante qu'en théorie elle reproduit la cinétique physiologique de l'hormone. En effet, l'administration d'insuline par voie sous-cutanée atteint différents tissus avant de parvenir au foie [13], contrairement à la sécrétion physiologique dont le foie est une cible précoce. Ainsi, le foie métabolise-t-il 50 à 75 % de l'insuline physiologique, mais seulement 25 % de l'insuline thérapeutique.

Cependant, l'hypothèse très séduisante d'un « comprimé d'insuline » se heurte, depuis bientôt 100 ans, à des défis conceptuels et technologiques. Pour préparer une insuline orale, il faut notamment résoudre la question de son inactivation protéolytique dans le tractus gastro-intestinal et sa faible diffusion à travers la membrane intestinale. Plusieurs industriels sont engagés dans le développement de transporteurs qui protègent l'insuline à l'égard de sa dégradation digestive et qui facilitent son passage transmuqueux afin d'optimiser la biodisponibilité digestive [14].

L'administration per os de l'insuline a été réalisée au moyen de nombreux systèmes galéniques de type muco-adhésifs ciblant les mastocytes ou les entérocytes. Mais nombre de ces systèmes sont peu performants et nécessitent des quantités importantes d'insuline pour parvenir à un résultat physiologique significatif. Des progrès ont été accomplis avec des nanoparticules permettant d'encapsuler l'insuline avec un effet hypoglycémiant prolongé [15]. Ces nanoparticules ont utilisé des supports comme le chitosane [16], des poly-L-lactates, des cyanoacrylates et divers hydrogels polymériques [17].

Certaines préparations d'insuline administrables par voie orale ont été conçues comme des vésicules orales dont la cible d'action était le foie. Les résultats des essais de phase 1 et de phase 2 sont assez prometteurs pour qu'une commercialisation puisse être envisagée [18]. Une capsule d'insuline orale (ORMD-080, contenant 8 mg d'insuline), destinée au traitement des diabètes de type 1 et de type 2, est caractérisée par une bonne tolérance, une réduction significative de 24 % des hyperglycémies > 2g / L, et une diminution de 17 % de l'aire sous la courbe des glycémies. Les essais de phase 2, sont poursuivis aux Etats-Unis dans le diabète de type 2 où sont comparées divers rythmes d'administration.

Récemment, des polymères multifonctionnels et un système d'administration de médicaments auto-nanoémulsifiants (self-nanoemulsifying drug delivery system / SNEDDS) combinés, ou non, au chitosane sulfaté (qui double le piégeage de l'insuline) ont été évalués dans le cadre de l'administration d'insuline orale. Le profil de libération *in vitro* de l'insuline provenant de ces nanoémulsions est nettement augmenté par rapport au témoin, ce qui conduit, *in vivo*, à une augmentation de l'insulinémie. Cette nouvelle stratégie combinant SNEDDS et chitosane sulfaté pourrait donc être une approche prometteuse et innovante pour améliorer la biodisponibilité orale de l'insuline [19].

A ce jour, de nombreuses études positives ont été publiées, mais les résultats sont trop partiels et trop inconstants pour emporter l'adhésion et constituer la base d'un développement commercial. Un nouveau concept, issu de celui de nanoparticules mésoporeuses a conduit à crédibiliser la notion de médicament intelligent, mauvaise traduction de « smart drug » et l'idée qu'une insuline « intelligente » était envisageable.

Vers des insulines « intelligentes » ?

Physiologiquement, l'insuline est sécrétée en réponse à une concentration élevée de glucose dans le sang. En son absence, les cellules musculaires ou hépatiques ne sont plus capables de capter le glucose afin de le stocker sous forme de glycogène [20]. L'administration d'insuline est donc le paradigme central de la diabétologie et son optimisation la clé de la minimisation de la dégradation cardiovasculaire, neurologique, rénale, oculaire, etc. [21]. Or, bien que des progrès substantiels aient été réalisés avec la nouvelle génération d'insulines d'hémisynthèse [22], la qualité du contrôle glycémique reste très dépendante du patient. C'est la raison pour laquelle,

ont été développées, ce que les anglo-saxons ont appelé « smart insulines », abusivement traduites par « insulines intelligentes ». Il s'agit, en réalité, d'insulines interactives avec leur environnement glycémique [23].

D'une manière générale, la stratégie mise en œuvre pour produire une molécule « intelligente » inclut la prise en compte de son environnement physiologique : pH, protéines, enzymes, métabolites, comme autant de variables en cause dans un processus pathologique [24]. Parmi les arguments favorables à cette stratégie, figure le fait que ces médicaments pourraient être administrés à une dose réduite dans la mesure où leur action se manifeste avec acuité sur leur site d'action pharmacologique et avec des effets limités au niveau des tissus « hors-cible ». Ainsi se développe le concept de médicament à effet spatio-temporel. Cette vision probablement idyllique, est néanmoins prometteuse en diabétologie dans la mesure où les besoins en insuline varient amplement au cours de la journée et que, contrairement à la plupart des maladies, le traitement optimisé du diabète implique des ajustements permanents, quotidiens et même pluriquotidiens.

L'objectif final d'une insuline « intelligente » serait, un peu prétentieusement, de constituer un pancréas moléculaire, un système abiotique sensible aux variations — y compris transitoires — de glycémie, et qui y répondrait au moyen du relargage précis de la quantité d'insuline (et le cas échéant de glucagon) nécessaire, constituant ainsi un véritable système thérapeutique en circuit fermé [25]. C'est évidemment plus simple à conceptualiser qu'à réaliser dans la mesure où le glucose est une petite molécule très présente dans les différents compartiments de l'organisme, sain ou malade ce qui complexifie la construction d'un modèle moléculaire pertinent. Un système idéal revêtirait les qualités suivantes ;

Réponse rapide aux élévations de glycémie, libération pouvant être rapidement freinée et abolie pour éviter tout surdosage, administration par le malade lui-même dans la mesure où le diabète nécessite un traitement « à vie », anticipation possible de l'épuisement des capacités du système, durée de vie dans l'organisme maîtrisée en termes de cinétique et de dégradation, bonne tolérance: système non-inducteur de réponse inflammatoire ou immunologique.

À ce jour, la plupart des approches " en circuit fermé " correspondent au développement de mécanismes automatiques de contrôle qui s'appuient sur un couple « pompe digitale / détecteurs de glucose » [26]. Cette approche, déjà intéressante [27], reste toutefois assez grossière et une nouvelle génération de systèmes a vu le jour avec le développement de la chimie des polymères. La recherche d'un système « intelligent » a constamment été à l'ordre du jour d'équipes s'inspirant du modèle de pancréas artificiel. Trois mécanismes d'action ont été développés, tous en relation avec l'affinité du glucose pour un support moléculaire donné : systèmes enzymatiques pH-dépendants, protéines pouvant lier le glucose, reconnaissance moléculaire au moyen de fonctions organiques liant les diols (glucose).

La découverte des matériaux mésoporeux dont le principal représentant est le MCM-41® a suscité un vif intérêt qui s'est répandu dans de nombreux secteurs de la

recherche. Il a été synthétisé en 1992 par la firme pétrolière américaine Mobil en utilisant le modèle des cristaux liquides. Il s'agit de structures moléculaires issues de l'auto-assemblage d'un complexe [surfactant — silice] disposé en faisceaux hexagonaux constituant des mésopores cylindriques. Ces complexes peuvent avoir de nombreuses applications en chimie : échange d'ions, adsorption, catalyse ou capteurs biophysiques et sont caractérisés par une surface spécifique élevée, adaptée à la fonctionnalisation. Alors que la plupart des nanomatériaux sont constitués de matrices polymériques desquelles un principe actif est libéré de manière plus ou moins appropriée, l'utilisation des matériaux mésoporeux permet de quantifier avec précision la quantité de substance placée dans ces microréservoirs [28]. Pour le relargage de l'insuline ce sont des pores de 3 nm qui offrent le meilleur résultat, d'autant qu'une fois emprisonnées dans les mésopores, les molécules d'insuline résistent à toute dégradation enzymatique.

L'étape clé consiste à rendre le contenu des mésopores, sensible à des stimuli extérieurs, ce qui conduit à mettre au point des systèmes à libération contrôlée répondant à une modification soit de l'environnement moléculaire : pH, ATP, glutathion, enzymes, glucose, ou peroxyde d'hydrogène soit de stimuli physiques : température, lumière, champ magnétique, ultrasons, électricité.

Dans le domaine de l'insulinothérapie, c'est le facteur [concentration de glucose] qui a bien sûr constitué le paramètre retenu pour la conceptualisation de ces systèmes « intelligents » [29]. Il existe trois types de systèmes de délivrance de médicaments sensibles au glucose Ils sont fondés respectivement sur la glucose-oxydase (GOx), la concanavaline A (Con A) et l'acide phénylboronique (PBA).

Mécanisme enzymatique

La GOx catalyse la conversion de glucose en D-glucono-δ-lactone qui s'hydrolyse en acide gluconique [30]. Dans la conception des insulines « intelligentes », cette conversion et la variation de pH qui en résulte, est utilisée comme déclencheur du changement structurel initiateur du relargage de molécules d'insuline. Les premiers systèmes mis au point ont utilisé des membranes polycationiques imprégnées de GOx dont la perméabilité était modifiée en fonction de la concentration environnante de glucose [31].

La réponse de ces systèmes se traduit par une répulsion électrostatique issue de la protonation des groupements aminés en milieu acide ($NH_2 + H^+ \rightarrow NH_3+$), conduisant à un gonflement de la membrane des microcapsules accélérant ainsi la sortie d'insuline. Dans certains cas, on a inséré une peroxydase destinée à utiliser le peroxyde d'hydrogène formé pendant la réaction comme source d'oxygène, afin de générer une oxydation continue du glucose par la GOx [32]. Ce système a montré son efficacité chez des souris diabétiques.

Une autre possibilité est offerte par l'utilisation d'autres matériaux, des hydrogels polyanioniques qui, eux, « dégonflent » en réponse à un abaissement du pH consé-

cutif à la conversion de glucose en acide gluconique [33] ; on observe alors une augmentation du diamètre des pores et une libération d'insuline.

Protéines liant le glucose

Des lectines, parmi lesquelles la concanavaline A (ConA) [34] qui a la propriété de lier les glucides, donc le glucose, sont utilisables comme détecteurs. Les premiers travaux ont été rapportés dès 1979 avec la démonstration de la libération d'un dérivé de l'insuline glycosylée d'un complexe insuline-ConA, sensible au glucose [35]. Dans les années qui ont suivi, d'autres approches ont mis à profit l'immobilisation de ConA sur des polymères ou l'incorporation dans des microcapsules pour une libération contrôlée d'insuline glycosylée [36]. Dans un tel système, la liaison glucose — insuline entre en compétition avec un complexe glucose — ConA ; une augmentation de la concentration locale de glucose conduit à un déplacement de l'équilibre en faveur de la libération d'insuline. La toxicité relative de la concanavaline A n'encourage cependant pas la poursuite de ces recherches.

Reconnaissance du glucose par des systèmes moléculaires

Au lieu d'utiliser des éléments naturels de détection du glucose tels que des enzymes ou des lectines, certains ont utilisé des molécules synthétiques qui peuvent se lier au glucose. Des travaux pionniers ont d'abord démontré l'utilisation d'acides phénylboroniques (PBA) qui présentent une affinité pour les diols [37]. Les PBA sont des acides de Lewis connus pour se lier de manière réversible aux cis-1,2 ou cis-1,3-diols comme le glucose, ce qui stabilise une charge négative sur l'acide boronique. L'utilisation de PBA s'est étendue au domaine des insulines modifiées chimiquement. Des polymères contenant du PBA ont également été utilisés pour contrôler la libération d'insuline gluconée. Une approche alternative a évalué la modification covalente directe de l'insuline avec des groupes PBA pour préparer des insulines sensibles au glucose.

Ces trois approches conduisent à préparer des matériaux subissant une variété de changements physiques : gonflement, rétrécissement ou dégradation, d'une part en réponse à la présence de glucose ; d'autre part pour permettre la délivrance d'insuline. Les matériaux ainsi préparés sont, le plus souvent, des hydrogels, qui ont la propriété d'autoriser l'influx de glucose et dont la taille de maille est compatible avec un efflux sélectif d'insuline en réponse. Chaque approche a ses inconvénients : immunogénicité des composants protéiques dans le cas de GOx ou de ConA ; mauvaise sélectivité pour les systèmes fondés sur le PBA. Beaucoup reste donc à faire en matière d'intelligence insulinique...

CONCLUSION

Même si elle est parfaitement utilisée, l'insulinothérapie conventionnelle, fastidieuse, ne réussit que partiellement à prévenir les conséquences de la maladie diabétique et expose le malade à des effets indésirables potentiellement dangereux, même si la fréquence des complications graves a été largement maîtrisée.

Bien qu'elle ait radicalement transformé le pronostic de la maladie, l'administration répétée d'insuline plusieurs fois par jour durant la vie entière, justifie la recherche de nouvelles insulines adaptées aux exigences d'un régime thérapeutique se rapprochant de la physiologie. Des voies d'administration moins invasives et des systèmes « intelligents » permettant de contourner la problématique de l'observance sont au cœur de recherches déjà anciennes et dont aucune n'a clairement abouti. Le défi très stimulant qui est proposé aujourd'hui, consiste à mettre au point des supports d'insuline qui permettraient d'obtenir une normalisation glycémique avec la réactivité d'un véritable pancréas moléculaire.

Si la mise à disposition d'analogues de l'insuline a offert, jusque-là, des stratégies de remplacement présentées comme physiologiques, des arguments en demi-teinte ont pu surgir quand on dresse le bilan de leur utilisation clinique : les analogues d'insuline sont-ils plus efficaces ? Mieux tolérés ? Sont-ils un facteur d'économie ? Là, les réponses sont décevantes, même si l'irruption de biosimilaires modifie légèrement les données « économiques » de l'insulinothérapie.

En attendant, et à moins d'être aveuglé par les seules promesses d'une recherche certes foisonnante mais trop rarement convaincante, les grands progrès de la diabétologie contemporaine sont nés de la publication de deux essais cliniques déjà historiques : Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [38] et United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [39] qui confirmaient l'importance d'un bon contrôle glycémique pour prévenir ou limiter la progression des complications du diabète dans les deux présentations cliniques du diabète, type 1 et type 2. Il n'est pas exagéré de souligner que ces deux études ont impulsé un coup d'accélérateur aux recherches d'insulines qui permettraient de préserver des objectifs biologiques (HbA1c) exigeants en minimisant les risques hypoglycémiques et les fluctuations pondérales.

A-t-on fait mieux depuis pour améliorer la santé des malades ? Certes, il faut des insulines plus sûres, dont les propriétés peuvent associer les besoins « de base » et les apports spécifiques liés à la charge glycémique des repas [40] ; mais la mise au point de nouvelles molécules d'insuline, qu'elles soient simples ou intelligentes n'apportent que des avancées toute relatives. En revanche, une fois encore, elles illustrent l'adage qu'en thérapeutique comme dans la « vraie vie », la manière de donner vaut probablement beaucoup mieux que ce que l'on donne.

RÉFÉRENCES

[1] Simpson KL, Spencer CM. Insulin aspart. Drugs. 1999;57:759-65.

[2] Felig P. Landmark perspective: Protamine insulin. Hagedorn's pioneering contribution to drug delivery in the management of diabetes. JAMA, 1984;251:393-396.

[3] Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. Lancet, 2000;356: 443-445.

[4] Havelund S, Plum A, Ribel U, et *al.* The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. Pharm Res. 2004;21:1498-1504.

[5] Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et *al.* Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. Pharm Res. 2012;29:2104-2114.

[6] Goldman J, Kapitza C, Pettus J, et *al.* Understanding how pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. Curr Med Res Opin. 2017;33(10):1821-1831.

[7] Gänsslen M. Über inhalation von insulin. Klin Wochenschr. 1925;4: 71.

[8] Wigley FW, Londono JH, Wood SH, et *al.* Insulin across respiratory mucosae by aerosol delivery. Diabetes. 1971;20:552-6

[9] Flood T. Advances in insulin delivery systems and devices: Beyond the vial and syringe, Insulin. 2006;1:99-108.

[10] Lalej-Bennis D, Boillot J, Bardin C, et *al.* Six month administration of gelified intranasal insulin in 16 type 1 diabetic patients under multiple injections: efficacy vs subcutaneous injections and local tolerance. Diabetes Metab. 2001;27(3):372-7.

[11] Leary AC, Dowling M, Cussen K, et *al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal insulin spray (Nasulin) administered to healthy male volunteers: infuence of the nasal cycle. J Diabetes Sci Technol. 2008;2(6):1054-60.

[12] Costantino HR, Illum L, Brandt G, et *al.* Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects. Int J Pharm. 2007;337(1-2):1-24.

[13] Arbit E. The physiological rationale for oral insulin administration. Diabetes Technol Ther. 2004;6:510-517

[14] Arbit E, Kidron M. Oral insulin: The rationale for this approach and current developments. J Diabetes Sci Technol. 2009;3:562-7.

[15] Sonaje K, Lin KJ, Wey SP, et *al.* Biodistribution, pharmacodynamics and pharmacokinetics of insulin analogues in a rat model: Oral delivery using pH-Responsive nanoparticles vs subcutaneous injection. Biomaterials. 2010;31:6849-6858.

[16] Sonia TA, Sharma CP. An overview of natural polymers for oral insulin delivery. Drug Discov Today. 2012;17:784-92.

[17] Chaturvedi K, Ganguly K, Nadagouda MN, et *al.* Polymeric hydrogels for oral insulin delivery. J Control Release. 2013;165:129-38.

[18] Soares S, Costa A, Sarmento B. Novel non-invasive methods of insulin delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2012;9:1539-58.

[19] Sakloetsakun D, Dünnhaupt S, Barthelmes J, et *al.* Combining two technologies: Multifunctional polymers and self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral insulin administration. Int J Biol Macromol. 2013;61:363-72.

[20] Defronzo RA, Jacot E, Jequier E, et *al.*, The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. Diabetes. 1981;30(12):1000-1007.

[21] Dewitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA. 2003;289(17):2254-2264.

[22] Hirsch IB. Insulin analogues. N Engl J Med. 2005;352(2):174-183.

[23] Chertok B, Webber MJ, Succi MD, et *al.* Drug delivery interfaces in the 21st century: from science fiction ideas to viable technologies. Molecular pharmaceutics. 2013 ; 10(10):3531-3543.

[24] Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2001 ; 53(3):321-339.

[25] Bratlie KM, York RL, Invernale MA. et *al.* Materials for diabetes therapeutics. Adv Healthc Mater. 2012;1(3):267-284.

[26] Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, et *al.* Fully automated closed-loop insulin delivery versus semi-automated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. Diabetes Care. 2008;31(5):934-939.

[27] Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et *al.* Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2014;371(4):313-325.

[28] Vallet-Regi M, Ramila A, Del Real RP, et *al.*, A New Property of MCM-41: Drug Delivery System, Chem Mater. 2001;13(2):308-311

[29] Traitel T, Cohen Y, Kost J, Characterization of glucose-sensitive insulin release systems in simulated *in vivo* conditions. Biomaterials. 2000;21:1679-1687.

[30] Bankar SB, Bule MV, Singhal RS, et *al.* Glucose oxidase - an overview. Biotechnol Adv. 2009 ; 27(4):489-501.

[31] Albin G, Horbett Ta, Ratner BD. Glucose sensitive membranes for controlled delivery of insulin: Insulin transport studies. Journal of Controlled Release. 1985;2(0):153-164.

[32] Zhang K, Wu XY. Modulated insulin permeation across a glucose-sensitive polymeric composite membrane. J Control Release. 2002;80(1-3):169-178.

[33] Cartier S, Horbett TA, Ratner BD. Glucose-Sensitive Membrane Coated Porous Filters for Control of Hydraulic Permeability and Insulin Delivery from a Pressurized Reservoir. Journal of Membrane Science. 1995;106(1-2):17-24.

[34] Sharon N, Lis H. Lectins: cell-agglutinating and sugar-specific proteins. Science. 1972;177 (4053):949-959.

[35] Pai CM, Bae YH, Mack EJ, et *al.* Concanavalin-a Microspheres for a Self-Regulating Insulin Delivery System. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1992 ; 81(6):532-536.

[36] Seminoff LA, Olsen GB, Kim SW. A Self-Regulating Insulin Delivery System .1. Characterization of a Synthetic Glycosylated Insulin Derivative. International Journal of Pharmaceutics. 1989;54 (3):241-249.

[37] Matsumoto A, Yoshida R, Kataoka K. Glucose-responsive polymer gel bearing phenylborate derivative as a glucose-sensing moiety operating at the physiological pH. Biomacromolecules. 2004;5(3):1038-45.

[38] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-86.

[39] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet. 1998;352:837-53. [Erratum, Lancet 1999;354: 602.]

[40] Dewitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA. 2003;289:2254-64.

DISCUSSION

M. Pierre BRISSOT

Quel est votre avis sur l'intérêt de coupler l'insuline orale nanoparticulaire à un acide biliaire afin d'optimiser la traversée entérocytaire de cette insuline ?

L'emploi des sels biliaires (comme l'acide désoxycholique) est une piste qui a déjà été mise à profit dans le cadre du développement de nanoparticules (diamètre ~10 nm) de polymères chargées en insuline. Leur administration par voie orale à des rats diabétiques se traduit par une libération d'insuline dans le sang et montre une biodisponibilité accrue de l'insuline par rapport à des nanoparticules dépourvues de sels biliaires*. Il est donc pertinent d'envisager l'emploi de sels biliaires dans les modèles d'administration d'insuline par voie orale.

*Chaturvedi K, Ganguly K, Kulkarni AR, et *al.*, Oral insulin delivery using deoxycholic acid conjugated PEGylated polyhydroxybutyrate co-polymeric nanoparticles. Nanomedicine (Lond). 2015 May ; 10 (10): 1569-83.

M. Jean-Yves LE GALL

Dans l'utilisation des insulines « orales », quels sont les moyens qui sont utilisés pour protéger les chaines polypeptidiques de leur dégradation par les différentes enzymes protéolytiques de ses digestifs ?

La protection des médicaments peptidiques comme l'insuline est évidemment complexe car l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques reste impossible en raison du risque d'absorption de protéines indésirables ou de la perturbation de la digestion des protéines nutritives. Ce sont les systèmes particulaires qui permettent d'obtenir les meilleurs résultats. Ils protègent les macromolécules fragiles à l'égard de la dégradation enzymatique dans l'environnement agressif du tractus gastro-intestinal. Certaines de ces particules peuvent même être absorbées par les cellules épithéliales ou les tissus lymphoïdes (plaques de Peyer) sans le recours à des promoteurs d'absorption. Jusqu'à présent, les polymères constitués d'hydrogels, les nanoparticules, les microsphères et les systèmes lipidiques (microémulsions, liposomes et nanoparticules lipidiques solides) ont offert des solutions les plus convaincantes **.

** M Morishita, NA Peppas, Is the oral route possible for peptide and protein drug delivery? Drug discovery today, 2006;11,19-20: 905-910.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1269-1279, séance du 21 novembre 2017

Séance : « Marie Curie, de la rue Cuvier à la rue Bonaparte »

COMMUNICATION

Marie Curie, la reconnaissance institutionnelle, des Nobels aux Académies

Mots-clés : Biographie. Histoire de la médecine. Marie Curie

Biography History of Science Marie Curie

Key-words : Biography. History of Medicine. Marie Curie

Natalie PIGEARD-MICAULT *

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

RÉSUMÉ

En 1922, Marie Curie est la première femme membre de l'Académie de médecine en tant qu'associée libre. Elle n'a pas fait acte de candidature pour ce fauteuil d'académicienne. Déjà double prix Nobel, elle n'avait pourtant pas été élue à l'Académie des sciences en 1911. Cet article se propose de comprendre le processus de ces élections ou non-élections institutionnelles en les replaçant dans leur contexte, celui d'une communauté savante du premier tiers du 20e siècle.

SUMMARY

In 1922, Marie Curie was the first woman member of the Academy of Medicine as a free associate. She did not apply for this Academic Chair. Already double Nobel laureate, she

* Musée Curie. 11 rue Pierre et Marie Curie 75005 Paris ;
e-mail : Natalie.pigeard@curie.fr

Tirés à part : Docteur Natalie Pigeard-Micault, même adresse
Article reçu et accepté le 18 janvier 2018

was not elected at the Académie des Sciences in 1911. This article proposes to understand the process of institutional elections or non-elections in their context, that of a scientific community of the first third of the 20th century.

INTRODUCTION

Le 12 avril 1898, Gabriel Lippmann présente à l'Académie des sciences une note de madame Skłodowska Curie intitulée « Rayons émis par les composés de l'uranium et du thorium » [1].

Dans cette note, Marie Curie définit comme spontanée, l'émission de rayonnement des composés de l'uranium et du thorium. Ces composés seraient, en effet, spontanément actifs. La note suivante, signée cette fois-ci par Pierre et Marie Curie, annonce la découverte d'une « substance nouvelle radio-active contenue dans la Penchblende » que le couple nomme polonium. Six mois plus tard, en décembre, est annoncée la découverte du radium, faite en collaboration avec Gustave Bémont. En 1995, Pierre et Marie Curie sont inhumés au Panthéon. Pourtant l'aura de Marie Curie dépasse de loin celle de Pierre décédé en 1906. Le présent article se propose de comprendre le processus de la reconnaissance institutionnelle de celle qui fut la première femme membre associée libre de l'Académie de médecine en 1922.

Le prix Nobel de physique de 1903

Pour leurs travaux sur les rayonnements et la découverte du polonium et du radium, le couple Curie est proposé au prix Nobel de physique en 1902.

Née avec le nouveau siècle et de la volonté d'Alfred Nobel, grand industriel suédois, cette toute nouvelle institution est chargée depuis 1901 de décerner un prix de niveau international à la ou les personnes ayant le plus contribué à l'avancée d'un domaine du savoir ou à des initiatives en faveur de la paix. Le prix Nobel a été immédiatement reconnu en Europe. En France, Sully Prudhomme reçoit le premier prix décerné en littérature et Frédéric Passy partage celui de la Paix avec le fondateur de la Croix Rouge Henri Dunant. Pour les sciences, quelques articles de presse ont fait cas du prix de physique de 1901 décerné au découvreur des rayons X Roentgen, sinon les prix scientifiques ont peu fait l'objet d'articles dans la presse [2].

Concernant le procédé de nomination : dans chaque pays, les membres correspondants des académies suédoises peuvent proposer leur favori. Pour le prix de physique de 1902, le couple Pierre et Marie Curie est proposé par Gaston Darboux et Emil Warburg qui leur adjoignent le découvreur des rayons uraniques Henri Becquerel. Ce dernier est d'ailleurs le seul à être proposé par Marcelin Berthelot (1827-1907). Quant à Éleuthère Mascart, il ne propose que Pierre Curie. Le prix sera décerné à Hendrik Lorentz et Peter Zeeman « in recognition of the extraordinary service they rendered by their researches into the influence of magnetism upon radiation phenomena ».

L'année suivante, Poincaré rédige une note, qu'il fait signer par 20 académiciens, dans laquelle il fait, au comité Nobel de physique, la proposition suivante :

« Paris le 24 janvier 1903

L'une des découvertes les plus importantes qui aient été faites en physique dans ces dernières années est celle de la radio-activité de la matière. [...] Cette découverte est due à MM. Becquerel et Curie. [...] nous n'hésitons pas à vous proposer de partager le prix Nobel entre MM. Becquerel et Curie.

Signé :

H. Poincaré, É. Mascart, C. Wolf, M. Levy, Gal Bassot, G. Lippmann, O. Callandreau, A. Haller, G. Lemoine, É. Picard, R. Radau, A. de Lapparent, E.H. Amagat, L. Cailletet, G. Humbert, P. Appell, J. Violle, G. Darboux H. Deslandres, M. Loewy » [3]

Marie Curie n'est pas proposée. Parmi les signataires, seuls quatre sont correspondants de l'Académie des sciences de Suède et ont donc droit de nomination : Henri Poincaré, Euléthère Mascart, Gabriel Lippmann et Gaston Darboux. Alors pourquoi cet « oubli » de Marie Curie ?

Nous pourrions facilement conclure à un oubli misogyne. Pourtant, cela est peu probable car Gaston Darboux avait nominé Marie Curie l'année précédente et Gabriel Lippmann était le mentor de la savante. Quant à Henri Poincaré, Marie Curie l'appuiera au prix Nobel de physique en 1910. De plus, il sera un fervent défenseur de la savante lors de sa candidature à l'Académie des sciences en 1911, comme nous le verrons plus tard. Les savants français ont-ils alors eu peur qu'une candidature féminine amenuise leur chance de voir le prix Nobel revenir à la France ? Peu probable également, car ils ne peuvent ignorer que des femmes sont nominées depuis 1901 et que certaines ont même droit de sélection notamment le prix de littérature et celui de paix [4]. L'explication la plus plausible est qu'une proposition de division du prix en trois pourrait amoindrir les chances de voir la France l'emporter. C'est en effet ce que l'on peut conclure, sans certitude, en analysant les démarches réalisées pour intégrer Marie Curie à la liste des proposés.

Pierre Curie apprenant par un académicien l'existence de la note où il est proposé, avec Henri Becquerel écrit à Henri Poincaré le 25 janvier 1903 [5].

« [...] C'est elle qui a eu le courage d'entreprendre la recherche chimique des éléments nouveaux, elle a fait tous les fractionnements nécessaires pour la séparation du radium et déterminé le poids atomique de ce métal, enfin elle a contribué pour sa part à l'étude des rayons et à la découverte de la radioactivité induite. Il me semble que si nous n'étions pas considérés comme solidaires dans le cas actuel ce serait déclarer en quelque sorte qu'elle a seulement rempli le rôle de préparateur, ce qui serait inexact. »

Il semblerait que Pierre Curie n'ait reçu aucune réponse. Aussi, il s'adresse au mathématicien suédois Gosta Mittag Leffler le 6 août 1903 [6].

« [...] dans le cas où il serait vrai que l'on songe sérieusement à moi, je désirerais beaucoup que l'on me considère comme solidaire avec Mme Curie dans nos recherches sur les corps radioactifs. »

Mittag Leffler est immédiatement convaincu. Deux jours plus tard, il demande à Poincaré [7] :

« Voulez-vous me dire sincèrement et tout à fait confidentiellement votre opinion dans la question suivante. Serait-il plus juste de donner le prix Nobel de physique à Monsieur et Madame Curie ou de partager le prix entre Becquerel d'un côté et les Curie de l'autre.

Veuillez m'indiquer en même temps les raisons principales de votre opinion. »

De fait, Henri Poincaré défend la nomination des trois scientifiques [8].

« Je crois qu'il serait plus juste de partager le prix entre Becquerel et les Curie ; car si les Curie sont plus fins et ont été plus avant, Becquerel a été l'initiateur.

Mais je tiens surtout à assurer le succès et il n'y aurait pas lieu d'insister sur le partage si cette insistance devrait compromettre le succès de la combinaison. »

Cette dernière lettre montre très bien que la nomination de Marie Curie ne soulève qu'une question de probabilités d'attribution du prix Nobel à la France.

La nomination de Marie Curie aurait alors été impossible si elle n'avait déjà fait partie des propositions. Cependant, les académiciens des sciences de France n'avaient pas tous signé la note ne proposant que Pierre Curie et Henri Becquerel. Charles Bouchard (1837-1915) médecin, membre de l'Académie des sciences depuis 1887 avait, lui, individuellement proposé les trois savants. Avec Pierre Curie et Victor Balthazard, ils avaient réalisé des expériences sur l'inhalation du radon à des cobayes et souris établissant comme seuil de danger de mort celui d'une irradiation totale [9]. Bouchard connaissait donc également Marie Curie et pouvait mesurer sa valeur scientifique.

Le comité Nobel de physique accorda donc le prix Nobel de 1903 pour moitié à Henri Becquerel et pour autre moitié au couple Curie pour leurs travaux sur les rayonnements.

La radioactivité étant une nouvelle discipline, la question de savoir si son étude relevait de la physique ou de la chimie se posa à l'Institut Nobel. Le comité de chimie accepta que les Curie et Becquerel reçoivent le prix Nobel de physique à condition que la découverte des éléments polonium et radium ne soit pas mentionnée, se réservant la possibilité de décerner le prix Nobel de chimie aux Curie, plus tard [10]. C'est ce qui sera fait en 1911, lorsque Marie Curie, nommée cette fois Marie Skłodowska-Curie, recevra seule (suite au décès de son mari en 1906) le prix Nobel de chimie pour la découverte des deux éléments chimiques, l'isolation du radium

métallique (faite avec André Debierne) ainsi que l'étude de ce remarquable élément. À ce jour, elle reste la femme aux deux prix Nobel.

Nous ignorons si Marie Curie avait eu connaissance des démarches de son mari pour la joindre à cette récompense de leur travail commun. Rien n'est moins sûr.

Cependant, le prix Nobel fut une des premières reconnaissances honorifiques qu'elle obtint. Il venait de l'étranger. Comme de nombreux savants, Marie Curie reçut de nombreux titres honorifiques étrangers avant même de se lancer dans la bataille d'une reconnaissance nationale en candidatant pour un siège à l'Académie des sciences à la fin de l'année 1910.

Candidature à l'Académie des sciences de 1910/1911

En novembre 1910, poussée par ses amis, Marie Curie décide de postuler au siège d'académicien laissé vacant suite au décès de Désiré Gernez (1834-1910). Même sollicitée par ses amis, il peut paraitre étonnant que Marie Curie candidate à ce siège, elle qui, toute sa vie, s'est montrée réticente aux honneurs. Précisons que Désiré Gernez a hérité du siège occupé par Pierre Curie. Or, si après le décès de son époux, Marie Curie lui a succédé dans ses postes et travaux, elle ne lui a pas succédé à l'Académie des sciences. On peut donc se demander si c'est à l'Académie des sciences que Marie Curie postule ou sur le fauteuil d'académicien de son mari ?

Le 20 novembre 1910, Le Temps publie une lettre qui lui a été adressé par Marie Curie deux jours auparavant [11].

« Monsieur le directeur,

En réponse à votre lettre, je puis vous informer que la nouvelle de ma candidature à l'Institut est exacte. Cependant comme jusqu'à présent les élections à l'Institut n'ont jamais été l'objet d'une discussion publique, je dois aussi vous dire qu'il me serait pénible que cet usage fût modifié à l'occasion de ma candidature. »

De par la publication de cet article, relayé le même jour dans le Gil Blas et autres quotidiens, le vœu de Marie Curie d'une discrétion sur sa candidature est donc vain. Les journaux titrent déjà « une femme à l'Institut ». Question de sexe ? À n'en pas douter [12]. Sa candidature est sérieuse. Marie Curie, outre son prix Nobel et sa médaille Davy, est aussi membre de nombreuses sociétés savantes étrangères comme celles de Londres, du Mexique, Pologne, Argentine, Hollande, Allemagne, Suisse, Italie, USA. Elle est de plus membre correspondante des académies des sciences de Russie, Tchéquie, Suède, Chili [13]. Marie Curie a donc toutes les qualités requises pour devenir la première académicienne des sciences.

Dès l'annonce de sa candidature devenue publique, l'Institut demande aux cinq académies leur opinion quant à l'intégration des femmes dans une des leurs. Seule l'Académie des sciences réagit en affirmant qu'aucun règlement n'interdit l'élection de femme et que chaque académie peut décider en pleine indépendance sans avoir à consulter les autres [14]. Immédiatement, quarante-neuf membres de l'Institut pétitionnent contre l'idée qu'une femme puisse être membre d'une académie et

potentiellement de l'Institut. Suite à cette revendication, l'Académie des sciences se réunit le 27 décembre et, par 26 voix contre 13, vote et déclare être libre de trancher la question de la candidature féminine. Entre temps les autres postulants au siège vacant se sont déclarés. Daniel Berthelot, Édouard Branly, André Broca, Aimé Cotton, Alfred Pérot, et sur proposition de certains, le nom de Marcel Brillouin est ajouté. Parmi ces candidatures, celle d'Édouard Branly est une sérieuse concurrence à celle de Marie Curie. Édouard Branly est alors un savant reconnu pour ses travaux sur la radio-conduction. Né en 1844, il est de trente-trois ans l'ainé de Marie Curie. Il s'est déjà présenté en vain à l'Académie et a déjà été récompensé de plusieurs prix, dont le prix Gegner en 1898 en partage avec Marie Curie. À l'évidence, ce ne sont pas les compétences des deux concurrents qui intéressent la presse et l'Institut, car tous s'accordent sur un point, les deux scientifiques sont d'égale valeur.

Ce qui intéresse l'Institut, c'est que Marie Curie soit une femme. Lui ouvrir les portes d'une Académie, c'est prendre le risque qu'elle en devienne un jour présidente et siège donc, de droit, à l'Institut. Aussi, le 4 janvier 1911, l'Institut réunit en séance trimestrielle ses cinq académies. Immédiatement, ses membres précisent ne pas s'opposer à l'indépendance de chaque Académie en matière d'élection mais refuser l'intégration des femmes. Les arguments sont connus ; il s'agit d'arguments juridiques et sociaux. Légalement, la femme n'est pas responsable car n'est pas citoyenne puisque ne vote pas. Traditionnellement, les académies auraient toujours refusé les femmes.

Pierre Émile Levasseur, de l'Académie des sciences morales et politiques déclare « L'émancipation intellectuelle de la femme et leur admission à l'Institut sont deux choses différentes ». La discussion est lancée.

Paul Viollet, de l'Académie des inscriptions et des belles lettres, rappelle que la tradition n'est pas immuable puisque des femmes ont été académiciennes avant la création de l'Institut en 1795. Quant à Henri Poincaré, il dénonce l'ingérence de l'Institut dans les élections de l'Académie des sciences alors même qu'en 1893, une femme candidatait à l'Académie française sans que les autres académies n'aient été consultées. Tout comme Émile Picard et Paul Appell, qui affirment la liberté pour chaque Académie de récompenser le mérite comme elle l'entend et où elle le trouve [15]. Un vote est organisé et se conclut par 88 sur 52 votes en faveur de ladite immuabilité de la tradition qui veut que les femmes soient exclues [16].

En riposte, l'Académie des sciences se réunit en comité secret. Le 16 janvier 1911, lors de la séance, Gabriel Lippmann, doyen de la section de physique, annonce que leur section propose par 3 voix sur 5, la candidature de Marie Curie en première ligne, reléguant l'ensemble des autres candidats en seconde ligne [17]. Membre du comité, Émile Amagat justifie son refus de voter l'ordre des candidats pour la simple raison, qu'il considère ce vote comme nul et non avenu puisque les femmes ne peuvent pas faire partie de l'Institut.

Les « pour » et les « contre » se lancent alors dans une déferlante de déclarations à la presse. Gaston Darboux qualifie la France de rétrograde au regard de l'Académie

royale de Lincei où il a vu Ersilia Lovatelli siéger comme archéologue, ou encore Élise Wendel membre honoraire de l'Académie des sciences de Berlin. Poincaré se déclare « partisan de récompenser le mérite où il se trouve » et ne voit pas d'inconvénient à l'entrée de Marie Curie à l'Académie. Émile Roux « ne reconnait pas de sexe aux découvertes ». Émile Picard et Edmond Bouty affirment aussi publiquement leur voix en faveur de la savante pour la supériorité de ses travaux. Benjamin Baillaud refuse de se prononcer quant à l'éligibilité des femmes, mais déclare qu'il ne votera que pour Marie Curie. Jules Carpentier préfère en référer à la mémoire des fondateurs des académies qui n'auraient jamais pensé qu'une femme pouvait être des leurs.

Si chacun s'exprime par voie de presse, les jeux sont, de toute façon, faits : Marie Curie est bien candidate, et l'Académie des sciences la présente en première ligne contre l'avis de l'Institut.

Pour toute une partie de la presse, la problématique ne relève pas du mérite scientifique, ni même de l'égalité des sexes. C'est une question politique. La candidature de Marie Curie est présentée et soutenue dans le seul but de s'opposer à celle d'Édouard Branly. Ainsi, dans ses articles, la presse d'extrême droite telle que l'Action française ne peut s'empêcher de remarquer que les plus grands soutiens de Marie Curie viennent des savants ayant signé l'appel pour la révision du procès de Dreyfus. Marie Curie, célébrée au début de l'année comme une grande scientifique qui a isolé le radium métal [18], passe de « modeste collaboratrice de son mari [19] » à « un excellent préparateur » qui a « secondé son mari, voilà tout [20] ». Lippmann, Appell, Darboux et Poincaré sont cités uniquement comme dreyfusard manigançant pour que le professeur de l'Institut catholique qu'est Branly échoue. Le 23 janvier 1911, au premier tour de vote, Branly reçoit 29 voix, Curie 28 et Brillouin une. La majorité étant à 30 voix, un second vote est organisé. La voix donnée à Brillouin se reporte sur Branly qui est élu à la juste majorité. L'Action française du 24 janvier titre « La défaite de Dreyfus : Branly élu ». Plusieurs journaux, estimant l'apport scientifique des deux candidats principaux, s'accordent pour célébrer l'entrée de Branly dans la noble académie et espèrent l'élection de Marie Curie lors d'une prochaine vacance de siège. Marie Curie refusera de se représenter. Le fauteuil d'Académicien de Pierre Curie n'est plus libre.

Marie Curie ne se portera plus candidate à aucune académie, pourtant en 1922, elle est élue membre de l'Académie de médecine.

Académie de médecine, une élection inattendue, 1922.

Le 31 juillet 1921, le zoologiste et anatomiste Edmond Perrier décède. Son fauteuil de membre libre de l'Académie de médecine devient vacant. En novembre 1921, Antoine Béclère, père de la radiologie médicale, lance une pétition signée par 35 académiciens pour proposer Marie Curie comme membre libre de l'Académie de médecine. Cette dernière, ne faisant pas partie de l'Institut, est totalement indépendante pour admettre ou non la gente féminine.

Le président de l'époque, Gustave Richelot, est bien connu pour être un opposant farouche à l'idée même de femme médecin. En 1875 déjà, il publie un recueil de ses articles, les plus véhéments, écrits depuis 1868, contre la féminisation de la profession [21]. La note des trente-cinq académiciens reste donc lettre morte.

Entre temps, plusieurs candidats se déclarent. André Castex (1851-1942) médecin à l'Institut national des sourds et des muets ; Paul Coudray (18..-19..) ; Ernest Desnos (1852-1925) urologue, Paul Trillat (1879-1970) obstétricien et René Verneau (1852-1938) anthropologue.

Le 24 janvier 1922, l'Académie se réunit en comité secret afin d'examiner les candidatures.

« Le secrétaire général donne lecture des modifications au règlement, concernant la présentation des candidatures dans la section des membres associés libres. D'après ces modifications, une personne n'ayant pas fait acte de candidature peut-être présentée » [22].

Une fois les candidats classés par ordre de proposition, Béclère pose lui-même à la tribune la candidature de Marie Curie en exposant ses œuvres scientifiques et médicales. Les académiciens André Broca et Édouard Quenu soutiennent instantanément la démarche de leur collègue. Émile Roux rappelle que modifier le règlement pour poser des candidatures non déclarées se révèle être une vieille tradition qui a permis à l'Académie d'accueillir en son sein des personnages comme Louis Pasteur, Claude Bertholet, Jean Antoine Chaptal, Georges Cuvier, etc. Le nom de Marie Curie permettrait ainsi la continuité du prestige des anciens. Pourtant, Émile Roux est sur la réserve. Il veut s'assurer que si la candidature de Marie Curie est posée, les membres de l'Académie, le jour venu, l'éliront. En effet, puisque Marie Curie ne candidate pas « on n'a pas le droit de lui infliger une humiliation imméritée en l'exposant à un échec. Il s'agit de savoir avant de la soumettre à l'élection, si l'académie est résolue à la nommer [23]. »

Anatole Chauffard (1855-1932) propose alors un vote à main levée sur la proposition de poser la candidature de Marie Curie. Pierre Marie s'y opposant le vote sera au scrutin secret.

Parmi les électeurs, 44 se déclarent en faveur de Marie Curie, 23 contre et enfin 4 académiciens ont déposé un bulletin blanc. Inquiet du résultat, qui met un doute sur le succès de cette élection, Émile Roux suggère de retirer la candidature de Marie Curie jugeant que l'Académie se couvrirait de honte si elle n'était pas élue à une grande majorité. Plusieurs membres s'y opposent parmi lesquels, Beclere, Sieur, Quenu et Richet. Pour les rassurer, Pierre Bazy émet l'hypothèse que les postulants déclarés retireront leur candidature lorsqu'ils apprendront l'existence de celle déposée de Marie Curie.

Bazy a raison, tous les candidats déclarés se désistent. Le 7 février 1922 est la date prévue pour l'élection d'un membre associé libre de l'Académie de médecine en remplacement d'Edmond Perrier, décédé. Ce jour-là, seuls 80 académiciens sur 110

ont fait le déplacement pour voter. Marie Curie est élue par 64 voix [24]. et devient la première femme membre de l'Académie de médecine. « Un nom illustre dans le monde et qui manquait à notre gloire. » écrira Achille Souques (1860-1944) le secrétaire annuel, dans le bulletin de l'Académie de médecine [25]. Pour l'Académie, Marie Curie lui « apporte la gloire de son nom ». Mais Marie Curie n'a pas l'intention de servir uniquement de titre de gloire. Immédiatement, elle fait partie de nombreuses commissions d'attribution de prix décernés par l'Académie. En 1925, elle œuvre dans la commission " sur la règlementation des établissements industriels qui s'occupent de la préparation des corps radioactifs ", définissant des règles de protections des personnels dans les industries. Elle réfléchit également à l'utilisation de radioéléments en médecine qui seraient moins dangereux pour les tissus sains et présente ses vues lors du Congrès médical franco-polonais [26]. Enfin en 1931, elle fait partie de la commission réfléchissant sur « la question de la propriété scientifique » et se fait rapporteur de l'Académie qui « se déclare favorable à la création du droit du savant et exprime le vœu que la reconnaissance de ce droit soit hâté par l'initiative des pouvoirs publics ». Ainsi prenant son rôle d'académicienne à cœur, Marie Curie s'investit dans la noble assemblée et refuse par là même le rôle de simple image de gloire.

CONCLUSION

Achille Souques relatait l'entrée de Marie Curie comme une première qui sera suivie de bien d'autres. Il écrivait [27].

« Innovation aujourd'hui, et demain tradition ! Depuis quarante ans, un nouvel ordre de choses est né. Depuis quarante ans, les étudiantes se précipitent à flot de plus en plus serrés vers les carrières libérales. [...] Il n'est pas besoin d'être augure pour prédire que quelques-unes d'entre elles s'imposeront, un jour, aux choix des Académies. Et les Académies auront tout à gagner à ne s'inspirer que du mérite seul et de l'intérêt impérieux de la Science. »

Pourtant, aucune femme n'eut le privilège de devenir membre avant 1946, soit 24 ans après Marie Curie. Cependant, quoi d'étonnant ? En effet, comme Charcot le disait en 1889, pour être médecin, une femme doit être exceptionnelle, et il existe peu de femmes exceptionnelles [28]. Opinion reprise par Anatole Chauffard en 1923, quand il émet l'opinion que seule Marie Curie était à la fois femme et digne d'entrer dans l'Académie.

« Nous saluons en vous une grande savante, une femme de cœur qui n'a vécu que pour le dévouement au travail et l'abnégation scientifiques. Vous êtes la première femme de France qui soit entrée dans une académie, mais quelle autre en eut été aussi digne [29] ».

Il s'agit d'accepter l'exception mais pas la règle.

Aujourd'hui, le 21 novembre 2017, seules 8 femmes sont membres de plein droit de l'Académie nationale de Médecine [30]. Leur rareté en fait encore des exceptions.

RÉFÉRENCES

[1] Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences, [CRAS], 1898, t.126, p.1101.

[2] Voir par exemple La Croix du 12/12/1901, Le petit journal du 11/12/1901, Le Temps du 12/12/1901

[3] « Membres de l'Académie des sciences au comité Nobel de physique, du 25 janvier 1903 », dans K. Blanc, Pierre Curie, Correspondances, ed. Monelle Hayot, 2009. p.358-360.

[4] Malwida von Meysenbug proposée en 1901 par Gabriel Monod et Ventura Lopez en 1092 pour la littérature. Mary Ward, Alice Stopford fait partie de ceux qui peuvent proposer. Pour le prix de la paix, Belva Ann Lockwood est proposée pour 1902 et la baronne Bertha Sophie van Suttner pour 1901 et 1902 et sera lauréate en 1905. Voir les archives des registres de nominés https://www.nobelprize.org/

[5] Voir Karine Blanc, Correspondance de Pierre Curie, ed. Monelle Hayot, 2009, p.357

[6] Voir Karine Blanc, Correspondance de Pierre Curie, ed. Monelle Hayot, 2009, p.398

[7] Scott A. Walter et *al.*, eds., Henri Poincaré Papers, Doc. 1-1-204, http://henripoincarepapers.univ-nantes.fr/chp/text/mittag-leffler204.html.

[8] Scott A. Walter et *al.*, eds., Henri Poincaré Papers, Doc. 1-1-205, http://henripoincarepapers.univ-nantes.fr/chp/text/mittag-leffler205.html. Date du cachet de la réponse de Poincaré le 12 septembre 1903.

[9] Bouchard, Ch, P. Curie, and V. Balthazard. " Action physiologique de l'émanation de radium. " CRAS 138 (1904): 1384-7. Et voir A. Laborde,

[10] N. Pigeard-Micault « Le rayonnement sous × de la science française » in Histoire mondiale de la France par P. Boucheron (dir.), ed : Seuil, 2017.

[11] Le Temps du 20 novembre 1910

[12] Voir par exemple Le Petit Parisien du 28 novembre 1910 ou du 01 décembre 1910;le Figaro du 16 novembre 1910 ou encore l'Aurore du 29 novembre 1910

[13] Voir les archives du musée Curie fonds archives privées Marie Curie, Titres et travaux. FP-MC.

[14] Pour tous renseignements sur l'opposition entre l'Institut et l'Académie des sciences, voir les photocopies du registre de la séance trimestrielle de l'Institut, consultées au Musée Curie

[15] Voir Le temps du 6 janvier 1911 p.3

[16] Voir Le temps du 5 janvier 1911 p.2

[17] Comptes rendus hebdomadaires de l'Académie des sciences, t.152, 1911, p. 163.

[18] Action française du 07 septembre 1910, p. 2.

[19] Action française du 04 janvier 1911, p. 1.

[20] Action française du 09 janvier 1911, p. 1.

[21] Gustave Richelot, La femme médecin, E. Dentu, 1875.

[22] Comité secret de l'académie de médecine du 24 janvier 1922, Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine, registre des comités secrets de l'année 1922.

[23] Idem

[24] 15 bulletins blancs, 1 vote pour Verneau. Bull Acad Natl Med du du 7 février. 1922;87:1555.

[25] Bull Acad Natl Med du 12 déc 1922;88:448

[26] Sur la préparation de divers radio-éléments jusqu'à présent peu ou point utilisés en médecine au Congrès médical franco-polonais. Bull Acad Natl Med, du 23 avril 1925;93:417-22.

[27] Souques A, Rapport général sur les prix décernés par l'Académie, en 1922. Bull Acad Natl Med du 12 déc 1922;88:448

[28] Pigeard-Micault N. « Nature féminine » et doctoresses (1868-1930). Histoire, médecine et santé. 2013;3:83-100.

[29] Chauffard A, Hommage à madame Curie, Bull Acad Natl Med du 27 décembre 1923;88:610.

[30] Santi P., Marie Curie, pionnière esseulée à l'Académie de médecine. Le monde du 05 décembre 2017

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1281-1288, séance du 21 novembre 2017

COMMUNICATION

De la découverte scientifique à l'application médicale : modernité et postérité de Marie Curie

From the scientific discovery to the medical application : modernity and posterity of Marie Curie

« Marie Curie, de la rue Cuvier à la rue Bonaparte » À l'occasion du 150e anniversaire de sa naissance. L'Académie nationale de médecine rend hommage à sa première académicienne, élue le 7 février 1922

Marie DUTREIX *

Marie Dutreix est inventeur des molécules AsiDNA/DT01 et consultante pour la société Onxeo qui les développent.

RÉSUMÉ

Toute sa vie Marie Curie a été animée par la passion de la recherche scientifique. À une époque où la notion de recherche translationnelle, n'existait pas elle s'est investie dans l'utilisation de sa découverte de la radioactivité naturelle dans le domaine de la santé. C'est du point de vue du chercheur du 21ème siècle que je vais essayer de reconstituer le parcours de l'usage des rayons en médecine initié par cette grande scientifique visionnaire.

SUMMARY

All her life Marie Curie has been driven by a passion for scientific research. At a time when the notion of translational research did not exist, she invested herself in the use of her discovery of natural radioactivity in the field of health. It is from the point of view of the researcher of the 21st century that I will try to reconstruct the path of the use of the radiation in medicine initiated by this great visionary scientist.

* Institut Curie, CNRS UMR334, INSERM U102, Université Paris-Saclay 91400 Orsay Institut Curie, Université de Recherche PSL 75005 Paris, France.

Tirés à part : Professeur Marie Dutreix, Institut Curie, CRS-UMR3347, INSERM-U1021, Université Paris-Sud, Bâtiment 110, centre universitaire ; 91405 Orsay cedex

Article reçu et accepté le 13 décembre 2017

INTRODUCTION

L'étudiante Maria Skłodowska

Hors du contexte de l'époque (étudiante polonaise à une époque xénophobe et machiste) le parcours universitaire de Marie Curie aux débuts de sa carrière est très similaire à celui de nos étudiants étrangers actuels. Elle vient en France suivre ses études supérieures de Physique et mathématique à la Sorbonne en 1891, obtient sa licence en 1893, l'agrégation en 1996 et passe sa thèse de physique sous la direction de Pierre Curie sur la « recherche sur les substances radioactives » en 1903. Marie Curie termine première ou deuxième de sa promotion à chaque examen. Ce cursus pourrait être celui d'un des élèves brillants du 21ème siècle. Il faut cependant relever que Marie Curie est la seule scientifique à avoir obtenu un prix Nobel l'année de sa soutenance de thèse.

La fascination pour les vertus de la « lumière invisible »

La découverte du Polonium et du Radium [1] se fait dans un contexte d'enthousiasme collectif pour la science, les progrès technologiques et plus précisément les radiations. Les rayons X ont été découverts par Röentgen en 1895, l'année du mariage de Pierre et Marie. Cette lumière qu'on ne voit pas et qui traverse la matière, fascine. Un an après sa description les premiers patients sont traités. De même, il se passera très peu de temps entre la présentation des propriétés du Radium et l'utilisation de celui-ci dans les traitements. Signe de l'engouement des médecins pour ces nouveaux traitements, la même année 1896, les premiers essais de traitement avec les rayons X sont lancés en Allemagne par A. Voigt sur un cancer de la gorge, aux USA par H. Grubble [2] dans le traitement d'un cancer du sein et en France par V. Despeignes [3] sur un cancer de l'estomac. Aucun malade ne survie au traitement et c'est seulement en 1900 que les suédois T. Steinbeck et T. Sjorgen publient la guérison de deux patients ayant un carcinome basal cutané qui a été traité aux rayons X. En 1904, les radiations sont proposées pour le traitement de pratiquement toutes les lésions cutanées, pour de nombreuses infections et du cancer. Le Dr J. Belot [4] propose dans un livre publié en 1904, cinquante maladies à traiter avec les radiations (tuberculose, elephantiasis, syphilis, épilepsie, acné, psoriasis, cancer du sein, leucémie, lymphosarcome....). Certes nous pouvons envier la rapidité avec laquelle les découvertes passaient dans l'application à l'époque mais il ne faut pas oublier que les patients et leurs médecins traitants ont payé un lourd tribut au développement de la radiothérapie.

« À l'époque, on utilise un agent dont on ignore tout pour traiter une maladie dont on ne sait rien »*

Le premier pavillon de l'Assistance Publique dédié au traitement du cancer ouvre à Bredannes (94) en 1897. On sait cependant peu de chose sur la maladie. Muller en

1838 affirme que le cancer est un amas cellulaire (et non de la lymphe coagulée comme certains le croyait). Avec l'aide de son élève Virchow, il démontre la filiation cellulaire (toute cellule provient d'une autre cellule) et de ce fait explique les processus néoplasiques à l'origine des tumeurs. L'origine des cancers est alors totalement inconnue. La théorie la plus en vogue étant qu'ils sont initiés par un traumatisme ou par un parasite. Il manque des études rigoureuses pour décrire les effets des rayons sur le vivant.

En 1895 Rontgen décrit les propriétés des rayons X, qui traversent la matière tout en étant absorbé en fonction de la densité du tissu et pose les bases de la radiographie. Seulement 14 jours après la publication de Rontgen, le dentiste Otto Wahlkof assisté du physicien Giesel fait la première radiographie dentaire en s'exposant 25 minutes au tube de rayon X. Il exhibe les photos, et perd ses cheveux. Gould [5] publie en 1898 la description des brûlures radiques induites par les rayons X. Dans une communication commune de Henri Becquerel qui a « oublié », durant 6 heures dans sa poche, un tube de Radium, et de Pierre Curie qui a reproduit l'expérience sur son bras, on peut trouver la description précise de l'évolution de la « brûlure radique » [6]. Tous deux ont compris qu'il y avait des utilisations thérapeutiques possibles pour cette propriété des rayons.

L'Institut du Radium

En 1914, est créé l'Institut du Radium [7]. Cette structure, originale par sa double appartenance à un organisme privé (l'Institut Pasteur) et un organisme académique (l'Université de Paris), est dédiée à la recherche fondamentale et translationnelle sur la physique et la biologie des radiations ainsi qu'à leurs applications en médecine. L'Institut du Radium, maintenant appelé Institut Curie, doit son essor à deux personnes remarquables. Claudius Regaud, chercheur biologiste et médecin, qui rentrera à l'académie de médecine en 1924 et Marie Curie, chercheuse en physique et chimie qui l'a précédé de deux ans. Tous deux sont animés par la même curiosité scientifique et rigueur expérimentale. Claudius reprend les travaux initiés par Bergonié et Tribondeau qui ont établi le lien entre la vitesse de division des cellules et leur sensibilité aux radiations [8]. Il propose pour la première fois la théorie de cellules souches tumorales grâce à son esprit d'observation et suite à ses travaux sur la spermatogénèse [9] chez le rat. Il pose les bases de la radiobiologie en comparant des traitements à différents débits de dose [10]. Ses études sont possibles grâce à l'équipe de Marie Curie qui lui fournit le radium ou les ampoules de radon dont il a besoin ainsi que la dosimétrie précise de ces sources. Une grande complicité et estime mutuelle existe entre ces deux chercheurs qui unissent leurs forces pour comprendre mais également pour appliquer leur connaissance toute fraiche au traitement des cancers. Le dispensaire de la fondation Curie assure l'accès rapide à leurs avancées pour de nombreux malades atteints de cancer.

La radiothérapie du XXIe siècle

100 ans plus tard, quels sont les progrès de la radiothérapie externe et de la curiethérapie ? Ces deux modes de traitement qui étaient utilisés dans la clinique de la fondation Curie pour traiter le cancer sont toujours en application au 21ème siècle. La radiothérapie externe, a connu un essor particulier et est devenue la thérapie la plus utilisée avec pratiquement la moitié des malades atteint de cancer qui en bénéficient.

Les progrès les plus spectaculaires concernent les instruments et la modélisation des expositions aux rayons. Les premiers irradiateurs étaient des containers de sources radioactives naturelles, curieusement appelés « bombes ». Il y avait des bombes à Radium et des bombes à Cobalt. Celles-ci étaient de manipulation malaisée et peu précises. Elles ne permettaient pas d'irradier de grandes tumeurs ou certaines localisations en raison de la toxicité du traitement. L'efficacité a été fortement augmentée par l'utilisation de particules ou photons de plus grande énergie grâce à la découverte de la radioactivité artificielle des enfants de Marie Curie, Irène et Pierre Joliot [11]. Plus récemment, l'utilisation des particules lourdes (telles que les protons, les neutrons ou les atomes de carbone) a ouvert de nouveaux champs d'application. Afin de limiter les effets adverses de ces rayonnements, l'irradiation est devenue de plus en plus précise avec des appareils munis de scanner ou IRM pour vérifier le positionnement de la cible dans le faisceau et des collimateurs et bras mobiles permettant de moduler la dose dans le temps et dans l'espace. Ainsi la radiothérapie avec image embarquée permet d'irradier des tumeurs de volume important et de forme complexe. La radiothérapie stéréotaxique utilise des faisceaux multiples non coplanaires pour délivrer de fortes doses à des petites tumeurs et l'arcthérapie volumétrique modulée assure l'irradiation continue en rotation réduisant ainsi la dose d'exposition des tissus sains. Les traitements sont planifiés et simulés grâce à des programmes informatiques dédiés qui permettent d'estimer la dose en tout point reçue par le patient.

La curiethérapie qui consiste à implanter ou mettre au contact de la tumeur un radioélément a également évolué dans sa pratique. Afin d'améliorer la protection des personnels soignants les sources de radiation sont mises en place à l'aide de robots et peuvent ainsi être déplacées ou administrées de façon beaucoup plus précises. Par exemple, les grains d'iode 125 peuvent être implantés précisément dans la tumeur grâce à la visualisation en direct de leur dépôt. Il est également possible d'utiliser le tropisme particulier d'une molécule radioactive pour un organe pour traiter des pathologies particulières : la maladie de Basedow avec l'Iode 131 et les métastases osseuses avec les sels de Radium ou Strontium. Plus récemment, les radioéléments ont été couplés à des anticorps, ou des peptides pour adresser l'isotope spécifiquement aux cellules tumorales. Comme les thérapies ciblées dont je vous parlerais plus tard, ces anticorps et peptides ciblent des marqueurs spécifiques de la cellule tumorale. Ces applications ne sont possibles que grâce à la meilleure connaissance que nous avons des caractéristiques de la cellule tumorale. Sans aucun

doute Marie Curie et Claudius Regaud auraient adoré cette démarche venant de la connaissance fondamentale pour imaginer de nouveaux traitements.

Quelles sont les perspectives et espoirs qui s'ouvrent dans ce domaine en 2017 ?

Afin d'augmenter l'efficacité des traitements et d'en réduire les effets secondaires, de nouveaux types de faisceaux sont à l'étude. En particulier les irradiation à fort débit de dose [12] délivrées par des accélérateurs de nouvelle génération ou des lasers permettent d'irradier des organes en mouvement et semblent épargner les tissus sains. Les plasmas froids [13], malgré leur faible pénétration dans les tissus induisent une forte ionisation locale qui pourrait bénéficier de la possibilité de conduire ces faisceaux dans des capillaires.

Une révolution de ces dernières décennies qui vient principalement de la virologie avec le traitement du sida par trithérapie, est le concept de traitements combinés. En effet, il est apparu que des traitements anti-tumoraux ayant un effet modeste pouvaient présenter un grand intérêt lorsque combinés entre eux. Bien-sûr, le nombre de combinaisons possibles est une valeur exponentielle qui ne permet pas une recherche aléatoire des combos mais nécessite d'utiliser la connaissance que nous avons amassée sur les propriétés des tumeurs. Tout d'abord nous savons que la tumeur n'est pas un simple amas de cellules tumorales. C'est un réseau complexe de cellules du tissu envahi plus ou moins modifiées par la proximité des cellules tumorales, de cellules stromales, de vaisseaux sanguins, de cellules immunitaires tumorales, et bien sûr de cellules tumorales. Toutes ces cellules communiquent et s'influencent par un jeu de contact, de contraintes physiques et de sécrétion de différents facteurs. Pour en comprendre la complexité il faut revenir à l'histoire de la transformation tumorale. Un article clé est l'article de Hanahan et Weinberg « The hallmarks of cancer » [14]. Il permet d'identifier, les points faibles qui pourraient justifier l'emploi d'une drogue particulière ou comme indiqué dans l'article de Boss [15] certains protocoles de radiothérapie. Ainsi un bilan a été fait en 2016 sur les essais cliniques testant de nouvelles combinaisons avec la radiothérapie. Pratiquement, les molécules ciblant toutes les marques spécifiques du cancer ont été prospectées en association avec la radiothérapie. Je détaillerais deux exemples récents : l'immunothérapie et les inhibiteurs de réparation de l'ADN.

Les promesses de l'association de l'immunothérapie et la radiothérapie

La radiothérapie peut être le moyen de stimuler la réponse immune anti-tumorale. Depuis de nombreuses années mais avec une rare fréquence (moins de 46 cas depuis 1969) ont été reportés des effets de réponses abscopales par des oncologues radiothérapeutes. C'est-à-dire des cas ou l'irradiation locale d'une tumeur a entrainé la régression de tumeurs situées hors du champ d'irradiation. Ces résultats ont été reproduits dans la souris et ont permis de démontrer qu'effectivement cette régression était due à une meilleure reconnaissance et attaque de la tumeur par les cellules immunitaires [16]. Actuellement plusieurs drogues sont en développement pour

stimuler la réponse immune. Les inhibiteurs de check-point immunitaires sont les plus prometteurs mais malheureusement ne sont efficaces en moyenne que dans 20 % des malades. Les 80 % autres ne semblent pas avoir une bonne réponse. L'association de la radiothérapie concomitante ou séquentielle pourrait augmenter la population bénéficiant de l'immunothérapie en stimulant la réponse inflammatoire et facilitant la reconnaissance des marqueurs tumoraux. Plus de 150 essais cliniques sont actuellement en cours testant l'association de la radiothérapie et l'immunothérapie

Les promesses de l'association des inhibiteurs de réparation et la radiothérapie

Une autre combinaison prometteuse, est l'association de la radiothérapie à des inhibiteurs de la réparation de l'ADN. Il est couramment admis que les cellules irradiées meurent du fait qu'elles ont des cassures dans leur ADN induites directement ou indirectement par les rayons. Une tumeur répondra d'autant mieux à la radiothérapie que son activité de réparation de l'ADN sera faible. Ainsi les inhibiteurs des poly-ADP-polymérases, des enzymes clés de la réparation par excision de base et des cassures de l'ADN sont actuellement testés pour leur capacité à augmenter la sensibilité des tumeurs à la radiothérapie [17]. De même les molécules AsiDNA/DT01 ont démontré leur efficacité potentielle de radio sensibilisant spécifique des cellules tumorales [18]. Les AsiDNA/DT01 sont de petites molécules qui agissent très différemment des inhibiteurs classiques utilisés en thérapie ciblée. Ces molécules n'attaquent pas frontalement une enzyme pour détruire son activité et provoquer la mort de la cellule mais agissent comme un cheval de Troie en pénétrant dans la cellule et désactivant toutes les fonctions essentielles de la réparation par détournement des principaux enzymes de leur site d'action. Elles inhibent toutes les voies de réparation des cassures double chaine, la recombinaison homologue, la réparation par jonction d'extrémités non homologue, la réparation des double chaine dépendante des poly-ADP-polymérases et la réparation des cassures simple chaine par l'excision de base. Dans un premier essai clinique [19] les AsiDNA/DT01 associés à la radiothérapie ont donné une réponse complète dans plus de 30 % des tumeurs (réponse dont la durée a excédé la durée d'un an du suivi) alors que la radiothérapie seule ne permet que 9 % de réponse complète et souvent présente une récidive dans les mois suivants le traitement. De nouveaux essais cliniques sont en préparation pour poursuivre ces voies prometteuses.

CONCLUSION

Il faut souligner la modernité de Marie Curie qui avait pressenti le rôle majeur de la connaissance apportée par la recherche fondamentale dans l'application médicale des inventions. En s'associant avec Claudius Regaud, elle a mis la chimie et la physique des radiations au service de la biologie et de la médecine. Elle a été le précurseur de la recherche pluridisciplinaire et de la recherche translationnelle.

REMERCIEMENTS :

Les recherches bibliographiques ont été faites avec l'aide de Renaud Huynh Van Nhan (directeur) et Nathalie Pigeard (responsable des archives) du musée Curie.

RÉFÉRENCES

[1] Curie P, Curie M, Bémont M. G. Sur une nouvelle substance fortement radio-active contenue dans la pechblende. C.R. Acad. Sci. Paris, 1898;127:1215-1217.

[2] Grubbe E. H. " X-rays in the treatment of cancer and other malignant diseases ". Medical record. W. Wood.1902;62:692-695.

[3] Sgantzos M., Tsoucalas G., Laios K., Androutsos G. The physician who first applied radiotherapy, Victor Despeignes, on 1896. Hellenic Journal of Nuclear Medicine. 2014 ; 17(1):45-6.

[4] Belot J. « La radiothérapie, son application aux affections cutanées ». Collections spéciales, ed. G. Steinheil. 1904

[5] Gould G. M., Lloyd J. H. X-Ray Burns;Their Nature and Treatment. The Philadelphia medical journal. Philadelphia Medical Pub. Co. 1898;1:354.

[6] Becquerel H., Curie P. Action physiologique des rayons du radium

[7] Note de C.R. T. 1901;132:1289-1291

[8] Musée Curie-Institut du radium. [En ligne] Disponible sur : http://musee.curie.fr/

[9] Bergonié J, Tribondeau L. De Quelques Résultats de la Radiothérapie et Essai de Fixation d'une Technique Rationnelle. C.R. Acad. Sci. Paris, 1906;143:983-985

[10] Regaud, C., Blanc, J. Actions des rayons X sur les diverses générations de la lignée spermatique: extrême sensibilité des spermatogonies à ces rayons. C. R. Soc. Biol. 1906 ; 61:163-165.8- C.

[11] Regaud, C. Influence de la durée d'irradiation sur les effets determinés dans le testicule par le radium. C. R. Soc. Biol. 1922;86:787-790.

Joliot, F. Preuve expérimentale, de la rupture explosive des noyaux d'uranium et de thorium sous l'action des neutrons, C.R. Acad. Sci. Paris, 1939;1:30

[12] Fouillade C, Favaudon V, Vozenin M-C, Romeo P-H, Bouhris J, Verrelle P, et *al.* Les promesses du haut débit de dose en radiothérapie. Bulletin du Cancer. 2017;104:380-384

[13] Yan D, Sherman JH, Keidar M. Cold atmospheric plasma, a novel promising anti-cancer treatment modality. Oncotarget. 2017;8(9):15977-15995

[14] Hanahan D. and Weinberg R. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100:57-70.

[15] 15- Boss M-K., Bristow R, and Dewhirst M. W Linking the history of radiation biology to the hallmarks of cancer. Radiat Res. 2014;181(6):561-77.

[16] Demaria S, Coleman CN, Formenti SC Radiotherapy: Changing the Game in Immunotherapy. Trends Cancer. 2016;2(6):286-294.

[17] Shall S, Gaymes T, Farzaneh F, Curtin NJ, Mufti GJ. The Use of PARP Inhibitors in Cancer Therapy: Use as Adjuvant with Chemotherapy or Radiotherapy, Use as a Single Agent in Susceptible Patients, and Techniques Used to Identify Susceptible Patients. Methods Mol Biol. 2017;1608:343-370.

[18] Quanz M, Berthault N, Roulin C, Roy M, Herbette A, Agrario C, et *al.* Small-molecule drugs mimicking DNA damage: a new strategy for sensitizing tumors to radiotherapy. Clin Cancer Res. 2009;15(4):1308-16.

[19] Le Tourneau C, Dreno B, Kirova Y, Grob JJ, Jouary T, Dutriaux C, et *al.* First-in-human phase I study of the DNA repair inhibitor DT01 in combination with radiotherapy in patients with skin metastases from melanoma. Br J Cancer. 2016;114(11):1199-205.

Hommage à Marie Curie-Skłodowska
Une si longue absence...

Claude HURIET *

Marie Curie-Skłodowska a siégé ici même pendant plus de 10 ans, de 1922, date de son élection, à son décès le 4 juillet 1934 alors qu'elle était en train de mettre la dernière main à un rapport sur la radioprotection.

Personnalité exceptionnelle dans l'histoire des sciences, Marie Curie a contribué à l'avènement de la médecine moderne et il est temps que notre académie affirme la place d'honneur qui lui revient ici, en ce Panthéon de la médecine.

L'exemple que donne Marie Curie témoigne, qu'avant l'écriture inclusive, la science n'avait pas de sexe ! Malgré les obstacles et les préjugés, plus forts qu'ils ne le sont aujourd'hui, elle a conquis, à la cause des femmes, des bastions qu'on croyait imprenables : la Sorbonne, le congrès de physique Solvay en 1933, seule femme sur 40 physiciens dont la moitié avait, ou allait, recevoir le prix Nobel, deux prix Nobel... et l'Académie nationale de médecine.

Loin de vivre en vase clos dans son laboratoire, convaincue de l'utilité des rayons X dans la chirurgie de guerre, elle crée une véritable entreprise de vingt voitures radiologiques, allant sur le terrain et formant 150 infirmières radiologues, et installant 200 salles de radiologie entre 1916 et 1918.

Elle fut la première femme élue à l'Académie de médecine. Mais la porte du 16 de la rue Bonaparte ne fut qu'entrebâillée et ne se rouvrit qu'en 1946 pour Lucie Randouin, puis en 1969 pour Thérèse Bertrand- Fontaine, médecin des hôpitaux qui fut nommée membre titulaire.

La féminisation croissante de la médecine, qui trouve aujourd'hui un climat plus favorable, et l'hommage rendu à Marie Curie, devraient encourager notre académie à progresser vers la parité, non pas pour une démarche d'égalitarisme « de principe », mais pour reconnaître et célébrer l'apport des femmes à la science et à la médecine

Il revient maintenant à Hélène Langevin, petite-fille de Marie Curie, de dévoiler la médaille qu'a fait graver l'Académie de médecine en hommage à la première académicienne.

* Président honoraire de l'Institut Curie
Membre honoris causa de l'Académie nationale de médecine

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1291-1292, séance du 12 décembre 2017

Séance dédiée : « De la maladie de Maurice Ravel à Théophile Alajouanine en passant par Jean-Louis Signoret »

PRÉSENTATION

Bernard LECHEVALIER *

Pourquoi consacrer une séance entière à la maladie de Maurice Ravel ? Il y a à cela plusieurs raisons qui ont convaincu le Conseil d'administration, ce dont je le remercie ainsi que Jean Cambier notre rapporteur.

La principale raison est d'ordre purement médical : le compositeur fut atteint dès le milieu de sa vie d'une maladie cérébrale dégénérative singulière pratiquement inconnue à l'époque mais dont nous sommes à même de discuter aujourd'hui la nature dans le cadre des atrophies lobaires circonscrites. À notre connaissance, aucun cas superposable à celui du compositeur n'a été décrit.

La seconde raison est d'ordre historique : notre maître le Pr. Théophile Alajouanine avec la collaboration du Pr. Henri Baruk, tous deux membres de notre compagnie, ont examiné et suivi Ravel pendant deux ans aux alentours de 1936. Le compte rendu, base de toutes les recherches sur le sujet, fait partie d'un article intitulé *Aphasia and artistic realization*, paru dans la revue *Brain* en 1948.

La troisième raison est ordre académique. Notre collègue et ami le professeur Jean-Louis Signoret, médecin de la Salpêtrière, prématurément disparu en 1991, qui a laissé un nom dans le domaine de la neuropsychologie a recueilli du Professeur Alajouanine, dont il fut l'exécuteur testamentaire, un dossier consacré à Maurice Ravel contenant le manuscrit de l'observation du compositeur et l'autographe de ses essais infructueux lors de son examen. Madame Signoret veuve de Jean — Louis, a accepté, de faire don de ce dossier à l'Académie. Au nom de notre compagnie qu'elle en soit remerciée !

Enfin, dernière raison, dans quelques semaines tombera le quatre vingtième anniversaire de la mort du plus grand compositeur français du vingtième siècle le 28 décembre 1937.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Ajoutons que notre contribution s'inscrit dans la thématique du groupe de travail que nous animons avec Bernard Bioulac : « Méconnaissance du cortex préfrontal », rattaché à la commission V (Santé mentale — Neurosciences — Addictions).

Quatre communications vont se succéder :

— La première intitulée « Une maladie singulière : la maladie de Maurice Ravel » dont j'ai la charge avec Fausto Viader relatera l'observation clinique.

— Puis le Pr. Fausto Viader, de l'Université de Caen traitera « De la maladie de Pick aux Atrophies lobaires circonscrites dégénératives ».

— À la suite de quoi Mme Le Pr. Danielle Seilhan chef du laboratoire de neuropathologie Raymond Escourolle à la Salpêtrière traitera « Les dégénérescences lobaires fronto-temporales : de l'atrophie à la protéinopathie ».

— Enfin il nous a paru à cette occasion opportun de rendre un hommage posthume au Pr Théophile Alajouanine, le fondateur de la neuropsychologie du langage et à Jean-Louis Signoret. Seul Jean Cambier qui a été le plus proche collaborateur de notre maître pouvait le faire en intitulant sa communication : « De l'art de la neurologie à la neurologie des arts : Théophile Alajouanine, Maurice Ravel, Jean-Louis Signoret et quelques autres ».

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1293-1304, séance du 12 décembre 2017

COMMUNICATION

Une maladie singulière : la maladie de Maurice Ravel

Mots-clés: Maurice Ravel. Agraphie. Apraxie idéomotrice. Atrophie. Musique. Cerveau

Key-words: Maurice Ravel. Agraphia. Apraxia. Ideomotor. Atrophy. Music. Cerebrum

Bernard LECHEVALIER *, Fausto VIADER **

RÉSUMÉ

Il y a quatre-vingt ans mourait Maurice Ravel, au terme d'une maladie cérébrale dégénérative longtemps considérée comme inclassable. L'observation du musicien par les Professeurs Théophile Alajouanine et Henri Baruk en 1936 publiée en 1948 demeure le document de base de cette affection qui se manifesta dès l'âge de 45 ans par des troubles de l' écriture devenant une agraphie totale avec alexie, des difficultés gestuelles ou apraxie et une discrète aphasie sans démence ni véritable atteinte des fonctions musicales ou amusie. Étiquetée proche d'une maladie de Pick sans en être véritablement une, par le professeur Alajouanine, cette maladie peut être considérée aujourd'hui comme une atrophie cérébrale circonscrite dont les caractéristiques sont rappelées.

Tous les documents historiques s'accordent à présent pour conclure que Maurice Ravel fut atteint d'une atrophie cérébrale dégénérative d'un type particulier.

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Il convient d'abord de savoir si cette maladie pouvait être considérée comme héréditaire. La mère du musicien, Marie Delouart née en 1840 à Ciboure est d'une famille Basque originaire des Basses Pyrénées. Quand il vint la voir début novembre 1916 lors d'une permission, Ravel qui la savait malade depuis 1915, est atterré par son déclin rapide. Elle s'éteindra deux mois plus tard, le 5 janvier 1917 sans que l'on sache la cause de sa mort [2] : Affection maligne, cancer viscéral ?

* Membre de l'Académie nationale de médecine
** Service de neurologie, CHU de Caen.

Concernant le père du compositeur, on ne manque pas d'être intrigué par une phrase de Marguerite Long tiré de son livre « Au piano avec Maurice Ravel » : « En octobre 1908 Ravel perd son père atteint depuis des mois déjà d'une affection cérébrale dont le douloureux souvenir le hantera quand il sera lui-même frappé à son tour » Tous les témoignages [2] attestent que Pierre-Joseph Ravel, ingénieur civil distingué, né dans le canton de Genève en 1832 est mort très diminué intellectuellement. À la fin de sa vie, il reconnaissait à peine ses fils. Contre le diagnostic d'une atrophie cérébrale primitive plaide un article de J.F. Monnard dans la Revue musicale de la Suisse Romande qui rapporte que Pierre-Joseph Ravel, victime d'une hémorragie cérébrale vint en août 1906 avec son fils Maurice à Hermance, à la fin du lac Léman, pour se remettre. Il y restera un mois. Dans une lettre à Maurice Delage (reproduite dans ledit article) le compositeur écrit « Mon père se trouve ragaillardi et prétend ne plus avoir presque plus mal à la tête ». Certes Il ne s'agit pas ici de données médicales, elles attestent toutefois que Pierre-Joseph Ravel a fait un accident vasculaire cérébral céphalalgique en 1906. Tout porte à croire que la dégradation intellectuelle progressive qui s'ensuivit pendant deux ans entre dans le cadre des démences vasculaires, plutôt que d'une démence atrophique primitive ? Mais nous n'en avons pas une preuve médicale absolue, d'autre part S. Bion a montré la fréquence des démences mixtes : vasculaires et dégénératives.

On ne trouve aucun antécédent neurologique chez Édouard Ravel, frère du compositeur qui mourut à 82 ans en 1960.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS DE MAURICE RAVEL

À cause de sa taille de 1 mètre 61 et de son faible poids [5], Maurice Ravel fut exempté du service militaire. Toutefois il s'avérera robuste et sportif, grand marcheur et excellent nageur. À la déclaration de guerre, l'incorporation lui est refusée pour manque de poids (48 k) il réussit à se faire engager dans le service auxiliaire, il devient conducteur d'une camionnette militaire à Verdun en mars 1916. Après quelques mois il souffre d'une grande fatigue, d'insomnie rebelle puis de diarrhée chronique. Il subit une intervention abdominale dans un hôpital militaire à Châlons-sur-Marne le 30 septembre 1916 [5]. Le diagnostic demeure inconnu, celui de péritonite [2] est peu vraisemblable. Il est muté à Paris en mars 1917 et réformé définitivement le 1er juin 17 pour « sommet droit suspect et amaigrissement prononcé » (Mercier). Il reprend la composition et termine alors le « Tombeau de Couperin » dédié à ses compagnons de guerre tués au front. Au début de 1919, affaibli et déprimé il part pour plusieurs mois dans un hôtel de cure à Megève (qu'il dénomme sanatorium). Il est admis en 1921 à la réforme définitive des suites de la guerre avec une invalidité imputable à moins de 10 % ». On y mentionne une insuffisance respiratoire des sommets sans affection évolutive. Il pèse alors 45 kgs. Se retrouvant seul, son frère s'étant marié, il achète la maison de Monfort-l'Amaury en 1921.

Passager d'un de taxi qui subit une collision dans Paris, il est victime le 9 octobre 1932 d'un traumatisme facial et thoracique. Il souffre de plaies au visage et du thorax qui seront recousues à l'ancien hôpital Beaujon [2] (p. 665), [5] (p. 73). Le rapport du Dr Abel Déjardin, reproduit par Mercier, concluant à un hémothorax doit être pris avec circonspection en l'absence de données radiologiques ; en revanche, des lésions sterno-costales sont vraisemblables du fait de la douleur exagérée par la toux. Le 7 février 1933 Ravel écrit « Ce n'est que depuis quelques jours que j'ai pu me remettre au travail et encore difficilement. Hélène Jourdan-Morhange pose la question « Cet accident contribua-t-il à aggraver ces malheureux symptômes ? Le mal empira de mois en mois depuis » Nous en discuterons ci-dessous.

Sur le plan psychologique, il est en permanence insomniaque usant de somnifères et donc noctambule. On peut noter son excessive méticulosité, ses obsessions et rites vestimentaires. Dans l'ancienne terminologie on aurait parlé chez lui de traits de caractère obsessionnels. Très grand fumeur, il ne fut pas exempt d'une consommation quotidienne d'alcool (un cocktail et un pernod). Bien que gastronome, son alimentation a Monfort était basée exclusivement sur les protides (Long, Jourdan-Morhange). Souffrant de sa petite taille, très timide et réservé, ses demandes matrimoniales furent infructueuses. On ne lui a connu aucune liaison amoureuse [2, 7] ce qui n'excluait pas des fréquentations de « dames » à la porte Champerret [3].

HISTOIRE DE LA MALADIE DE MAURICE RAVEL

Nous mentionnerons ici les principales étapes connues de l'évolution de la maladie de Maurice Ravel détaillés dans la thèse de B. Mercier [5].

La première mention de symptômes neurologiques a précédé son accident de taxi. Il s'agit de troubles de l'écriture. J'ai eu l'occasion d'examiner récemment deux lettres autographes d'une dizaine de lignes de Ravel datant de mai 1922, l'une contenait trois ratures caractérisées, dans l'autre une ligne est grossièrement surchargée la rendant incompréhensible. En 1926, il écrit en forme de plaisanterie à Roland-Manuel (nous dit Hélène Jourdan-Morhange [7]) « qu'il est guetté par l'anémie cérébrale ou le gâtisme ». De son voyage en Amérique (en 1928), d'après Marnat, il envoie des lettres raturées au graphisme instable mélangeant stylo et crayon alors qu'il avait une très belle écriture très droite. R. Chalupt n'en parle pas mais souligne que lors de son voyage harassant, Ravel écrivait à son ami Garban « ce n'est que dans le train que je peux faire ma correspondance » Est-ce une explication suffisante ? À partir de 1924 il utilise de plus en plus la machine à écrire et dicte son courrier à Madame Revelot sa gouvernante.

En 1927 La violoniste Hélène Jourdan-Morhange, interprétant en concert la sonate de Ravel accompagnée par le compositeur lui-même note « je le trouvais si étrange si perdu devant sa musique » qu'elle demande à son ami le Pr Pasteur-Vallery-Radot de le recevoir au plus vite. Elle ajoute que celui-ci « avait tout de suite discerné que cette prétendue fatigue était beaucoup plus grave que ce que nous pensions ».

En 1928 lors d'une réception à l'ambassade de France à Madrid il passe du premier mouvement aux dernières mesures de sa Sonatine (D'après Mercier, la cantatrice M. Grey a déclaré qu'il avait perdu le fil et était passé volontairement à la fin, gêné par le bruit d'un public, mondain, qui ne l'écoutait pas), La même année, il composa le Boléro à la demande d'Ida Rubinstein. Fin 31 et début 32, les deux concertos pour piano voient le jour et reçoivent un accueil triomphal.

Rappelons son accident de taxi dans Paris en octobre 1932.

En 1932 Marguerite Long, avec qui il fait une importante tournée de concert en Europe pour y donner le concerto qui lui est dédié, note chez le compositeur d'inquiétantes distractions : les pertes d'objets et de ses bagages et la difficulté à réaliser certains gestes usuels. Elle signale qu'il était arrivé chez elle avec le manuscrit du dit concerto écrit « en pattes de mouches » mais sans défaut sans agraphie « musicale ».

En juin de la même année à Saint Jean-de-Luz, voulant montrer à une amie comment faire des ricochets, il lui envoie le caillou dans la figure. Quelques jours plus tard, le bon nageur qu'il était ne peut revenir du large. À ses sauveteurs qui le trouvent faisant la planche, il déclare qu'il ne sait plus nager.

Il revoit le docteur Vallery Radot en janvier 1934 qui ne trouve pas d'anomalie dans les examens qu'il a prescrits, parle de fatigue intellectuelle et recommande un long repos en Suisse.

La lettre écrite à Marie Gaudin le 2 août 1933 est pleine de ratures. En novembre 33, il déclare à Valentine Hugo qu'il ne peut plus écrire sa musique alors qu'il a en tête un projet d'opéra ; il est incapable de signer.

Il écrit sa dernière lettre en janvier 1934 (de condoléance à Maurice Delage) lettre qu'il a mis plusieurs jours à rédiger avec l'aide du dictionnaire Larousse déclare-t-il. Il ne peut écrire l'orchestration des Chansons de Don Quichotte à Dulcinée, mais fait remarquable, il a pu en dicter l'orchestration à Manuel Rosenthal. Il assistera à la première en 1934, il en sera de même pour Ronsard à son âme créé en février 1935.

En 1935, à l'instigation de la chorégraphe Ida Rubinstein (commanditaire du Boléro), il fait deux voyages en Espagne et au Maroc avec son ami le sculpteur Léon Leyritz, qui rapporte qu'il n'est pas diminué intellectuellement mais se sent dans un brouillard et que sa mémoire est parfaite, mais il ne peut écrire ni les mots ni la musique ni signer son nom. Il est gêné dans les gestes usuels et la manipulation des petits objets et ne peut jouer du piano.

Au cours d'un diner en1935 chez l'éditeur Durand, la pianiste Marguerite Long le voit saisir à pleine mains les dents d'une fourchette En raison de cette apraxie il a beaucoup de difficulté à ouvrir la porte de sa maison où il vit silencieusement, visité par ses amis, leur assurant qu'il a « encore tant de musique dans la tête ». Il donnera des indications très précises en février 1937 au pianiste Jacques Février pour l'interprétation de son Concerto pour la main gauche et quelques mois plus tard il

fait remarquer à Francis Poulenc et à la cantatrice qu'il accompagnait qu'ils se permettent une respiration qui ne figure pas dans la partition.

En février 1936 Ravel a consulté le Pr. Théophile Alajouanine, neurologue à l'hôpital Bicêtre. Il faut mentionner qu'aucun document relatif au compositeur ne mentionne de déficit moteur, sensitif ou sensoriel. Mercier a précisé qu'il était droitier.

L'EXAMEN DES PROFESSEURS ALAJOUANINE ET BARUK.

Le Professeur Alajouanine, observa « pendant plus de deux ans » Maurice Ravel. En février 1936 avec l'aide de son collègue le professeur Baruk, excellent pianiste, et d'un des élèves de prédilection du maitre » (Manuel Rosenthal ignorait qui c'était) il étudia le compositeur dans son propre salon. Cette observation fait partie d'un article paru dans la revue Brain en 1948 intitulé « Aphasia and artistic realization ». Elle figure intégralement en appendice dans l'ouvrage fondamental de Th. Alajouanine : L'aphasie et le langage pathologique (Baillière, 1968).

Le manuscrit de l'observation a été donné à l'Académie Nationale de Médecine par Madame Signoret veuve du Pr. Jean-Louis Signoret, qui le détenait. Il ne concerne que l'observation des fonctions musicales de Ravel qui ont été explorées méthodiquement lors de trois séances portant sur : la reconnaissance des airs et des notes, l'écriture et la lecture de la musique, l'exécution au piano, le chant. Il a été examiné soigneusement par M. Jérôme Van Wijland directeur de la bibliothèque de l'Académie de médecine et nous-mêmes. Plusieurs arguments permettent de conclure qu' il est de la main d' Henri Baruk : la similitude de son écriture avec d'autres documents émanant de lui, le support-papier qui n'est autre que des fiches d'observation appartenant au service de psychiatrie du Pr. Claude à Saint Anne dont Baruk avait été Chef de clinique, l'emploi du pronom « je joue » dans la première page, la mention « le piano est faux ». L'examen a eu lieu chez le Pr Alajouanine 120 avenue Mozart à Paris qui signale dans son article de Brain : « My piano... had become somewhat out of tones ».

Dans l'introduction de son article Th. Alajouanine pose la question à laquelle « Il va essayer de répondre (...) : Que devient l'activité productrice littéraire, musicale ou picturale du fait de la survenue d'une aphasie ? ». Le texte qui a trait au compositeur, comprend deux parties, la première concerne la neuropsychologie en général, la seconde est une étude approfondie de la « fonction musicale ».

L'auteur écrit : « Il s'agit d'une aphasie de type Wernicke d'intensité moyenne sans troubles parétiques, sans hémianopsie mais avec un élément apraxique persistant de type idéo-moteur » (...) Le langage oral et écrit est altéré de façon diffuse mais relativement peu intense sans affaiblissement intellectuel notable, la mémoire, le jugement, l'affectivité et le sens esthétique n'offrant pas de perturbation évidente à des épreuves répétées ; il est à noter que la compréhension du langage, dans une certaine mesure, reste très supérieure aux possibilités d'expression orale et écrite ; l' écriture, en particulier est profondément touchée, du fait en partie de l'apraxie. Le

langage musical est encore bien plus profondément altéré ; mais non pas de façon globale ; il existe surtout une dissociation remarquable entre l'impossibilité de l'expression musicale (écrite ou instrumentale) et la pensée musicale relativement bien conservée ».

Dans la seconde partie du long passage concernant Ravel, prend place une étude détaillée de la perception et de l'expression de la musique interprétée par Henry Baruk et rapportées dans le manuscrit.

« La reconnaissance globale des airs joués devant notre musicien aphasique est généralement bonne et rapide ». Qu'il s'agisse de ses propres œuvres ou d'autres œuvres qu'il connait, Il détecte immédiatement la moindre erreur même minime dans l'exécution (rythme, tempo), et proteste immédiatement. Il constate que le piano du Pr. Alajouanine est désaccordé, du fait de dissonances quand on frappe une octave confirmant ainsi la conservation de la reconnaissance et de l'appréciation des sons.

« Par contre la reconnaissance analytique des notes, la dictée musicale [qui consiste à nommer les notes entendues] est très défectueuse (...) cela tient sans doute à l'aphasie proprement dite et à la difficulté à trouver le nom exact de la note, trouble tout à fait parallèle à celui de la dénomination des objets courants ». En effet « la reproduction chantée des notes jouées au piano sans avoir à les nommer est assez bonne ».

Langage musical écrit: « La lecture des notes est extrêmement difficile (...) le plus souvent impossible (...) de même le solfège. Il y a là encore un trouble de la dénomination (.) mais il y a plus, l'exécution au piano d'après la lecture est à peu près impossible... du fait d'un élément dû à l'apraxie » Le déchiffrage est impossible mais le patient « reconnait du premier coup d'œil tel ou tel morceau (...) sans aucune erreur ».

L'exécution au piano et très difficile du fait de l'apraxie, il ne sait plus placer les doigts correctement, il ne peut déchiffrer les accords ; souvent il garde le souvenir de la mélodie mais la joue dans une autre tonalité. « Malgré des essais répétés toute une semaine, il ne peut arriver à jouer le début de la Pavane [de Ma mère l'Oye] même les mains séparées. »

« L'écriture musicale est très difficile, tout en étant mieux conservée que l'écriture ordinaire. L'écriture de notes dictées se fait péniblement (...) mais l'écriture copiée est presque impossible (...) Par contre l'écriture de mémoire d'un passage d'une de ses œuvres (...) est mieux exécutée (...) il situe mieux les notes ». Le malade ne peut ni signer son nom ni dessiner une clé de sol.

« Le chant de mémoire est exécuté correctement (...) Il dit que les airs lui reviennent aisément et qu'il peut les entendre dans sa tête ».

Le musicien « peut encore entendre de la musique, assister au concert (...) dire globalement les critiques (...) ; sa sensibilité artistique ne semble en rien avoir été modifiée ».

Le professeur Alajouanine conclut : « C'est cette gêne intense de la réalisation, de l'extériorisation d'une pensée musicale relativement conservée, avec une affectivité

et une sensibilité esthétique à peu près intacte qui constitue le fait majeur de l'observation de notre compositeur ». Quant à l'étiologie M. Alajouanine écrit : « La cause restée imprécise se situe cependant, du fait de la constatation d'une dilatation ventriculaire bilatérale [à l'encéphalographie gazeuse, que nous n'avons jamais vue et dont nous ignorons la date et le service hospitalier ou elle fut faite] dans le cadre des atrophies cérébrales, quoique fort différente d'une vraie Maladie de Pick ».Sur la couverture de la chemise qui enserre les manuscrits donné par Madame Signoeet relatif à Maurice Ravel, on peut lire, écrit de la main du Professeur de Neurologie : « Observation Pick »

DISCUSSION

Agraphie, apraxie, aphasie sont les trois principaux signes cliniques de maladie dégénérative qui terrassa Maurice Ravel. Le Pr Alajouanine ne détaille pas de troubles de la compréhension verbale. Jusqu' à la veille de son opération le compositeur semble s'être exprimé normalement gardant même le sens de l'humour (Jourdan-Morhange, Marguerite Long), toutefois Monsieur Alajouanine note en parlant du compositeur : « il montre et arrive à exprimer dans son langage imparfait que la première mesure (...) » ; Il classe cette aphasie dans le cadre d'un Wernicke se manifestant dans la dénomination des objets et des notes, gênant la lecture verbale et musicale, la dictée musicales ainsi que la dénomination des objets.

L'agraphie, trouble initial, a pu apparaitre au début comme une agraphie pure ; au cours de l'évolution elle révéla sa nature apraxique ; l'influence de l'aphasie n'est pas exclue. T. Alajouanine précise que « l'écriture musicale est très difficile tout en étant mieux conservée que l'écriture ordinaire » et que la difficulté était plus grande dans la copie ou la dictée que dans que dans l'écriture de mémoire de ses propres œuvres Elle devint absolue touchant les domaines musical et verbal et même la signature. Le compositeur s'aidait du dictionnaire et fit de nombreux exercices d'écriture colligés par Bernard Mercier.

L'apraxie a été sans doute le trouble le plus gênant. Elle touchait autant la manipulation des objets, y compris le clavier du piano, que les gestes. La plus spectaculaire, mais aussi la plus rare, fut l'apraxie de la nage qui s'est révélée à Saint-Jean-de-Luz en 1935. On ne trouve pas dans ce texte d'exploration de l'apraxie constructive en revanche les échecs de copies de lettres sont à mettre sur le compte d'une telle forme d'apraxie.

Il faut remarquer que le professeur Alajouanine, dans son article de 1948, n'a pas non plus évoqué une influence possible du traumatisme crânien subi par Ravel en 1932. Il ne mentionne pas d'acalculie, enfin, à juste titre, il n'a pas prononcé le terme d'amusie. À la suite de Benton, on a pu opposer à tort l'amusie de perception et l'amusie d'expression le cas Ravel relèverait de cette seconde catégorie mais nous ne sommes pas partisan de cette séparation qui aboutirait à faire entrer dans la seconde catégorie des patients souffrant d'un quelconque trouble neurologique les empê-

chant d'exprimer la musique normalement perçue Nous nous rallions à la conception restrictive de notre maître, réservant le terme d'amusie a ceux qui ont perdu « la fonction musicale » c'est à dire le chant interne : la perception et la représentation interne des divers éléments de la musique, hauteur tonale, rythme et temporalité, timbre, reconnaissance des mélodies.

À ces signes, il faut ajouter une insomnie tenace qui obligea le patient à user toute sa vie de somnifères et lui valut des retards spectaculaires dans son emploi du temps de concertiste, et une extrême minutie amenant à discuter, en tenant compte de sa personnalité d' artiste, de la frontière avec des troubles obsessionnels compulsifs. La fréquence de ses sérieux oublis et distractions signalés par Hélène Jourdan-Morhange au cours sa tournée en Europe avec le compositeur sont aussi à prendre en considération.

ÉVOLUTION

Pendant les mois de survie qui suivirent l'examen du Pr. Alajouanine, l'état du patient se dégrada, il lui est arrivé de ne plus reconnaitre sa propre musique [2]. Il s'ensuivit une profonde dépression. Des amis dont Madame Ida Rubinstein, demandèrent conseil à de nombreux médecins Européens. H. Baruk écrit : « Nous l'avons perdu de vue » Marnat n'indique pas qui lui a conseillé de se faire opérer, il relate que le neurochirurgien Thierry de Martel s'y était opposé arguant qu'il n'existait pas de tumeur [3]. Néanmoins, en dépit de cette opinion raisonnable unanime, nonobstant les conclusions d'Alajouanine, Clovis Vincent intervint le 17 décembre 1937(à la clinique de la rue Boileau) sur l'hémisphère cérébral droit. Selon Mercier le frère du compositeur aurait poussé le chirurgien à opérer pour être certain de l'absence de tumeur curable. D'après ses assistants, interrogés par B. Mercier, le chirurgien pensait que Maurice Ravel était atteint « d'une petite hydrocéphalie congénitale décompensée par l'âge » Le diagnostic préopératoire figurant sur le compte rendu opératoire est « Dilatation ventriculaire ». Après avoir prononcé quelques mots le lendemain de l'intervention, le patient sombra dans le coma et s'éteignit le 28 décembre 1937, sans que l'on sache la cause de sa mort ? D'après le Pr. Jacques Philipon neurochirurgien, il s'agit d'un collapsus cérébral qui de nos jour aurait pu être curable par les corticoïdes. Marguerite Long précise « je ne puis m'empêcher de constater que cette décision d'agir, dont l'intéressé n'a jamais eu connaissance (car on lui a fait croire seulement à un nouvel examen) n'était pas en rapport avec ses vœux. Nous sommes nombreux à pouvoir témoigner que notre ami aurait repoussé l'idée d'une intervention et qu'il préférait la pire des déchéances à l'affrontement de la mort. Alors qu'on rase ses beaux cheveux d'argent, il supplie encore qu'on le ramène chez lui et une infirmière qui assiste à ce désespoir ne peut retenir ses larmes ».

HYPOYTHÈSES NEUROLOGIQUES

De très nombreux articles ont été consacrés à la Maladie de Maurice Ravel et sont nécessairement spéculatifs [16]. La liste figure dans les thèses de B. Mercier (1991) [5] et de P. Achache (1990) [6]. En s'en tenant aux documents dont nous disposons et malgré l'absence d'imagerie et d'anatomie pathologique, on peut conclure que le compositeur a été victime d'une atrophie cérébrale lentement progressive ayant débuté dans les années 1920, donnant lieu à une agraphie, une apraxie et une aphasie sans atteinte importante de la perception de la musique mais avec une impossibilité de l'exprimer. On ne peut parler ni de démence ni d'amusie. Plusieurs témoignages [7] soulignent l'aggravation par l'accident de taxi de 1932.

L'ensemble et l'évolution permet de penser que les lésions étaient bilatérales mais asymétriques prédominant sur l'hémisphère cérébral gauche et qu'elles touchaient en particulier le cortex pariétal inférieur au niveau des aires 39 et 40, le cortex temporal externe au niveau des aires de Wernicke [21-22].

Qu'elle était la nature de cette atrophie ? L'absence d'examens complémentaires contraint à un exercice de diagnostic purement clinique. On a certes la notion d'une encéphalographie gazeuse qui aurait montré une dilatation ventriculaire, mais cet examen ne pouvait apporter aucune information sur l'état du cortex où l'on peut présumer que siégeait la pathologie de Maurice Ravel.

Des causes structurales ont été évoquées : méningiome (Van Bogaert cité par Baeck, 1996 [17]), hématome sous-dural [19] ou encore hydrocéphalie post-traumatique, ces deux derniers diagnostics établissant un lien de cause à effet avec l'accident de taxi. Cependant, l'absence de symptômes d'hypertension intracrânienne et les constatations opératoires ; montrant un cerveau affaissé, ne sont pas en faveur d'une lésion expansive ; l'absence de troubles de la marche, de troubles sphinctériens et la topographie lésionnelle suggérée par les signes cliniques rendent improbable une hydrocéphalie post-traumatique. Le caractère lentement progressif et la durée de l'évolution imposent l'hypothèse d'une affection dégénérative.

À cet égard, la mention « Pick » apposée sur le dossier par le Professeur Alajouanine apparait éclairante ; Arnold Pick, le premier, présenta des observations de troubles cognitifs en rapport avec des lésions cérébrales focales de nature dégénérative, et ses premiers cas concernaient les lobes frontaux ; cette découverte inaugura l'ère des Atrophies cérébrales circonscrites (Didic, 1999). La présentation clinique de ces affections est déterminée par la situation des lésions sur le cortex. De la maladie de Pick à l'autopsie. On décrit ainsi l'Aphasie primaire progressive [20] dans ses variétés fluente et non fluente, l'amnésie pure progressive, les troubles visuels progressif ou atrophie postérieure de Benson, mais aussi des cas d'apraxie progressive, pouvant se rapprocher de la maladie qui affecta Maurice Ravel. Parfois isolée [22], l'apraxie progressive peut s'associer, comme chez le compositeur à un trouble du langage [24] mais aussi à d'autres troubles cognitifs, comme des troubles de la mémoire [25] ou

des troubles visuo-spatiaux [26]. J. Cambier et *al.* rapportèrent en 1981 [23] sous le nom de Pick pariétal le cas d'une patiente atteinte de myoclonies et de mouvements dystoniques d'un membre supérieur sans aphasie ni apraxie en rapport avec une atrophie corticale biparietale et des lésions histologiques caractéristiques de la maladie de Pick. Le plus souvent, l'apraxie progressive s'accompagne de troubles moteurs (dystonie, hypertonie, myoclonies) et évolue vers un tableau de dégénérescence cortico-basale [27]. Ce diagnostic a d'ailleurs été évoqué chez Maurice Ravel [17, 18] et l'insomnie dont souffrait le compositeur pourrait constituer un élément supplémentaire du tableau [28]. Les troubles moteurs peuvent apparaître de façon différée et ils se seraient peut-être associés au tableau si Ravel avait survécu à son intervention. Toutefois, dans les rares cas anatomiques d'apraxie progressive publiés, le type histologique des lésions était variable selon les cas, incluant outre la DCB, des lésions de la maladie de Pick ou d'Alzheimer [29]. On sait aujourd'hui qu'il n'y a pas d'adéquation stricte entre le phénotype clinque et le support histologique des atrophies cérébrales circonscrite [30]. On peut seulement présumer que Maurice Ravel a souffert d'une atrophie pariétale et temporale de nature dégénérative[33], sans démence ni amusie, prédominant sur l'hémisphère cérébral gauche, sans préjuger du type histologique des lésions sous-jacentes.

CONCLUSION

La conclusion de Monsieur Alajouanine apparait prémonitoire des découvertes récentes, puisqu'il cite la maladie de Pick, première description des atrophies cérébrales circonscrites, pour en souligner la différence. Bien que nous ne connaissions pas d'observation identique à celle de Maurice Ravel il semble légitime de la faire entrer dans le cadre des Atrophies cérébrales circonscrites..

RÉFÉRENCES

[1] Delay J. et Brion S. Les démences tardives. Masson, Paris 1962.

[2] Marnat M. Maurice Ravel, Paris, Fayard 1986.

[3] Long Marguerite. Au piano avec Maurice Ravel, Paris, Julliard, 1971.

[4] Monnard J.F. Les séjours de Maurice Ravel en Suisse, Revue musicale de la suisse romande 65/1, Mars 2012;4-17.

[5] Mercier B. Biographie médicale de Maurice Ravel. Thèse de médecine, Université de Bobigny, 1991.

[6] Achache P. Le cas Maurice Ravel : Un syndrome aphaso-apraxique progressif Thèse de l'Université Claude Bernard de Lyon I, Septembre 1990.

[7] Jourdan-Morhange H. Ravel et nous, Genève, Editions du milieu du monde, 1945.

[8] Manuel R. Ravel, Paris, NRF, Gallimard 1948.

[9] Chalupt R. M. Ravel au miroir de ses lettres, Paris, Laffont, 1956.

[10] Alajouanine Th. Aphasia and artistic realization, Brain, 1948, 71, III.229-241

[11] Alajouanine Th. L'Aphasie et le langage pathologique, Paris, Baillière, 1968

[12] Benton A.L. The Amusias in: Macdonad Critchley: Music and the Brain, London, William Heinneman, 1977.

[13] Baruk H. Des hommes comme nous, Mémoire d'un neuropsychiatre, Paris Laffont, 1976

[14] Lechevalier B. et Signoret J.L.(†) La représentation interne de la musique, la créativité musicale et leur pathologie in E. Bigand, M. Habib, V. Brun : Musique et cerveau, Montpellier Sauramps Medical, 2012. 47-52.

[15] Philippon J. Communication personnelle 13 Décembre 2017.

[16] Cavallera GM, Giudici S, Tommasi L. Shadows and darkness in the brain of a genius: Aspects of the neuropsychological literature about the final illness of Maurice Ravel (1875-1937). Med Sci Monit 2012;18(10):MH1-8

[17] Baeck E. Was Maurice Ravel's illness a corticobasal degeneration? Clinical Neurology and Neurosurgery, 1996,98:57-61.

[18] Baeck E. La maladie neurologique de Maurice Ravel. Histoire des Sciences médicales;1988. Tome XXXII-N° 2-19.123-128

[19] Mahieux F. Laurent A. Les dernières années de Maurice Ravel : une nouvelle hypothèse diagnostique. Encyclopédie Médico Chirurgicale, 1988;2:17999:23 24.

[20] DIDIC M., FELICIANO O., C ECCALDI M., PONCE M., Les atrophies corticales focales progressives. Rev. Neurol (Paris) 1999;155(48):73-82.

[21] Mesulam M.M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Ann. Neurol. 1982; 11:592-298.

[22] Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior Cortical Atrophy. Archives of Neurology, 1988; 45(7),789-793.

[23] De Renzi E. Slowly progressive visual agnosia or apraxia without aphasia Cortex. 1986;22, 171-180.

[24] Cambier J., Masson M., Dairou R., Henin D. Étude anatomoclinique d'une forme pariétale de la maladie de Pick. Revue Neurologique, Paris, 1981, 137, 33- 38.

[25] Funayama M., Nakajima A., Ideational apraxia owing to temporoparietal cortical atrophy. BMC Neurology 2015;15:231. DOI 10.1186/s12883-015-0490-2

[26] Azouvi P., Bergego C., Robel L., Marlier N.,Durand I., Held JP., Bussel B. Slowly progressive apraxia: two case studies. J. Neurol 1993, 240:347-350.

[27] Rapcsak SK, Ochipa C, Anderson KC, Poizner H. Progressive ideomotor apraxia: evidence for a selective impairment of the action production system Brain Cogn. 1995: 27(2): 213-236,

[28] Ali F., Josephs KA. Corticobasal degeneration key emerging issues J. Neurol. 2017 sp DOI 10-.1007/s 00415-017-8644-3

[29] Roche S., Jacquesson JM, Destee A, Defebvre L, Derambure P, Monaca C. Sleep and vigilance in corticobasal degeneration: a descriptive study. Neurophysiol Clin.2007, 37(4): 261-4. Epub 2007 Jun 26.

[30] Kawamura M., Mochizuki S., Primary progressive apraxia. Neuropathology 1999;19:249-258.

[31] Irwin DJ, Cairns NJ., Grossman M., Mcmillan CT., Lee Eb.,van Deerlin VM., Lee VM-Y.,Trojanowski JQ. Frontotemporal Lobar Degeneration Defining Phenotypic Diversity through Personalized Medicine. Acta Neuropathol. 2015;129(4):469-491.

[32] Sellal F. A few comments on Ravel's disease. Brain 2008;131:98

REMERCIEMENTS :

Nous remercions notre confrère Bernard Mercier dont la thèse nous a été utile et pour les informations inédites sur Ravel qu'il nous a communiquées. Nos remerciements s'adressent aussi à Jérôme van Wijland, directeur de la Bibliothèque de l'Académie nationale de médecine et à Damien Blanchard qui nous ont aidé dans l'analyse de l'observation des professeurs Alajouanine et Baruk.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1305-1314, séance du 12 décembre 2017

COMMUNICATION

De la maladie de Pick aux Atrophies Lobaires Circonscrites Dégénératives

Fausto VIADER *, Vincent de la SAYETTE *

INTRODUCTION

L'histoire des dégénérescences lobaires fronto-temporales commence en 1892, avec la publication par Arnold Pick, alors neuropsychiatre à Prague, du cas d'un homme de 71 ans souffrant de troubles du langage, de troubles du comportement et d'un affaiblissement intellectuel d'évolution progressive, chez qui l'examen du cerveau révéla une atrophie de l'hémisphère cérébral gauche [1, 2]. Plusieurs autres cas de troubles cognitifs multiples en rapport avec une atrophie cérébrale circonscrite, par opposition à l'atrophie diffuse qui était alors considérée comme le corrélat anatomique obligé de la démence, seront décrits les années suivantes par Pick [1]. Même si certains d'entre eux s'avèrent en réalité, selon la révision qui en a été faite par Brion et ses collaborateurs [3], en rapport avec des pathologies différentes, le mérite n'en revient pas moins à Pick d'avoir pour la première fois reconnu la possibilité qu'une démence soit causée par une atrophie cérébrale limitée. Alois Alzheimer en 1911 rapporte deux cas d'atrophie cérébrale circonscrite comportant une perte neuronale, des inclusions argyrophiles et des cellules ballonnées. En 1922, Gans, un psychiatre néerlandais, rapporte des cas d' « atrophie de Pick », et c'est en 1926 que le terme de « maladie de Pick » est employé pour la première fois par Onari et Spatz (cités par 1). La neuropathologie, l'imagerie cérébrale morphologique, la neuropsychologie, enfin l'immuno-histochimie et la biologie moléculaire vont peu à peu montrer que cette maladie de Pick n'est que la partie émergée d'un iceberg, celui des atrophies cérébrales circonscrites, ou dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT).

* Professeur de Neurologie. CHU de Caen. Unité Inserm U1077-EPHE-Université de Caen-Normandie.

Tirés à part : Professeur Fausto Viader, même adresse
Article reçu le 12 novembre 2017

Les phénotypes des atrophies cérébrales circonscrites : de la maladie de Pick au « Pick complex »

À partir de la fin des années 1950, les auteurs français de l'école de Ste Anne définissent la maladie de Pick comme une entité à part entière, distincte de la maladie d'Alzheimer, et en précisent le tableau clinique et les lésions neuropathologiques [3]. Le tableau clinique est dominé par les troubles du comportement, une apathie, des stéréotypies, un appauvrissement idéique avec parfois des troubles du langage prédominants, et une préservation des praxies constructives et de l'orientation. Il existe une atrophie cérébrale, parfois asymétrique, touchant les lobes frontaux et la partie antérieure des lobes temporaux et épargnant les régions centrales. L'examen microscopique montre une perte neuronale et une gliose, avec la présence des lésions spécifiques observées par Alzheimer : inclusions intra-neuronales (corps de Pick) et cellules ballonnées. Fait important, ces lésions spécifiques sont inconstantes, et l'atrophie elle-même peut affecter de façon variable les différentes parties du lobe frontal ou même s'étendre à d'autres régions comme le cortex pariétal. Les auteurs genevois [4] vont ensuite préciser ces différences en distinguant trois catégories de maladie de Pick, selon la prédominance frontale ou temporale de l'atrophie, et la présence ou non des lésions histologiques, associées à des différences sémiologiques. Les auteurs suisses comme français soulignent les différences qui opposent la maladie de Pick ainsi définie à la forme présénile de la maladie d'Alzheimer.

Ces nuances se confirment avec les travaux de l'école de Lund [5], qui distinguent à côté de la maladie de Pick, avec ses lésions caractéristiques, et d'une prévalence bien supérieure, ce qu'ils appellent une « dégénérescence lobaire de type non-Alzheimer ». La « maladie de Pick » stricto sensu apparaît dès lors comme un cas particulier d'un groupe de démences à dominante frontale. Le tableau clinique est le même que celui de la maladie de Pick, mais les lésions histologiques spécifiques sont absentes. En 1988 [6] l'école de Manchester regroupe sous le terme de « démence de type frontal », une entité clinique se distinguant clairement de la maladie d'Alzheimer, non seulement sur le plan cognitif (démence « antérieure » vs. « postérieure ») mais par d'autres particularités, comme l'âge de survenue plus précoce et une plus grande fréquence des cas familiaux. En 1994 [7], les équipes de Lund et de Manchester réunies publient pour la première fois des critères diagnostiques pour ce qui est désormais la « démence fronto-temporale » : troubles du comportement social, négligence personnelle, hyperoralité, stéréotypies, anosognosie, contrastant avec l'absence de désorientation et de troubles praxiques. Les critères neuropathologiques bénéficient des ressources de l'immunohistochimie. Trois types sont distingués : maladie de Pick, avec inclusions tau marquées également par l'ubiquitine, un deuxième type avec seulement des inclusions ubiquitine et un troisième type sans lésions spécifiques. Dans la version suivante des critères diagnostiques, en 1998 [8], l'aphasie primaire progressive non fluente (APPNF) et la démence sémantique (DS) viennent s'ajouter à la démence fronto-temporale qui porte désormais le qualificatif de « variante comportementale » (vcDFT) » pour former l'ensemble des « dégénérescences lobaires fronto-temporales » (DLFT). Cette nouvelle entité marque un

tournant dans l'approche de ces affections, avec un parti pris de classification non plus clinique en termes de « démence » mais nosologique en termes de « dégénérescence lobaire », revenant ainsi à la particularité anatomique qui avait retenu l'attention d'Arnold Pick.

La même année, le cadre s'élargit encore avec le concept de « Pick complex » énoncé par Kertesz et Munoz [9], qui inclut en plus des trois entités précédentes la dégénérescence cortico-basale (DCB) et la paralysie supra-nucléaire progressive (PSP).

Formes cliniques

Les différentes variétés de DLFT se définissent d'une part par leurs phénotypes cliniques et d'autre part par la présence d'inclusions neuronales et gliales [10].

La vcDFT et les aphasies primaires progressives se définissent par des critères cliniques. Les critères de diagnostic de la vcDFT [11] sont ceux de la maladie de Pick dans sa forme la plus classique: apparition précoce de désinhibition, apathie, perte d'empathie, stéréotypies, puis hyperoralité et profil neuropsychologique dysexécutif. Certains patients peuvent avoir des hallucinations. La vcDFT peut s'accompagner de signes extra-pyramidaux. Il est important de tenir compte de l'imagerie et du profil évolutif pour exclure de possibles phénocopies. Les aphasies progressives se distinguent entre formes fluentes et non fluentes [12]. L'APPNF est marquée par une expression spontanée laborieuse, ralentie, un manque du mot, l'emploi de circonlocutions, un agrammatisme, des troubles arthriques et parfois des erreurs phonémiques. La compréhension verbale est normale mais la compréhension syntaxique est perturbée. Il n'y a pas de trouble sémantique. Il existe aussi une forme d'anarthrie progressive, trouble isolé de l'articulation appelé dans la littérature anglo-saxonne « apraxie de la parole », susceptible d'aboutir à un état de mutisme sans autre composante aphasique. La DS est une perte progressive et isolée des connaissances sémantiques, avec un trouble de la compréhension des mots et un déficit de l'identification des objets et/ou des personnes. La répétition, l'articulation et la syntaxe sont normales. Quant à l'aphasie logopénique, caractérisée par une anomie et un trouble de la répétition, elle révèle le plus souvent une maladie d'Alzheimer [13] et à ce titre n'est pas regroupée avec les DLFT.

La vcDFT, mais aussi l'APPNF, peuvent s'associer à une SLA. Inversement, il existe chez 50 % des patients atteints de SLA des troubles cognitifs décelables par un examen neuropsychologique, dont 10 % vérifient les critères de vcDFT.

Les termes de DCB et de PSP sont ambigus. Ils sont le plus souvent utilisés implicitement comme des équivalents, respectivement, du syndrome cortico-basal ou du syndrome de Steele-Richardson, mais ils se réfèrent en réalité à une entité neuropathologique. La DCB et la PSP se distinguent de la vcDFT et des aphasies progressives par la présence habituelle de signes moteurs. Cependant, leurs phénotypes peuvent considérablement varier. La présentation clinique habituelle de la DCB est le « syndrome cortico-basal », associant une apraxie progressive, un syn-

drome de la main étrangère et une rigidité unilatérale, mais elle peut prendre aussi la forme d'un syndrome de Steele-Richardson (ophtalmoplégie supra-nucléaire, trouble postural, rigidité), d'une apraxie de la parole, d'une aphasie progressive ou d'une vcDFT avec troubles visuo-spatiaux. Quant à la PSP elle se révèle habituellement par un syndrome de Steele-Richardson, mais peut aussi se manifester par un freezing primaire, un syndrome cortico-basal, une apraxie de la parole avec ou sans aphasie, une vcDFT, ou un syndrome cérébelleux.

Les inclusions protéiques neuronales sont de trois types : tau, TDP43 et FUS. DCB, PSP et une partie des vcDFT et des APPNF ont des inclusions tau, une partie des vcDFT (dont celles qui sont associées à une SLA), les DS et une partie des APPNF ont des inclusions TDP43, et un petit nombre de vcDFT ont des inclusions FUS. Les APPNF-tau ont tendance à avoir des troubles arthriques plus importants et plus précoces, tandis que dans les APPNF-TDP l'anomie est le symptôme initial [10]. Le syndrome cortico-basal et le syndrome de Steele-Richardson sont toujours associés à des inclusions tau.

Épidémiologie

Les estimations épidémiologiques sont variables suivant les études. Selon Onyike et al [11], la prévalence de l'ensemble vcDFT et aphasies progressives, évaluée à partir d'une revue de la littérature, va de 15 à 22/100.000 dans une tranche d'âge comprise entre 45 et 64 ans, tandis que pour Coyle-Gilchrist et al [15], dans une étude en population sur deux comtés du Royaume-Uni regroupant 1,69 millions d'habitants de tous âges, et incluant DCB et PSP, la prévalence est plus faible, estimée à 10/100.000. Dans cette dernière étude, les proportions d'APP, de vcDFT, de PSP et de DCB étaient du même ordre, tandis que dans l'étude précédente la vcDFT apparaît plus fréquente que les APP. L'âge de survenue moyen est plus précoce que dans la maladie d'Alzheimer, mais il varie en fonction des formes cliniques, proche de 60 ans dans la vcDFT et plus tardif dans les autres formes. Trente pour cent des vcDFT débutent après 65 ans. Les DLFT frappent de façon égale les deux sexes, sauf dans le cas de la DFT-SLA où il existe une prédominance masculine. La survie moyenne est de l'ordre de 12 ans pour la DS, de 9 ans pour la vcDFT, de 7 ans pour l'APPNF, la PSP et la DCB, de 2 à 3 ans pour la DFT-SLA. [16].

La génétique

Environ 1/3 des vcDFT sont familiales. Trois gènes principaux sont fréquemment impliqués, C9orf72 (Chromosome 9 open reading frame 72), GRN (progranuline) et MAPT (Microtubule-associated protein tau) ; de nombreux autres plus rarement, parmi lesquels VCP (Valosin-containing protein), CHMP2B (Chromatin-modifying protein 2B), TARDBP (transactive response DNA binding protein), FUS (fused-in sarcoma), DCTN1 (dynactin) et TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells). Contrairement à la correspondance entre clinique et protéinopathie, souvent incertaine, l'adéquation entre protéinopathie et génétique

est précise [17]. Les mutations C9orf72, GRN, VCP et CHMP2B sont associées à une protéinopathie TDP43, tandis que les mutations MAPT donnent lieu à des inclusions tau. Le mécanisme pathogène de ces mutations est inconnu. Au rôle délétère supposé des inclusions neuronales, s'ajoute dans les cas de mutation du gène de la progranuline une diminution de l'expression du gène, et donc probablement une perte de fonction, sans que cette fonction soit cependant déterminée.

Le tableau 1 donne les correspondances génétiques des différentes formes cliniques de DLFT. Le tableau 2 résume les caractères cliniques distinctifs des DLFT en rapport avec les 3 principales anomalies génétiques responsables de ces pathologies.

Tableau 1 : principales correspondances génétiques des formes cliniques de DLFT

D'après Benussi et al. [18]

Gène	Tableau clinique habituel				
	vcDFT	APPNF	DS	PSP/SCB	DFT/SLA
GRN	+++	+++	-	++	-
MAPT	++	+	-	++	-
C9orf72	+++	++	+	+	+++
VCP	+	-	-	-	+
TARDBP	+	-	+	-	++
CHMP2B	+	-	-	+	+
FUS	+	-	-	-	++
DCTN1	-	-	-	+	+
TREM2	+	-	-	+	-

Abréviations : voir texte.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des 3 principales formes génétiques de DLFT

GRN	C9orf72	MAPT
vcDFT 2/3 ; APPNF 1/3 Apathie, signes extra-pyramidaux, syndrome cortico-basal Signes « pariétaux » Atrophie asymétrique	vcDFT, APPNF, SLA isolée ou associée aux précédentes Troubles psychotiques Forme sporadique possible Autres phénotypes : Parkinson, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, chorée, syndrome cortico-basal	Age de début plus jeune que *GRN* ou *C9orf72* vcDFT, APPNF Désinhibition Possibilité de syndrome cortico-basal ou de syndrome parkinsonien Atrophie à prédominance temporale antérieure

Abréviations : voir texte

Diagnostic

On ne dispose aujourd'hui d'aucun marqueur diagnostique pour les DLFT. La première difficulté peut être de distinguer une vcDFT débutante d'un trouble psychiatrique [19]. L'étude clinique permet le plus souvent de distinguer une DLFT d'une maladie d'Alzheimer [20], et l'imagerie d'exclure les lésions structurales et les phénocopies. Les antécédents familiaux apportent des indications parfois décisives, qu'il faudra confirmer par la mise en évidence d'une anomalie génétique, et lorsqu'elle peut être obtenue l'anatomo-pathologie pourra donner une réponse formelle. Dans le cas particulier de la progranuline, un dosage plasmatique montrant un taux abaissé indiquera la probabilité d'une mutation. Le plus souvent, il faut s'en tenir aux éléments cliniques et d'imagerie. On ne dispose encore aujourd'hui pour les DLFT d'aucun marqueur utilisable en imagerie métabolique semblable à ceux de la substance amyloïde, que l'on utilise en recherche pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. La topographie de l'atrophie visible en imagerie morphologique peut cependant apporter des indications, même si celles-ci sont loin d'être formelles. L'atrophie est asymétrique, prédominant dans la région péri-insulaire gauche dans l'APPNF, temporale antérieure gauche avec notamment une dilatation de la corne temporale du ventricule latéral dans la DS. Dans les formes génétiques l'atrophie peut prendre des caractéristiques particulières. En cas de mutation MAPT, l'atrophie est bilatérale et symétrique, prédominant sur les pôles temporaux, alors qu'elle est asymétrique dans les mutations GRN [22]. Le tableau 3 propose une correspondance entre le pattern d'atrophie et les caractéristiques cliniques [22].

Tableau 3 Correspondance entre le pattern d'atrophie et les troubles cliniques

D'après Whitwell [21]

Atrophie Trouble clinique	Temporale dominante	Temporo-fronto-pariétale	Fronto-temporale	Frontale dominante
Comportement	+++	+++	+++	+++
Visuospatial	+	+	+	+
Mémoire	+++	++	++	+
Langage	+++	++	++	+
F. Exécutives	+	++	+++	+++

Prise en charge des DLFT'

La prise en charge thérapeutique des DLFT est d'une considérable difficulté. Il n'existe en 2017 aucun traitement médicamenteux qui fasse l'objet de recommandations [23]. Les traitements cholinergiques et la mémantine, recommandés dans la

maladie d'Alzheimer, ont fait l'objet d'études contrôlées, n'ont donné aucun résultat positif et ont même causé des aggravations. Le traitement médicamenteux doit donc se borner à être symptomatique, visant à combattre les symptômes les plus gênants, comme l'agitation, les stéréotypies ou la dépression. Les données disponibles provenant d'études ouvertes ou avec de petits effectifs de patients.

De nombreux psychotropes ont été essayés dans la vcDFT : antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (citalopram, sertraline, paroxétine), ponctuellement efficaces sur les troubles de l'humeur et du comportement. En cas d'agitation, des neuroleptiques « atypiques » ont été essayés, comme la rispéridone, la quétiapine ou l'olanzapine. Des thymo-régulateurs comme la carbamazépine, le valproate, le topiramate, ont fait l'objet de cas cliniques. La lévodopa a eu un effet bénéfique dans des cas isolés de vcDFT avec symptômes parkinsoniens, de DCB ou de PSP et mérite d'être essayée mais ces améliorations sont exceptionnelles. Des essais visant à inhiber l'agrégation de tau, ou encore à augmenter l'expression de la progranuline sont en cours.

Les traitements non médicamenteux occupent une place essentielle. L'évaluation de l'autonomie à tous les stades de la maladie et les mesures d'aide et de compensation du handicap sont essentielles comme dans toutes les affections neurodégénératives. La prise en charge orthophonique a toute sa place dans les aphasies progressives, visant à exploiter les capacités préservées et à apporter une aide à la communication, ainsi que pour les troubles de la déglutition. La kinésithérapie a un rôle important dans la prise en charge des troubles moteurs, notamment lorsqu'il existe une composante extra-pyramidale. La vigilance est de mise pour toutes les activités susceptibles de mettre en danger le patient ou son entourage, et les mesures de protection juridique sont souvent indispensables. De manière générale, l'aide aux aidants est un élément fondamental de la prise en charge.

Un patient illustre : Maurice Ravel

Sous le curieux titre de « Frontotemporal Degeneration, Pick's Disease, Pick Complex, and Ravel », Kertesz, Hillis et Muñoz [24] signent en 2003 dans Annals of Neurology un article introductif aux comptes rendus d'un colloque sur les « démences frontotemporales et la maladie de Pick ». La maladie dont était atteint Maurice Ravel a suscité de tout temps l'attention des neurologues, et un article récent sur ce sujet ne comporte pas moins de 38 références d'articles médicaux qui lui sont consacrés [25]. Le trouble neurologique dont souffrait Ravel, décrit par Théophile Alajouanine qui l'a lui-même longuement examiné, était marqué par l'installation lentement progressive d'une apraxie gestuelle, d'une agraphie, et de troubles du langage [26]. Cet ensemble évoquait une affection dégénérative, ce qui n'empêcha pas l'intervention neurochirurgicale à la suite de laquelle le compositeur devait décéder. L'hypothèse d'une maladie d'Alzheimer, défendue par certains, ne tient guère devant l'absence de troubles de la mémoire après plusieurs années d'évolution, et la focalisation persistante d'une symptomatologie exclusivement cognitive est

cohérente avec l'hypothèse d'une atrophie cérébrale circonscrite. Le profil clinique original est celui d'une « apraxie primaire progressive », dont une trentaine de cas ont déjà été rapportés [27]. L'hypothèse d'une DCB avait été soulevée [28], et il a même été suggéré que Ravel aurait pu avoir une mutation sur le gène de la progranuline [29]. L'appartenance de la maladie Ravel au groupe des atrophies cérébrales circonscrites ne fait plus aujourd'hui guère de doute, mais la question de son support anatomique et neuropathologique restera probablement à jamais sans réponse. Pour reprendre la formule de Baeck [28], le mystère de la maladie de Ravel n'est surpassé que par celui de son génie musical.

CONCLUSION

En février 2012, dans ce même Bulletin, Florence Pasquier, Vincent Deramecourt et Florence Lebert [30] faisaient une mise au point des connaissances de l'époque sur la démence fronto-temporale. Cinq ans plus tard, les perfectionnements de l'imagerie et de la biologie moléculaire, l'identification de nouveaux gènes et la précision accrue dans la description des phénotypes, témoignent du chemin parcouru. Si aucun progrès dans le traitement pharmacologique n'est venu couronner cette évolution des connaissances, il faut saluer les efforts de prise en charge et d'aide aux aidants déployés dans les consultations mémoire, au premier rang desquelles les Centres Mémoire de Ressources et de Recherche, et dans toutes les filières de soins dédiées à ces pathologies. On ne peut que souhaiter la poursuite et l'amplification de la recherche, grâce en particulier à un dépistage aussi exhaustif que possible des cas incidents, afin d'identifier des marqueurs diagnostiques, et que les travaux entrepris dans le domaine des maladies neurodégénératives redonne un espoir à ces patients et à leur entourage.

RÉFÉRENCES

[1] Derouesné C. Des observations originales d'Arnold Pick ala démence frontotemporale : regard sur le présent apartir du passe. Un aperçu historique. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2014;12:74-84

[2] Pearce JMS. Pick's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:169

[3] Brion S., Plas J., and Jeanneau A. La maladie de Pick: Point de vue anatomo-clinique. Rev. Neurol. 1991;147:693-704.

[4] Constantinidis J, Richard J, Tissot R. Pick's disease. Historical and clinical correlations. Eur Neurol. 1974;11:208-17.

[5] Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. Arch Gerontol Geriatr. 1987;6:209-23.

[6] Neary D, Snowden JS, Northen B, Goulding P. Dementia of frontal lobe type. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:353-61

[7] The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1994;57:416-18

[8] Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, et *al.* Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology. 1998;51;1546-54

[9] Kertesz A, Munoz D. Pick's Disease, Frontotemporal Dementia, and Pick Complex: Emerging Concepts. Arch Neurol. 1998;55:302-304

[10] Mann DMA, Snowden JS. Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype. Brain Pathol. 2017;27:723-736.

[11] Rascovsky K et *al.* Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011;134:2456-77

[12] Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, Thompson CK, Weintraub S. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. Nat Rev Neurol. 2014;10:554-69

[13] Leyton CE, Hodges JR, Piguet O, Ballard KJ. Common and divergent neural correlates of anomia in amnestic and logopenic presentations of Alzheimer's disease. Cortex. 2017 ; 86:45-54

[14] Onyike CU, Diehl-Schmid J. The Epidemiology of Frontotemporal Dementia. Int Rev Psychiatry. 2013;25:130-7

[15] Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, Vazquez-Rodriquez P, Wehmann E, Wilcox A et al (2016) Prevalence, characteristics and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. Neurology. 2016;86:1736-43

[16] Kansal K, Mareddy M, Sloane KL, Minc AA, Rabins PV, McGready JB, et *al.* Survival in Frontotemporal Dementia Phenotypes: A Meta-Analysis. Dement Geriatr Cogn Disord. 2016;41:109-22.

[17] Irwin DJ, Cairns NJ, Grossman M, McMillan CT, Lee EB, Van Deerlin VM, et *al.* Frontotemporal Lobar Degeneration: Defining Phenotypic Diversity Through Personalized Medicine. Acta Neuropathol. 2015;129:469-91

[18] Benussi A, Padovani A, Borroni B. Phenotypic heterogeneity of monogenic frontotemporal dementia. Front Aging Neurosci. 2015;7:171. doi: 10.3389/fnagi.2015.00171. eCollection 2015.

[19] Lebert F, Pasquier F. Demence frontotemporale : histoire comportementale d'une maladie neurologique. Psychol Neuro Psychiatr Vieil. 2008;6:33-4

[20] Pasquier F., Grymonprez L., Lebert F., van der Linden M. Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Neurocase. 2001;7:161-71.

[21] Rohrer JD, Warren JD. Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. Current Opinion in Neurology. 2011;24:542-9

[22] Whitwell JL, Preybelski SA, Weigand SD, Ivnik RJ, Vemuri P, Gunter JL et *al.* Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. Brain. 2009;132:2932-46

[23] Tsai RT, Boxer AL. Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. J Neurochem. 2016;138(Suppl 1):211-21.

[24] Kertesz A, Hillis A, Munoz DG. Frontotemporal Degeneration, Pick's Disease, Pick Complex, and Ravel. Ann Neurol. 2003;54 ; S1-S2

[25] Cavallera GM, Giudici S, Tommasi L. Shadows and darkness in the brain of a genius: Aspects of the neuropsychological literature about the final illness of Maurice Ravel (1875-1937). Med Sci Monit. 2012;18:MH1-8.

[26] Alajouanine T. L'aphasie et le langage pathologique, Paris, Baillière, 1968

[27] Kawamura M, Mochizuki S. Primary progressive apraxia. Neuropathology. 1999;19:249-58

[28] Baeck E. Was Maurice Ravel's illness a corticobasal degeneration? Clin Neurol Neurosurg. 1996;98:57-61

[29] Warren JD, Rohrer JD Ravel's last illness: a unifying hypothesis. Brain. 2009:132;1-2

[30] Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F. De la maladie de Pick aux demences fronto-temporales. Bull. Acad. Natle Med. 2012;196:431-43.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1315-1322, séance du 12 décembre 2017

COMMUNICATION

De l'art de la neurologie à la neurologie des arts : Alajouanine, Maurice Ravel, Jean-Louis Signoret et les autres.

Jean CAMBIER *

Depuis que les maladies ne portent plus le nom de leur inventeur et que les hôpitaux nouveaux sont dédiés à des hommes politiques, la pérennité des élites médicales est fragile.

A La Salpêtrière, la Chaire de Clinique des Maladies du Système nerveux, créée à l'intention de Jean Martin Charcot a cessé d'être. La bibliothèque qui avait accueilli, dans leurs meubles, ses collections personnelles s'est volatilisée. L'amphithéâtre que Paul Castaigne avait dédié à l'inventeur de la neurologie a été banalisé.

Ce qui est vrai pour la mémoire de Charcot l'est plus encore pour la mémoire de ses successeurs. Dans les rues de ce vaste ensemble que constitue la Salpêtrière-Pitié, il est possible de se promener une journée entière sans rencontrer les noms de Georges Guillain, de Théophile Alajouanine ou de Raymond Garcin.

Ces maîtres qui, en leur temps, ont promu la neurologie française au premier rang mondial étaient de notre Compagnie. Leur éloge a été prononcé ici-même. Il est consigné dans notre Bulletin. Mais les nécrologies ne sont que d'une saison, la survie qu'elles se proposent de garantir dans les esprits et les cœurs vaut à peine pour une génération.

L'anniversaire de la mort de Maurice Ravel, la remise, par l'épouse de Jean-Louis Signoret des documents appelés à constituer au sein de notre Bibliothèque le « Fonds Alajouanine » sont l'occasion d'un appel à l'histoire. C'est pourquoi Bernard Lechevalier m'a proposé de faire revivre ce patron qui, artiste dans son métier fut, en toute discrétion, l'ami et le soutien des artistes.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Depuis les hauteurs de cet amphithéâtre, j'ai assisté à son éloge. Rédigé par Georges Boudin et Jean Nick, il fut lu par Gabriel Richet. Ce document appartient aux historiens. Le temps a passé, il me revient de faire vivre la personne de celui dont je fus l'interne, puis l'assistant durant les années où la Clinique des Maladies du Système nerveux, héritage de Charcot, connut son apogée.

Né en 1890, au cœur du Bourbonnais, ce fils d'un modeste artisan bénéficia d'une bourse au collège des frères maristes de Moulins. Il évoquera *Ce cher collège où mes maîtres m'ont fait connaître et aimer l'humanisme et orienté définitivement ma vie morale.*

Ayant résisté à son penchant pour une carrière littéraire, il se décida pour la médecine et mit à profit ses affinités pour les choses de l'esprit à l'École de La Salpêtrière. Externe puis Interne provisoire, il fut tenté, au contact de Chaslin et de Seglas, par la psychiatrie. La guerre vint différer la décision. Titulaire au concours de 1914, Alajouanine termina son internat 10 ans plus tard.

Médecin de Bataillon en 1916, sur la Somme puis à Verdun, il fut affecté de 1917 à 1919 à l'armée d'Orient. C'est aux Dardanelles qu'il rencontra l'infirmière anglaise qui allait devenir son épouse. Cette compagne de toute une vie contribua à modeler le style du gentleman par adoption dont un inséparable nœud papillon fut désormais le symbole et elle conforta une maîtrise de la langue de Shakespeare dont le natif du Bourbonnais ne manqua pas de tirer avantage.

Autre rencontre décisive, la retrouvaille de Charles Foix. Alajouanine *avait eu la joie de le connaître à La Salpêtrière.* En Macédoine, il vécut avec lui « *dans une intimité fraternelle* ».

Lors du décès prématuré de ce compagnon, il évoquera : *Les années communes sous le ciel macédonien, les tentes blanches de l'ambulance dévorées par le soleil, les malheureux soldats terrassés par le paludisme ou la dysenterie pour lesquels il était si fraternel et si bon, les interminables causeries dans la nuit douce après le jour torride.*

De retour au pays, cette relation porta ses fruits.

Alajouanine a évoqué son choix lors de sa Leçon inaugurale : *J'aimais fort la psychiatrie et les psychiatres... mais la neurologie m'apparait peu à peu plus sûre, basée sur une physiologie de plus en plus riche, avec des contrôles histologiques de plus en plus pénétrants. N'est-ce pas sur ces assises solides qu'il faut aborder la pathologie cérébrale et, de là, la pathologie de l'esprit, en commençant par le problème essentiel, celui du langage et de ses perturbations morbides.*

La neuropsychologie était dans les limbes, il ne restait qu'à l'inventer. Avec Babinski et Jean Lhermitte, puis Alajouanine, l'École française lui conféra ses lettres de noblesse.

Charles Foix l'ayant ainsi emporté, c'est à l'École de Pierre Marie que Théophile Alajouanine signa auprès de son frère d'armes ses premières communications.

En tant que Médaille d'Or, il termina son internat chez Georges Guillain dont il fut le chef de clinique puis l'agrégé. Il conforta, auprès de ce maître, le culte de la

sémiologie qui, confronté au verdict anatomique, a distingué notre spécialité jusqu'au jour où l'imagerie est venue ébranler la primauté de la démarche clinique.

Quand Alajouanine inspira la thèse de Georges Boudin dévolue aux formes mortelles du syndrome de Guillain-Barré, les relations se tendirent entre l'agrégé et son patron : admettre une telle possibilité pour une affection qui avait été définie comme spontanément curable, était une forme de sacrilège.

En 1931, quand Alajouanine, âgé de 40 ans, acquit son indépendance en prenant un service de long séjour à Bicêtre, la syphilis n'avait pas cessé ses ravages. Les arthropathies du tabès, la sciatique appartenaient à l'héritage de Charcot. Dans le champ ouvert par cette pathologie chronique, le nouveau venu et son désormais inséparable Thurel multiplièrent les investigations. C'est ainsi que l'observation d'un de leurs patients opéré par Petit-Dutaillis mit Stanislas de Séze sur la voie de l'étiologie discale de la sciatique commune, découverte fondatrice de la spécialité rhumatologique.

Dans l'hôpital qui avait abrité Broca et ses patients, où Jules Déjerine et Pierre Marie avaient fourbi leurs armes avant de s'affronter trois jours durant devant la Société parisienne de Neurologie, les aphasiques étaient légion, rien ne limitant la durée de leur séjour.

Sur ce terrain, la querelle du langage connaissait ses derniers feux, faute de combattants. Cette bataille opposait les partisans de Jules Déjerine, adepte des localisations corticales, aux tenants de Pierre Marie qui incriminait les noyaux gris dans le déterminisme de l'aphasie de Broca. Elle avait connu son acmé en 1908.

Ignorant la dispute d'anatomistes qui avait animé ses prédécesseurs, le nouveau-venu fit valoir son talent de sémiologiste. Il s'appliqua à suivre l'évolution du discours des patients suivant une méthode inspirée par la linguistique.

Appliqué au langage, le *Principe de Baillarger-Jackson* fonde la communication verbale sur le détournement de fonctions dévolues naturellement à la respiration et l'alimentation, puis au cri et au chant. La parole et les niveaux de complexité croissante du langage coiffent ces dispositifs élémentaires. Les lésions responsables de l'aphasie qui dégradent les fonctions les plus élaborées, laissent s'exprimer sous forme de formules automatiques ou de stéréotypies les niveaux d'organisation sous-jacents.

En accord avec Pierre Marie, Alajouanine constatait que le langage engageant le cerveau dans son ensemble, l'aphasie va de pair avec une certaine régression des capacités intellectuelles. Le siège des lésions influence la qualité des troubles dans la mesure où elles occupent des nœuds stratégiques. Quant à la destruction du pied de la troisième circonvolution frontale gauche, objet principal du débat, elle engendre, quand elle est isolée, un désordre qualifié *anarthrie pure* qui se situe en marge de l'aphasie.

Conduits avec Ombredanne pendant les 12 années vécues à Bicêtre, poursuivis avec Mozziconacci à La Salpêtrière durant les trois ans qui ont précédé l'accession à la

Chaire, les travaux qui ont établi la renommée d'Alajouanine ont été résumés dans une monographie : *L'aphasie et la désintégration fonctionnelle du langage* qui a mis un terme à la querelle.

Notre maître n'en avait pas fini pour cela avec les aphasiques. Titulaire de la Chaire, il n'eut de cesse de développer une Unité consacrée au langage. Tenue par Olivier Sabouraud et Blanche de Ribeaucourt, une consultation dédiée à la rééducation des aphasiques accueillait le patron chaque semaine pour la confrontation avec un patient. Désormais l'aphasie n'était plus traitée comme un état constitué mais comme un désordre évolutif dont les modalités renseignaient sur l'ontogénèse du langage. Au nom de la linguistique, la querelle anatomique faisait place à une physiologie du langage et à une physiopathologie de ses détériorations.

Libéré des responsabilités universitaires, le patron se consacra à l'ouvrage qui constitue son testament en matière de langage. *L'Aphasie et le Langage pathologique* fut couronné par l'Académie française,

À la retraite, en 1960, Alajouanine resta fidèle au Centre du Langage dont Jean Louis Signoret avait pris la charge sous la tutelle de François Lhermitte. A la satisfaction de notre maître, le cerveau de Leborgne, le patient de Broca, qui avait été conservé sans être soumis à la coupe fut l'objet d'un examen scanographique. Cent ans après la mort du chirurgien de Bicêtre, Jean-Louis Signoret, Emmanuel Cabanis et Jean-Jacques Haw apportaient ce point final à la querelle de l'aphasie.

Pour en finir avec ce thème, nous retiendrons la citation offerte par Paul Valery pour illustrer la médaille appelée à figurer au mur de l'amphithéâtre Charcot :

> *Honneur des hommes, Saint Discours prophétique et paré*
>
> *Belles chaînes en qui s'engage, Le Dieu dans la chair égaré.*

Ami et admirateur de Jean Lhermitte, Alajouanine ne séparait pas le langage de la vie de l'esprit. Avec François Lhermitte, Le Centre du Langage s'ouvrit largement aux désordres des fonctions supérieures.

La contribution de Jean Louis Signoret à cette ouverture fut essentielle. L'empathie étant dans sa nature, la relation qu'il établissait avec les patients lui permettait d'exploiter l'apport de l'imagerie en un temps où le règne naissant de la technique laissait encore une place à la démarche clinique.

À son initiative, la neuropsychologie s'enracinait à La Salpêtrière. Avec son aide, elle se développait à Beaujon. Sous son impulsion, elle trouva un plein développement à Caen où les réunions annuelles de neuropsychologie organisées par Francis Eustache et Bernard Lechevalier se sont perpétuées jusqu'à nos jours, sous le nom de *Séminaire Jean-Louis Signoret*.

Au-delà de la retraite d'Alajouanine, la relation soutenue entre le patron et son disciple fit que, l'âge venant, l'élève devint le médecin de son maître. Au fil du temps, un lien en quelque sorte filial s'établit entre eux. Jean-Louis rendait visite à Alajoua-

nine le dimanche. Choisi comme exécuteur testamentaire, il eut pour consigne de veiller sur Betty, l'enfant invalide, drame secret au cœur de notre maître.

Déposés ce jour à l'Académie par madame Signoret, les documents appelés à constituer le fonds Alajouanine sont issus de cette mission.

Revenons à 1947. Quand Alajouanine prit la tête de la Clinique des Maladies du Système nerveux, l'unique Faculté de Médecine n'avait pas éclaté. La Neurologie et la Psychiatrie n'avaient pas divorcé. Le patron et Jean Delay se retrouvaient dans la bibliothèque Pinel pour gérer une Neuropsychiatrie dont nous sommes plus d'un à regretter la disparition.

Près de 300 lits, 4 agrégés, 5 chefs de clinique, 8 internes. A la tête de cet empire, le patron, épaulé par Paul Castaigne, exerçait une autorité souriante. Sans élever la voix, il maintenait la paix au sein d'une communauté associant des personnalités dont les intérêts n'étaient pas nécessairement convergents.

En présence du patient, sa démarche était instinctive. Jean Nick en citait un exemple : voyant arriver un consultant un peu titubant avec un œil fermé, le patron susurre : *un syndrome du noyau rouge.* Il se contente de soulever la paupière ptosée, l'œil est en strabisme externe. *C'est bien un syndrome du noyau rouge.*

Peu enclin aux discours, il ne se comportait pas en donneur de leçon. Loin de faire en sorte que le patient *parle comme un livre*, il se plaisait à faire entendre que chaque sujet décline la maladie de sa propre façon. Tout au plus s'autorisait-il des rapprochements. Ainsi, s'adressant à Lhermitte : *François, ce cas me rappelle un malade que nous avons vu à Bicêtre, cela fera toute une série.*

De ses élèves, il attendait que les rites de l'examen à la Babinski soient respectés. Le panier renfermant outre le marteau à réflexe et l'épingle à nourrice, le diapason et l'ophtalmoscope suivait la visite, mais le maître ne reprenait pas l'examen. Par un geste ou sous forme d'une question, il mettait sur le bon chemin. C'est ainsi qu'après avoir entendu l'observation d'un patient dont le diagnostic nous faisait défaut, il se tourna vers la surveillante : *Apportez moi les tubes.* Désormais, le diagnostic de syringobulbie ne nous échapperait plus.

Non content de pérenniser l'héritage de Charcot, Alajouanine veillait à son rayonnement. Sous son influence et avec la complicité de son ami lyonnais Paul Girard, la Société parisienne de Neurologie adopta un statut national. La Société française de neurologie, ainsi créée, quitta la rue de Seine pour se réunir à La Salpêtrière.

Les responsables de la France entière se rencontraient, le premier jeudi du mois, à l'amphithéatre Charcot, autour du patron, *primus inter pares*, dans une atmosphère conviviale ; ils confrontaient dans notre langue leurs expériences, échangeaient leurs élèves et géraient en commun les intérêts de la spécialité.

Fruit de l'empathie de Théophile Alajouanine, consolidé et maintenu sous l'autorité agissante de Paul Castaigne, ce consensus n'a pas survécu à l'abrogation des Chaires.

La prolifération des services de neurologie, la sur spécialisation de leurs activités, l'accroissement sans limite du nombre des membres d'une association qui avait

renoncé à la cooptation, l'attirance des réunions internationales sur des thèmes spécifiques, ont fait que la Société française de Neurologie a perdu son âme.

La Revue fondée par les héritiers de Charcot qui était son expression, est désormais publiée en anglais sans même que les articles retenus comportent un résumé en langue française.

Au temps d'Alajouanine, le dynamisme de l'École française était consacré, chaque année, par la tenue d'une réunion internationale. Ainsi furent traitées les grandes activités du lobe temporal et du lobe occipital puis le thème de la douleur.

Des rencontres conviviales avec nos voisins européens contribuaient à sauvegarder la langue française.

La première Réunion neurologique internationale de l'après-guerre se tint à La Salpêtrière sous la présidence de Théophile Alajouanine.

Le neurologue qui exerçait son métier en artiste fut un fervent ami des arts.

Au collège, il avait développé un penchant pour la littérature qu'il ne tenta pas de modérer.

Adepte des choses qu'on tient en mains, l'ami des lettres était un ami des livres. Le mardi, au sortir de notre Académie où il fut élu en 1951, une escale dans les librairies du quartier était de règle. Le bibliophile accumulait les éditions précieuses. Lors de sa dispersion, le trésor évalué à 15.000 exemplaires occupa trois séances à l'Hôtel Drouot.

Pour loger cette collection, le patron, revenu aux lieux de son enfance, avait acquis, à Lalisolle, au bord de la Sioule, le château de Chalouse. C'est là qu'au premier jour des vacances universitaires, il migrait au volant d'une voiture chargée jusques sur le toit pour vivre l'été au milieu des livres, dans une région dont il faisait observer à ses visiteurs qu'elle répondait au centre géométrique de la France.

L'ami des livres était l'ami de leurs auteurs. Natif comme lui du Bourbonnais, Valery Larbaud était, de longtemps, un proche de notre maître. En 1935, âgé de 54 ans, il fut atteint d'un accident vasculaire cérébral. L'auteur de *Beauté, mon beau souci* vit son expression réduite à la stéréotypie : *Bonsoir les choses d'ici bas*. Pendant 22 ans Alajouanine prit en charge personnellement la rééducation de cette aphasie.

Au-delà de cette sollicitude professionnelle, le neurologue veilla sur les intérêts de son ami dont il contribua à pérenniser la mémoire dans une monographie intitulée : *Valery Larbaud sous divers visages*.

Quand, en 1943, Alajouanine prit en charge Léon Paul Fargue atteint d'une hémiplégie gauche compliquée d'un syndrome thalamique, le neurologue se prit de sympathie pour le piéton de Paris qui, privé de ses pérégrinations, n'avait pas renoncé aux jeux du langage pour exprimer l'intolérable.

Valery Larbaud et Léon-Paul Fargue connaissaient, depuis le début du siècle, une relation tumultueuse. Il revint à leur ami commun de publier en 1971, leur correspondance.

Introduit dans le cercle de la Nouvelle Revue Française, au même titre qu'Henri Mondor son voisin à La Salpêtrière, le patron était un familier de Paul Valery, d'André Gide, de Paul Morand, de Jean Paulhan. Il disposait dans ce milieu d'une aura qui s'étendait bien au-delà de l'exercice de sa spécialité. C'est ainsi qu'il me confia, pour un été, les soins de son ami, Jules Supervielle.

Comme nous venons de l'entendre, Ravel, incapable d'exécuter sa propre musique, fut amené à le consulter. Il en fut de même pour le peintre Paul Gernez atteint d'une aphasie de Wernicke. Devenu très proche de ce dernier, le patron se rendra en Normandie comme témoin au mariage de sa fille.

Valery Larbaud, Ravel, Gernez, de ces trois artistes, les deux premiers furent frappés dans leur art dont l'exécution était compromise par l'anarthrie ou par une composante apraxique ; l'aphasie sensorielle du troisième ne modifia en rien l'expression de son talent. Notre maître tira les enseignements de leur rapprochement lors d'une conférence intitulée *Aphasia and artistic realization* qui, prononcée en Angleterre, fut publiée sous forme d' éditorial dans le Brain.

Recevant à Paris au milieu de toiles de maîtres, méditant à Chalouse au sein de ses collections, le patron menait parmi ces trésors une vie simple et dénuée d'ostentation. Fidèle à ses racines, il faisait de l'épargne une vertu.

À l'égard de ses proches, il manifestait la même empathie teintée de réserve qui sous-tendait sa relation aux patients.

Homme de convictions, ce monarchiste invétéré était un catholique pratiquant. L'auvergnat, élève des maristes, vivait sans réserve la foi de ses ancêtres.

De telles certitudes étaient compatibles avec des interrogations. L'extase retint son attention dans la mesure où cet état revêt une connotation religieuse tout en engageant la vie du cerveau.

En rapportant l'observation d'une patiente atteinte d'une épilepsie temporale à manifestation extatique, notre maître fut frappé par l'analogie de ses absences avec les crises attribuées au prince Muichkine. Ce fut le point de départ d'une recherche des allusions que Dostoïevski fait à ses propres crises au long de son œuvre et dans sa correspondance. Cette étude, conduite avec Graveleau, fut complétée par une enquête approfondie sur l'épilepsie qui marqua de son empreinte toute la vie de l'auteur de *L'Idiot*.

Dans le Cahier de L'Herne dédié à Dostoïevski, Théophile Alajouanine laisse deviner ce qui aurait pu constituer, dès 1973, son testament spirituel. L'article intitulé *Littérature et Epilepsie* est consacré à l'expression de l'extase dans les romans de Dostoïevski et dans les poèmes de Saint Jean de la Croix.

Chez Dostoïevski, la révélation extatique a certes une résonnance profonde mais humaine, laissant persister le doute aussi longtemps qu'une nouvelle expérience imprévisible et gratuite ne viendra pas le dissiper.

Chez Jean de la Croix, plus rien d'humain, en ce sens que le mystique a appréhendé le divin et qu'il en est possédé.

L'extase de Dostoïevski a le caractère d'une révélation épisodique et occasionnelle liée aux caprices de la maladie épileptique ; celle de Jean de la Croix est le modèle de l'état de contemplation mérité par les efforts de l'ascèse mystique.

L'amateur du beau langage ne pouvait que partager l'estime de Paul Valery pour les qualités esthétiques des poèmes de Jean de la Croix, mais ce sont les prodiges de la Foi qui engendrent son admiration. Il est vrai qu'une conviction chrétienne dépourvue d'ostentation sous tendait le comportement de celui qui, à tout moment de son existence, s'est présenté comme un conciliateur et un homme tranquille.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1323-1334, séance du 3 octobre 2017

COMMUNICATION

L'hypercholestérolémie familiale

Mots-clés : Hypercholestérolémie. Lipoprotéines LDL. accident vasculiare cérébral. Anticholestérolémiants

Familial Hypercholesterolemia

Key-words: Hypercholesterolemia. Lipoproteins, LDL. Stroke.

Éric BRUCKERT *, Antonio GALLO *

EB déclare avoir reçu des honoraires des laboratoires suivants : AstraZeneca, AMGEN, Genfit, MSD, Sanofi and Regeneron, Unilever, Danone, Aegerion, Chiesi, Rottapharm-MEDA, Lilly, Ionis-pharmaceuticals, AKCEA.

RÉSUMÉ

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique autosomique dominante liée à une mutation sur un des trois gènes impliqués dans le catabolisme des particules LDL (Low Density Lipoprotein) : LDL récepteur, apolipoprotéine B et proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). La prévalence est estimée entre 1 pour 500 naissances à 1 pour 250 quand le diagnostic est respectivement phénotypique et génétique. Du fait de l'élévation du LDL-cholestérol depuis la naissance et du niveau élevé (double de la normale dans la forme hétérozygote), l'exposition est très importante et explique le risque cardiovasculaire particulier de cette hypercholestérolémie. Le diagnostic est souvent fait tardivement au moment du premier accident cardiovasculaire. Un score clinique validé par une équipe hollandaise permet d'établir une probabilité diagnostique. Le traitement comprend les mesures hygiéno-diététiques et la correction de tous les facteurs de risques ainsi qu'un traitement précoce par statine si nécessaire associé à l'ezetimibe. La place des nouvelles thérapeutiques reste à déterminer mais les anticorps anti PCSK9 représentent une importante perspective pour les patients les plus graves.

* Service d'endocrinologie et prévention des maladies cardiovasculaires, Institut Hospitalo-Universitaire Cardio-métabolique, Hôpital Pitié Salpêtrière, 83 Bd de l'Hopital, 75013, Paris.

Tirés à part : Professeur Éric Bruckert, même adresse
Article reçu le 2 octobre 2017

SUMMARY

Familial hypercholesterolemia is an autosomic dominant hereditary disease, caused by mutations in genes involved in the LDL (Low Density Lipoprotein Cholesterol) catabolism: LDL receptor, apolipoprotein B and Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). The prevalence of the heterozygous form has been estimated between 1/250 and 1/500 by phenotype or genotype, respectively. In these patients, LDL-cholesterol levels are genetically elevated since fœtal life and the long term exposure of the arteries to high level of blood cholesterol leads to premature atherosclerosis. Familial hypercholesterolemia often goes unnoticed since its clinical expression is almost non-existent before the first cardiovascular episode which is often premature in untreated patients. Dutch lipid clinic criteria is a composite score used in Europe allowing to classify patients in probability groups of being a case of heterozygous familial hypercholesterolemia, from possible to definite diagnosis. Therapeutic management consists in lifestyle modifications (smoking cessation, lose weight, physical activity and low-cholesterol diet), and in a lifelong drug treatment (statins for all familial hypercholesterolemia patients and high doses of statins in adults) often in combination with ezetimibe. The target population for PCSK9antibodies remains to be established. These drugs represent a major hope for the most severe subgroup of patients suffering familial hypercholesterolemia.

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie existe sous une forme fréquente polygénique et une forme plus rare monogénique le plus souvent à transmission autosomique dominante. La différence entre ces différentes formes est insuffisamment faite en pratique clinique alors que leur risque et leur prise en charge sont très différents. Il existe des différences caricaturales sur le risque vasculaire. Pour la forme familiale homozygote la survenue des premiers accidents cardiovasculaires graves est habituelle vers l'âge de 10 ans et l'espérance de vie maximale avant traitement est de 18 ans. Pour la forme hétérozygote, la plus fréquente, le risque cardiovasculaire est augmenté de 13 fois par rapport à la population générale avec un diagnostic phénotypique. Les formes polygéniques ont un risque plus faible et une fréquence beaucoup plus élevée posant donc à juste titre la question du traitement par statine et ses limites. Une publication récente a montré l'importance de la sousestimation du diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale [1]. L'objectif de cet article est de présenter l'actualité diagnostique, pronostique et thérapeutique dans l'hypercholestérolémie familiale.

Le LDL-cholestérol est un facteur causal de maladie cardiovasculaire

Actuellement, on considère que le LDL-cholestérol est un facteur causal de maladies cardiovasculaires [2]. Les études génétiques de randomisation Mendélienne [3] sont venues confirmer cette observation parallèlement aux nombreuses études avec les statines regroupées dans des meta analyses [4] comportant un nombre considérable d'accident cardiovasculaires. Les études les plus récentes avec des statines ou

des molécules d'action différente montrent une diminution des accidents cardiovasculaires directement proportionnelle à la baisse du LDL-cholestérol (ezetimibe (IMPROVE-it) [5] et anticorps antiPCSK9 (étude FOURIER) [6]. Au contraire, le HDL-cholestérol a été relégué au rang de marqueur de risque sans ce lien de causalité. En effet les études de randomisation Mendélienne ne confirment pas le lien de causalité du HDL-c est les études thérapeutiques (acide nicotinique, inhibiteurs de la CETP) entrainant une augmentation du HDL-c n'ont pas démontré de diminution du risque cardio-vasculaire**.** La fonction du HDL probablement importante dans la protection vasculaire nécessite 3 étapes complémentaires 1) un efflux efficient (capacité des particules HDL à capter le cholestérol membranaire), 2) un remodelage intravasculaire adapté et 3) une captation hépatique du cholestérol des HDL (permettant l'élimination biliaire directe ou par la formation des sels biliaires). Ces trois étapes doivent être fonctionnelles pour que le HDL exerce ses effets protecteurs sur l'artère. On comprend pourquoi certaines mutations de l'apoA1 (apolipoprotéine A Milano, apolipoprotéine A1 Paris) entrainent une diminution considérable du HDL-cholestérol sans atteinte vasculaire probablement parce que les trois étapes décrites ci-dessus sont préservées.

Le lien de causalité enter le LDL-cholestérol et le risque cardiovasculaire est aussi soutenu par les données sur la physiopathologie de l'athérosclérose. Ce processus est initialement directement lié aux dépôts de cholestérol mais, au fur et à mesure de l'évolution, la part inflammatoire augmente participant au risque d'instabilité et d'accident clinique. La démonstration du lien de causalité est importante pour comprendre le bénéfice des traitements hypolipidémiants et a rendu obsolète l'hypothèse que les statines pouvaient avoir un bénéfice clinique par des effets pléiotropes indépendants du LDL-cholestérol, théorie largement véhiculée par l'industrie pharmaceutique.

Comment diagnostiquer l'hypercholestérolémie familiale ?

L'hypercholestérolémie familiale est par définition une maladie monogénique, le plus souvent autosomique dominante. Le terme familial est possiblement à l'origine de confusion dans la mesure ou les patients présentant une hypercholestérolémie polygénique peuvent avoir des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie. Le terme le plus adapté pour décrire cette dyslipidémie serait plutôt hypercholestérolémie monogénique.

Son diagnostic repose sur 3 caractéristiques fondamentales :

— Une élévation du LDL-cholestérol. Dans la forme familiale le niveau de cholestérol dans le sang est en moyenne le double de la normale. Dans les autres formes (parfois appelées polygéniques) le niveau est le plus souvent plus bas que dans la forme familiale. Un français sur 500 a une hypercholestérolémie familiale alors qu'on peut considérer que au moins un tiers des français a une hypercholestérolémie polygénique (mélange de prédisposition génétique, de diététique non adaptée ou parfois de surpoids et sédentarité).

L'élévation du LDL-cholestérol existe depuis la naissance. Pour cette raison une hypercholestérolémie apparue plus tardivement dans la vie n'évoque pas une forme familiale qui requiert :

— Des antécédents familiaux compatibles avec une forme autosomique dominante. On retrouve fréquemment la notion de maladie cardiovasculaire précoce.

— Des signes cliniques. Les dépôts extravasculaires de cholestérol sont fréquents et comprennent l'arc cornéen (évoque une hypercholestérolémie familiale quand il est présent avant 45 ans), le xanthélasma, les xanthomes tendineux (figure 1). Ils sont le plus souvent visibles et palpables sur les tendons d'Achille et sur les tendons extenseurs des doigts de la main. Les xanthomes tendineux sont pratiquement pathognomoniques de forme familiale.

Le diagnostic qui peut être porté sur un score clinique et biologique (échelle développée en Hollande, Tableau I) [7] peut aussi être fait ou confirmé par l'analyse génétique (cf infra)

Tableau 1. — Score pour le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale. Diagnostic d'après le score total :

- Certain: ≥8
- Probable: 6-7
- Possible: 3-5

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX	
Parent au premier degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurées (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	**1**
Parent au premier degré avec LDL-C > 95° percentile	**1**
Parent au premier degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen	**2**
Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95° percentile	**2**
ANTÉCÉDENTS PERSONNELS	
Maladie coronaire prématurée (homme < 55 ans, femmes < 60 ans)	**2**
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée	**1**
SIGNES CLINIQUES	
Xanthomes tendineux	**6**
Arc cornéen avant 45 ans	**4**
Données biologiques	
LDL-cholestérol > 3,30 g/L (> 8,5 mmol/L)	**8**
LDL-cholestérol 2,50-3,29 g/L (6,5-8,4 mmol/L)	**5**
LDL-cholestérol 1,90-2,49 g/L (5,0-6,4 mmol/L)	**3**
LDL-cholestérol 1,55-1,89 g/L (4,0-4,9 mmol/L)	**1**
ANALYSES ADN	
Mutations génétiques identifiées	**8**

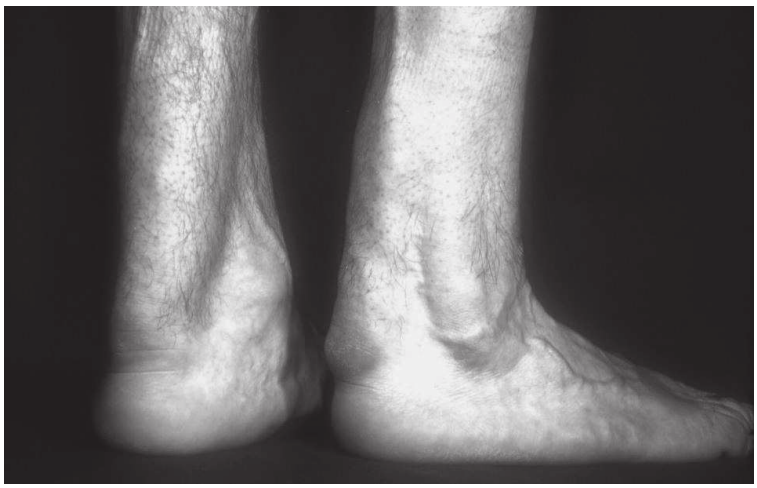


Fig. 1. — Xanthomes tendineux

Le risque cardiovasculaire dans la forme familiale

Une revue récente de la littérature a permis de regrouper toutes les études qui évaluaient le risque cardiovasculaire de la forme hétérozygote et d'analyser leur qualité [8]. Les données de la littérature sont globalement très cohérentes.

L'étude de Copenhague faite dans une grande population démontre que les patients atteints de forme familiale ont un risque de maladie coronaire multiplié par 13. D'autres études confirment ce risque très élevé [8]. De façon intéressante une vaste étude génétique montre que chez les sujets ayant eu un infarctus du myocarde il y a 13 fois plus de mutations dites disruptives du gène du récepteur aux LDL [9]. Les enquêtes auprès des médecins quelle que soit la spécialité montrent une grossière sous estimation du risque cardiovasculaire de cette dyslipidémie familiale.

Les recommandations Européennes pour la prise en charge des dyslipidémies identifient clairement l'hypercholestérolémie familiale dans le groupe à haut risque même quand il n'existe pas d'autres facteurs de risque associés [10].

Dans la forme homozygote le risque cardiovasculaire est caricatural avec un envahissement athéroscléreux de la racine de l'aorte. Le risque est directement fonction du niveau d'exposition au cholestérol [11, 12].

Le risque cardiovasculaire de l'hypercholestérolémie familiale est très majoritairement lié au LDL-cholestérol. En dehors de l'association toujours possible à d'autre facteurs de risque (tabac, diabète, hypertension), d'autres facteurs plus spécifiques peuvent contribuer au sur-risque : la Lp(a) et le caractère dysfonctionnel des particules HDL. La Lp(a) est une variété de lipoprotéine structurellement proche des LDL mais qui en diffère par la présence d'une apoprotéine supplémentaire reliée à l'apolipoprotéine B par des ponts disulfures. Les concentrations sanguines très variables d'un patient à l'autre ont un déterminisme essentiellement génétique. Elle

demeure une des lipoprotéines les moins soumise à l'environnement et les traitements hypolipémiants disponibles n'ont pas d'impact significatif sur les concentrations sanguines. Son rôle physiologique reste encore obscur et les facteurs influençant directement sa synthèse, sa sécrétion, son catabolisme ne sont pas connus. Une élévation du taux de la Lp(a) est un facteur contribuant au développement des maladies cardiovasculaires avec un probable lien de causalité, selon les données génétiques. Toutefois aucune étude d'intervention n'a démontré que la diminution thérapeutique avait un impact positif en termes de pathologie cardiovasculaires. Les recommandations suggèrent qu'il faut la mesurer chez les patients avec hypercholestérolémie familiale ou en cas d'athérome ou de maladie cardio-vasculaire inexpliquée.

L'hypercholestérolémie familiale doit être diagnostiquée car sa prise en charge est spécifique

La première raison justifiant la nécessité d'identifier clairement ces patients est que le risque de faire un accident cardiovasculaire à un âge jeune est très élevé et que le traitement correctement conduit réduit ce risque. La deuxième raison est qu'il faut identifier les autres membres de la famille quand un individu est diagnostiqué avec cette forme familiale. Les enfants doivent êtres dépistés à partir de l'âge de 3 ans et traités à partir de l'âge de 8-10 ans. Enfin la dernière raison est que l'identification et le diagnostic génétique quand il est fait conduisent les plus souvent les patients à une meilleure observance des traitements.

Les anomalies génétiques responsables d'hypercholestérolémie familiales touchent le plus souvent le récepteur des LDL. En France les mutations sur ce récepteur expliquent 80 % des formes familiales. Il existe plus de 1000 mutations décrites. Certaines entrainent une absence totale du récepteur ou de sa fonction et s'accompagnent d'une forte élévation du cholestérol. D'autres laissent persister une faible partie de la fonction de la protéine et sont un peu moins sévères. La mutation qui touche l'apo-lipoprotéine B est plus rare et touche quelques pourcents des patients. Les mutations qui touchent la protéine PCSK9 sont très rares avec seulement quelques familles touchées. Il reste des formes familiales typiques pour lesquelles la mutation n'est pas identifiée. Le diagnostic génétique est possible dans les laboratoires agréés. Il en existe 4 en France.

La prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale

La prise en charge d'une hypercholestérolémie familiale comporte systématiquement deux catégories de mesures :des mesures dites hygiéno-diététiques associées au traitement des autres facteurs de risque quand ils existent et des traitements médicamenteux.

L'objectif de traitement chez l'adulte en prévention primaire est un LDL-cholestérol inférieur à 1 g/l. En prévention secondaire l'objectif est un LDL-cholestérol inférieur à 0,70 g/l [9].

Chez l'adulte, les mesures diététiques recommandées sont essentiellement : une réduction des apports globaux en matières grasses quand ils sont élevés, avec essentiellement une réduction de l'apport en graisses saturées, et de façon conjointe une réduction des aliments riches en cholestérol.

Il est donc conseillé de:

- réduire la consommation de graisses d'origine animale (charcuteries, viandes grasses, beurre, crème fraiche, lait et laitages non écrémés, fromages gras, etc ...) ;
- éviter les aliments les plus riches en cholestérol tels que les abats, et de limiter la consommation des œufs à 2-3 par semaine ;
- privilégier les matières grasses d'origine végétale : huiles d'olive et d'arachide, huiles de tournesol, de maïs, de pépins de raisin, huiles de colza, de soja, de noix ;
- encourager la consommation de viandes maigres, de volailles, de poissons, de lait et de laitages écrémés ou partiellement écrémés, ainsi que la consommation de fruits et légumes ;
- et d'éviter les aliments d'origine industrielle riches en mauvaises graisses, tels que viennoiseries, pâtisseries, certains biscuits, plats cuisinés, etc...

De plus, il est recommandé d'incorporer dans l'alimentation un apport de fibres, ainsi qu'un apport de stérols ou de stanols végétaux.

Les traitements médicamenteux

Dans l'hypercholestérolémie familiale, la classe la plus importante de médicaments pour réduire le LDL-cholestérol est la famille des statines. Plusieurs molécules sont commercialisées qui permettent d'obtenir une réduction du LDL-cholestérol allant de 30 à 50 %, diminution qui dépend à la fois de la molécule choisie et de la dose utilisée. En pratique compte tenu de l'élévation importante du LDL-c il est le plus souvent nécessaire de recourir aux statines les plus puissantes en particulier l'atorvastatine ou la rosuvastatine.

Avant l'utilisation des statines, il était classique d'utiliser des résines qui sont des substances qui se lient dans l'intestin à des acides biliaires. Ce traitement (cholestyramine) est associé à de fréquents effets secondaires digestifs ce qui limite l'acceptabilité pour les patients. La réduction du LDL-cholestérol obtenue avec les résines, est de 15 à 25 % en fonction de la dose utilisée.

L'ézétimibe est une autre molécule qui agit au niveau intestinal, mais par un mécanisme différent. L'ézétimibe bloque de façon spécifique l'absorption intestinale du cholestérol qu'il soit d'origine alimentaire ou biliaire. La réduction moyenne du LDL-cholestérol observée sous ézétimibe est de l'ordre 20 %. L'ézétimibe doit essentiellement être utilisé en association avec une statine lorsque le traitement par statine ne permet d'abaisser suffisamment le taux de LDL-cholestérol.

Chez l'enfant et l'adolescent, il est actuellement recommandé de proposer un traitement médicamenteux à partir de l'âge de 8 à 10 ans lorsque le taux de

LDL-cholestérol reste supérieur à 1.90 g/l, après une période d'au moins 6 mois de mesures hygièno-diététiques [13]. Il est maintenant recommandé de choisir comme traitement de première intention chez l'enfant et l'adolescent une statine, comme chez l'adulte, mais en utilisant la dose efficace la plus faible. Un traitement plus précoce peut parfois être justifié dans des formes sévères, en général après avis spécialisé.

Dans la forme particulièrement grave de l'hypercholestérolémie familiale, forme dite homozygote (quand les deux parents ont transmis la maladie), il est possible de proposer la LDL-aphérèse en association avec la combinaison des statines et de l'ezetimibe [12].

La LDL apherèse : traitement d'exception des formes sévères

Les premières techniques utilisant un dispositif de circulation extracorporelle pour l'extraction du LDL-cholestérol (LDL-c) en excès pour les formes les plus graves d'hypercholestérolémie familiale ont fait appel aux échanges plasmatiques. Il s'agit d'un principe non sélectif qui élimine le plasma du patient et le remplace par une solution de substitution. Par la suite, des systèmes d'élimination plus sélective du LDL-c ce sont développées. Ces techniques utilisent les propriétés électrostatiques, immunologiques et physiques des particules de LDL-c pour les isoler soit du sang total, soit du plasma, après sa séparation du sang par une filtration primaire.

Les différents systèmes présentent des taux d'extraction comparables, avec une baisse en aigu de 70 % du LDL-cholestérol. Il existe toutefois une remontée progressive du LDL-cholestérol. Sur la base d'un traitement tous les 15 jours cela correspond à une diminution moyenne d'environ 30 % du LDL-c. L'intervalle entre les séances est généralement de 2 à 3 semaines pour les hyper-cholestérolémies familiales hétérozygotes et de 7 à 10 jours chez les patients affichant un phénotype plus sévère.

Le traitement par LDL-aphérèse est indiqué :

- dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes
- dans hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, en plus d'un traitement hypolipémiant maximal toléré en prévention primaire lorsque les valeurs de LDL-c restent supérieures à 3 g/l et en prévention secondaire d'une maladie coronaire lorsque les valeurs de LDL-c restent supérieures à 2 g/l.

À l'aide du registre français de l'Hypercholestérolémie Familiale génétique, nous avons récemment évalué le nombre de patients ayant les critères d'indication aux séances d'aphérèses. Ce registre regroupe des données cliniques et biologiques sur 3998 patients inclus de façon prospective dans 13 centres spécialisés dans la prise en charge de l'Hypercholestérolémie Familiale. Au total, 230 patients étaient éligibles aux séances d'aphérèse (5.7 %) et un peu moins d'un tiers d'entre eux (30.9 %, n=71) étaient effectivement traités par aphérèse lors de leur dernière visite.

L'incidence des effets indésirables est faible, généralement inferieure a 4 %. Ils comprennent :

- Un saignement, car tous les systèmes d'aphérèse nécessitent le recours à une anticoagulation efficace et permanente des circuits extracorporels.
- Une anémie qui résulte le plus souvent de la procédure (hémolyse mécanique et spoliation sanguine) et une élimination de la Ferritine, transferrine et vitamine B12 par des traitements chroniques.
- Un relargage de bradykinines activées par les charges négatives des adsorbeurs en sulfate de dextran ou au polyacrylamide peut être responsable de nausées, d'hypotension artérielle et de douleurs abdominales.
- Les hypotensions artérielles et les douleurs thoraciques, favorisées par un volume extracorporel important Des paresthésies, en cas d'hypocalcémie ou d'hypomagnésémie induites par l'anticoagulation au citrate.
- Une réaction allergique (très rare) imposant un changement de technique.

Le principal facteur limitant, en dehors du cout, est la lourdeur contraignante du traitement qui impose en pratique une journée hospitalisation. Le second facteur limitant est l'abord vasculaire.

CONCLUSION

L'hypercholestérolémie familiale est monogénique avec une transmission autosomique dominante. Elle est caractérisée par un risque cardiovasculaire très élevé. Bien qu'elle soit connue depuis longtemps son diagnostic est souvent trop tardif. La prise en charge précoce en particulier par les statines a changé le pronostic de cette maladie. Les progrès thérapeutiques donnent espoir que les formes les plus sévères puissent être traités et que une nombre croissant de patient puisse atteindre les objectifs de LDL-cholestérol.

Informations pratiques

Pour en savoir plus 3 publications de la société Européenne d'Athérosclérose font le point sur la forme hétérozygote de l'enfant et de l'adulte ainsi que sur la forme homozygote particulièrement grave mais très rare puisqu'elle touche un sujet sur un million [1, 11, 12]. Enfin il existe une association de malade (Association nationale des patients touchés par l'hypercholestérolémie Familiale) (www.anhet.fr)

RÉFÉRENCES

[1] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et *al* ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34(45):3478-90a.

[2] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et *al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-2472

[3] Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et *al.* Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol. 2012 ; 60(25):2631-9.

[4] The Cochrane Database of Systematic Reviews-Issue 4 2013. J Evidence-Based Med 2013 ; 6:115-6.

[5] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et *al.* ; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97

[6] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et *al.* ; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-1722

[7] van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, de JS, Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of familial hypercholesterolemia. Semin Vasc Med 2004;4:31-41

[8] Wong B, Kruse G, Kutikova L, Ray KK, Mata P, Bruckert E. Cardiovascular Disease Risk Associated With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of the Literature. Clin Ther. 2016;38(7):1696-709

[9] Do R, Stitziel NO, Won HH, Jørgensen AB, Duga S, Angelica Merlini P, et *al.* Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. Nature. 2015;518(7537):102-6.

[10] Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et *al.* ; Authors/Task Force Members ; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058

[11] Bruckert E, Kalmykova O, Bittar R, Carreau V, Béliard S, Saheb S, et *al.* Long-term outcome in 53 patients with homozygous familial hypercholesterolaemia in a single centre in France. Atherosclerosis. 2017;257:130-137

[12] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et *al.* ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2014;35(32):2146-57.

[13] Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et *al.* ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015. 36(36):2425-37

DISCUSSION

M. Claude JAFFIOL

L'usage des statines en prévention secondaire ne souffre pas de discussion. Leur recours en prévention primaire a été plus contesté bien que des travaux actuels semblent confirmer leur intérêt. Quel est votre point de vue ?

C'est une question importante. Les données actuelles et en particulier la meta analyse de la COCHRANE montre que le bénéfice existe aussi en prévention primaire avec même une diminution de la mortalité totale.

M. Jean-Louis DUFIER

Parmi les signes d'examen, l'existence d'un anneau lipidique précornéen est particulièrement évocateur d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote surtout avant l'âge de 50 ans.

Le xanthomatosis cérébrotendineuse de Van Bogaert Scherer Epstein responsable de cataractes assez spécifiques rentre-t-elle dans le cadre des hypercholestérolémies ?

Effectivement l'arc cornéen est un signe d'hypercholestérolémie familiale mais il est moins spécifique et valable uniquement chez les sujets jeunes

La xanthomatose cérébro tendineuse est une maladie totalement différente et n'entre donc pas dans le cadre des hypercholestérolémies familiales. Le seul point commun est la présence de xanthome tendineux.

M. Pierre CORVOL

Existe-t-il un score génétique de risque dans les hypercholestérolémies familiales et quel serait son intérêt ?

Oui un score génétique a été proposé avec une publication récente dans le Lancet. Il n'est toutefois pas utilisé en pratique clinique

M. Michel KOMAJDA

Y-a-t-il une valeur de LDL cholestérol en deçà de laquelle aucun bénéfice cardiovasculaire n'est observé ?

Les données actuelles et en particulier l'étude FOURRIER avec les anticorps anti-PCSK9 montre qu'il n'existe pas de seuil au-dessous duquel aucun bénéfice cardiovasculaire n'est apparent. La moyenne du LDL-cholestérol dans cette étude était de 30 mg/dl.

M. Alfred SPIRA

Qu'en est-il de la réalité « objective » de l'importance des effets secondaires des statines, en particulier des douleurs musculaires ?

Les données actuelles montrent que les effets secondaires musculaires sont une réalité même si ils sont faibles dans les grands essais randomisées. Une étude a été conduite chez des patients naïfs de statine avec une forte dose et a montré que 10 % des patients avec une plainte musculaire et que la moitié était un effet NOCEBO. Ces données sont confirmées par les essais avec les anticorps antiPCSK9 chez des sujets intolérants musculaires. En effet dans ces études la première partie comportait en aveugle une statine et la moitié des patients n'ont pas reproduit leurs symptômes d'intolérance.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1335-1347, séance du 10 octobre 2017

COMMUNICATION

Créativité et découvertes scientifiques après 65 ans. Science, Art et Vieillesse

Mots-clés : Vieillissement. Créativité

Creativity and scientific discoveries after 65 years. Science, Art and Aging

Key-words: Aging. Creativity

Natale Gaspare de SANTO *

L'auteur déclare qu'il n'a aucun conflit d'intérêt avec le contenu de l'article.

RÉSUMÉ

La différence de créativité entre hommes de science et artistes assumée par Charles P. Snow en 1959 n'est pas certaine. Les prix Nobel Albert Einstein, Karl Polanyi et Rita Levi Montalcini ont une opinion opposée. Les professeurs en retraite sont des bibliothèques ambulantes ; ils ont personnellement vécu l'émergence de la quasi totalité des connaissances les plus importantes dans leur domaine de recherche. Nous avons étudié l'activité des professeurs universitaires cliniciens, émérites ou en retraite et en avons démontré le nombre, l'originalité et l'impact. Récemment Ehrich, Nwaneri et De Santo ont suivi l'activité des professeurs de pédiatrie émérites ou retraités (J Peds, 2017) dans presque 300 écoles de spécialisation post-universitaires. 50 % d'entre eux étaient engagés dans des activités relatives à la protection de la santé de l'enfant. Cette étude soutient l'idée que ces professeurs constituent une réserve de compétence à utiliser dans les pays souffrant d'un déficit en services de pédiatrie. Beaucoup d'artistes comme Michel Ange, David Bailly, Rembrandt, Katsushika Hokusai, Henry Moore, Oscar Niemeyer ont produit des chefs-d'œuvres à un

* Emeritus, Università degli Studi della Campania « Luigi Vanvitelli ».
Coordinateur de « Survivre ne suffit pas » pour l'Institut Italien pour les Etudes Philosophiques
Via Pansini 5, Policlinico Pavillon 17, Nefrologia, 80131 Napoli, Italie

Tirés à part : Professeur Natale Gaspare de Santo, même adresse
Article reçu le 28 octobre 2017

âge avancé. La production de textes sur la vieillesse est abondante. Elle a commencé avec Corneille (« vieillesse ennemie ! », Le Cid). La liste continue avec Carl-Henning Wijmark, Julian Barnes, Lynne Segal, Remo Bodei, Martin Amis. Ce dernier a peur du « tsunami argenté » des personnes âgées et propose pour elles l'ouverture de kiosques où l'on introduit quelques piécettes de menue monnaie afin d'obtenir un martini et un cocktail mortel. L'âge des contributions des hommes de science a une distribution aléatoire. Aux États-Unis les chercheurs seniors reçoivent la plupart de leurs financements des National Institutes of Health. Nuccio Ordine a écrit entre-temps (Les Belles Lettres, Paris, 2015) L'utilité de l'inutile, un livre qui nous aide à réfléchir sur le rôle des chercheurs universitaires pour qui « publier ou périr » ne saurait être un impératif.

SUMMARY

The difference between the creativity of artists and scientists hypothesized by Charles P. Snow in 1959 may not exist. In fact Albert Einstein, John C. Polanyi and Rita Levi Montalcini, all Nobel Price laureates, have opposite views.

Retired professors are walking libraries, they have personally watched the growth of nearly all important knowledge in their fields of expertise. We have studied the functions and the roles of retired and emeriti university professors of medicine and have demonstrated the importance of their cultural activity. Recently we also participated in a study in 300 European postgraduate schools of pediatrics and have monitored the roles and functions of retired and emeriti professors of pediatrics. Fifty per cent of them participated into activities related to health protection in childhood. The study suggests that emeriti or retired professors of pediatrics are a reserve of expertise which may be utilised in those countries where health protection in childhood does not meet the needs.

Many artists including Michelangelo, David Bailly, Rembrandt, Montaigne, Galileo Galilei, Katsushika Hokusai, Henry Moore, Oscar Niemeyer have produced masterpieces in their late days. Texts on aging flourish. It started with Corneille (" Oh ! Hostile old age ", Le Cid, Act I, scene IV). The list of authors includes Carl-Henning Wijmark, Julian Barnes, Lynne Segal, Remo Bodei, Martin Amis. The latter is against the present silver tsunami and suggest to open at any street corner special booths where, introducing a coin, one obtains a Martini and a lethal drink. These are booths of death.

There is no specific age for producing a masterpiece, there is a random distribution, and the most important discovery may be the first as well as the last in the career of a scientist. In USA older scientists obtain the majority of grants from NIH. It is nice that Nuccio Ordine in L'utilité de l'inutile /Utility of the useless (Les Belles Lettres, Paris, 2015) helps in understanding the role of those scientist for whom " publish or perish " is not valid.

« Les académies ont été les alliés extra muros des universités et personne ne peut nier leur influence sur la culture de l'Europe et de la France » (Marc Fumaroli).

De l'art et de la science

Il est probable que « *Les deux cultures* » que C. P. Snow (1905-1980) a définies n'existent pas. John C. Polanyi (né à Berlin en 1905), prix Nobel pour la dynamique des processus chimiques, pense que « Art et science sont liés : il y a une similitude

d'objectifs et une autre ressemblance, plus subtile entre leurs méthodes. L'artiste et l'homme de science ont pour but de donner une forme au monde qui les entoure. Tous deux atteignent leurs buts en rassemblant des données qui apparemment n'ont ni liens ni connexions. Ils sont poussés par le même besoin d'apprendre ou, en d'autres termes, par le besoin de la découverte ».

D'après Rita Levi Montalcini, prix Nobel, « Les œuvres d'art proviennent de particuliers et ne peuvent être modifiées. Par contre les découvertes scientifiques, bien qu'elles naissent de l'intuition d'un particulier, sont immédiatement transformées en un travail collectif. Toute la créativité qui fait naître les découvertes scientifiques ressemble davantage à celle qui est produite par les œuvres d'art. Einstein expliqua à ses amis et à ses élèves que sa contribution aux idées d'espace, de temps, d'énergie, de matière n'était pas venue des données découvertes dans l'expérimentation ou d'un calcul, mais — comme il écrivit à Karl Popper — ce n'était qu'un jeu d'invention, stimulé par la capacité du merveilleux enfantin » [1].

Une vie humaine de qualité

Jean Bernard (86 ans) et Jean Guitton (90 ans), habitant tous les deux près du « beau jardin du Luxembourg », se promenaient le matin, faisant des allers-retours depuis la rue d'Assas jusqu'au palais Mazarin et au quai Conti. Ils parlaient de médecine, de poésie et de philosophie.

Bernard : « Je le félicitais d'avoir conservé toutes ses facultés mentales. Il les devait à une bonne hérédité, mais aussi à sa règle de vie : jamais d'alcool ni de tabac, un régime de moine végétarien ; peu de médicaments et ... pas de conduite automobile ! ». « Tout le problème de la médecine pour le futur, pour prolonger une vie humaine de qualité, est de trouver des moyens de maintenir l'équilibre cérébral, de renouveler les cellules cérébrales et celles des organes nobles. On y arrivera peut-être. Mais pour vous et moi, ajoutais-je en riant, il est trop tard ! » [2].

Sir Michael Athiyah, Londres, 88 ans, l'un des plus grands experts en géométrie, qui a obtenu la Médaille Fields et le Prix Abel, le 1er des 22 personnes nommées dans l'Ordine del Merito, ancien Président de la Royal Society britannique et du Trinity College de Cambridge, a récemment démontré la validité de l'Hypothèse de Walter Feit et John G. Thompson sur la Théorie des Groupes (sur la symétrie en géométrie et en algèbre où les groupes sont des numéros ou des structures mathématiques). « Moi, je suis une personne âgée qui se fait des illusions ? Obsession et passion peuvent aboutir à des découvertes importantes et merveilleuses même à un âge avancé. C'est seulement à la fin que j'utilise papier et stylo. D'abord je fais tout mentalement, en me promenant en avant, en arrière pour faciliter la circulation et me tenir éveillé ». Il s'est inspiré de Michel Ange et de sa méthode quand il a peint la Chapelle Sixtine [3].

D'après Marc Augé « Le temps de la retraite où chacun espère arriver impose une rupture avec les choses qui nous sont familières, c'est une sorte de mort. Toutefois

cette journée est célébrée au cours de cérémonies semblables à des funérailles, avec beaucoup de discours, de bouquets de fleurs et avec l'émotion sincère de bien peu de personnes » [4].

Selon Remo Bodei (*Generazioni/Générations*, Bari, Laterza 2014) « aujourd'hui la jeunesse et la vieillesse ont une durée toujours plus longue et la maturité a une durée toujours plus courte », « les personnes âgées cherchent une seconde jeunesse et souvent elles produisent après la retraite », « les liens sociaux et la confiance intergénérationnelle s'affaiblissent » [5].

Little Science Big Science

En 1963 Derek J. de Solla Price a écrit *Little Science, Big Science*, un livre important qui a été cité des millions de fois. De Solla Price dit :

« Nous pouvons affirmer que 80/90 % des scientifiques de tous les temps sont encore vivants aujourd'hui. Par contre, tout homme de science qui part à la retraite, s'il se remémore sa carrière personnelle tout au cours d'une vie « normale », peut se rendre compte que 80/90 % de la recherche dans son secteur s'est développée sous ses yeux ».

Terence Kealy [7] en fit le commentaire dans *Nature* 38 ans plus tard, soulignant que « Tout homme de science en retraite est un historien vivant poursuivant sa marche et qui, par son regard, est le témoin d'une grande partie de la science qui a façonné sa ou telle autre discipline scientifique ».

Friedman and Friedland [8] ont écrit *Les 10 plus importantes découvertes en médecine entre 1453 et 1953.* Ils ont analysé les contributions de Vésale, William Harvey, Antony Leeuwenhoek, Edward Jenner, Crawford Long, Wilhelm Roentgen, Ross Harrison, Nikolai Anichkow, Alexander Fleming et Maurice Wilkins. Ils furent renommés dès leur jeunesse, à un âge moyen de 32,4 ans. Vésale, Long et Anichkow avaient un peu plus de vingt ans, Maurice Wilkins s'est fait remarquer (en latin « *floruit* ») quand il avait 38 ans.

Rita Levi Montalcini [2] a analysé les contributions de Michelangelo Buonarroti (1475-1564), Galileo Galilei (1564-1642), Bertrand Russell (1872-1970), David Ben Gurion (1886-1973), Pablo Picasso (1881-1973) à un âge avancé.

Montalcini parle des *Discorsi e dimostrazioni matematiche intorno a due nuove scienze attinenti alla meccanica e i movimenti locali* de Galileo Galilei, publié à Leida en 1638 appresso agli Elsevirii, qui commence par une lettre dédiée au comte de Noailles (Figure 1). Après la condamnation du 22 juin 1623, le livre ne pouvait être imprimé dans un pays catholique. Cette œuvre, publiée peu avant la mort de Galilei (8 janvier 1642), est conçue sous forme de dialogue qui dure trois jours.Y participent Sagredo, Salviati et Simplicio, déjà participant au débat sur le *Dialogo dei massimi sistemi*. On y parle de Démocrite et des atomes, du mouvement, de la statique,

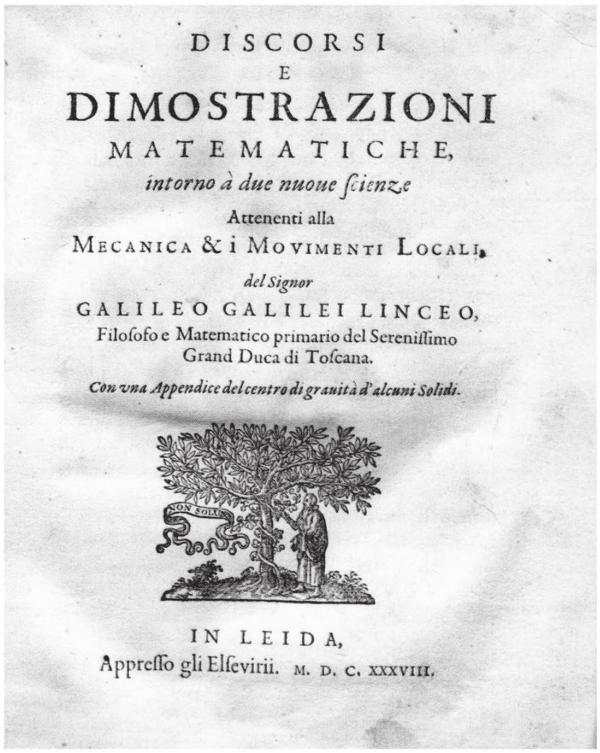

DISCORSI
E
DIMOSTRAZIONI
MATEMATICHE,
intorno à due nuoue ſcienze
Attenenti alla
MECANICA & i MOVIMENTI LOCALI,
del Signor
GALILEO GALILEI LINCEO,
Filoſofo e Matematico primario del Sereniſſimo
Grand Duca di Toſcana.
Con vna Appendice del centro di grauità d'alcuni Solidi.
NON SOLUS
IN LEIDA,
Appreſſo gli Elſevirii. M. D. C. XXXVIII.

FIG. 1. — Page de titre de la dernière œuvre de Galileo Galilei qui est considérée comme le début de la modernité.

des leviers, du mouvement uniformément accéléré, des oscillations et du pendule. Un livre extraordinaire, de la modernité, un sommet, admiré par Pierre Varignon (premier mathématicien de Louis XIV), Louis Lagrange et Pierre Simon Laplace, et que l'on peut mieux comprendre en lisant la monographie de Ludovico Geymonat [9]. Montalcini a une idée positive de la vieillesse qu'elle chante avec les vers de William Butler Yeats [10] : « La personne âgée n'est qu'une épave humaine, un vêtement en lambeaux suspendu à un bâton à moins que l'âme ne batte des mains et ne chante, chante de plus en plus fort pour chaque lambeau de son habit mortel ».

La méthode de constitution de l'équipe est la base de la structure du réseau de collaboration et de la productivité de l'équipe. La recherche d'un rôle approprié aux chercheurs âgés ?

Roger Guimerà et ses collaborateurs ont étudié la méthode de constitution d'une équipe remportant des succès [11] et ont démontré que « Les membres des entreprises créatives font partie de réseaux qui inspirent et soutiennent leur travail. Ici nous étudions quels mécanismes permettent la constitution de l'équipe, équipe qui est la base de la structure des réseaux de collaboration. Nous proposons un modèle d'auto-constitution des équipes créatives basé sur 3 paramètres : le nombre de membres du groupe, le nombre de jeunes actifs dans la production et la tendance des plus âgés à reprendre des collaborations antérieures. Ce modèle met en évidence la

phase de transition dans le développement d'une grande communauté d'apprentis. Nous démontrons que les mécanismes de constitution du groupe sont la base de la structure du réseau de collaboration et de la productivité du groupe tant dans le domaine artistique que dans le domaine scientifique ». « L'analyse des rapports entre jeunes et anciens chercheurs — les premiers avec peu d'expérience, les seconds avec d'excellents *curricula*, réputation et talents bien connus — montre que des groupes qui ont un grand succès ont proportionnellement plus de chercheurs anciens, qui apportent leur expérience et leur savoir ». Les anciens professeurs ont tendance à recruter d'anciens collègues. Cela entraîne des risques dommageables à l'entreprise scientifique. Les émérites n'ont pas de pouvoir académique, ils ne devraient pas être des chefs de groupes. « Les jeunes chercheurs produisent des innovations. Les vieux chercheurs, avec les jeunes chercheurs, dans un groupe dirigé par un jeune, produisent des tournants majeurs ».

Rôle des professeurs émérites et retraités

Nous avons étudié le rôle des professeurs de médecine émérites ou retraités avec les objectifs de

a) Vérifier la supériorité numérique des universités ayant des règles précises pour nommer les professeurs émérites (hommes et femmes), les tâches et les avantages qui leur sont attribués ; et

b) Évaluer la contribution réelle que donnent à l'enseignement et à la recherche 99 départements de médecine de 99 universités dans 20 pays [12, 13]. 89,9 % des universités nomment des professeurs émérites et 83,8 % ont dans leurs statuts des règles pour leur nomination. Les professeurs émérites peuvent : recevoir des donations (42,4 %) ; conserver leurs bureaux (57,6 %) équipés de téléphones, ordinateurs, fax ; participer aux assemblées du département ; se consacrer à l'enseignement (30 % des universités) magistral, tutorat, séminaire, PhD, Master. 41,2 % des professeurs ont toujours une activité de recherche et ont publié au moins un travail à facteur d'impact ou un livre dans les 12 derniers mois, et beaucoup d'entre eux ont produit plus de 7 travaux et quelques-uns plus de 10.

En 2016 l'European Pediatric Association a suivi l'activité des professeurs de pédiatrie retraités et émérites [14]. Le pourcentage de ceux qui étaient engagés dans des activités de protection de la santé de l'enfant était de 50 %. Cette étude soutient l'idée que les professeurs de pédiatrie émérites ou retraités peuvent à juste titre être considérés comme une réserve de compétences à utiliser pour la médecine infantile dans les pays manquant de services spécifiques.

En France le titre « émérite » est donné pour une période limitée (de 1 à 5 ans) et peut être renouvelé selon la productivité. « Les professeurs des universités admis à la retraite peuvent pour une durée déterminée par l'établissement recevoir le titre de professeur émérite par décision du conseil d'administration. Les professeurs émérites peuvent diriger des séminaires, des thèses et participer à des jurys de thèses ou

d'habilitation. L'objet de l'éméritat est, notamment, de permettre à des professeurs de continuer à diriger les thèses commencées jusqu'à ce qu'elles soient soutenues. L'attribution de l'éméritat n'est pas seulement une mesure à titre individuel mais également un élément de la politique de l'établissement. Juridiquement, les professeurs admis à la retraite ont cessé définitivement d'appartenir à un corps de la fonction publique. Ils sont considérés comme des collaborateurs bénévoles du service public. Ils ne peuvent donc percevoir aucune rémunération pour les services qu'ils rendent à ce titre. En revanche, les frais de mission peuvent faire l'objet d'une indemnisation. L'hypothèse de la création d'un statut de professeur émérite ne paraît donc pas opportune et n'est pas envisagée » [15].

Luc Montagnier, le Prix Nobel de médecine et de physiologie en 2008, fut obligé de se retirer et devint professeur « Concorde » aux USA. Il écrit que « Bien que de nombreux progrès en physique et mathématiques soient effectués par des jeunes, en biologie beaucoup de ces jeunes sont encouragés par des chercheurs mûrs ayant de l'expérience »[16].

À l'Université « Luigi Vanvitelli » de Naples la condition préalable pour devenir professeur émérite est l'excellence. On lit dans le statut : « Le titre peut être conféré aux professeurs qui ont rendu l'université illustre par des recherches de haute valeur comme en témoigne le rang donné par des index bibliométriques comme Impact Factor, H-Index, à un niveau supérieur à la moyenne de leurs domaines ». En outre, les professeurs émérites doivent occuper au moins une des charges suivantes : « la présidence d'une société scientifique nationale ou internationale, la participation au comité d'édition de journaux internationaux ou avoir eu le rôle de Recteur, Doyen, directeur d'écoles de spécialisation, directeur du département, membre du conseil des doyens des facultés et/ou du conseil d'administration. Les professeurs émérites enseignent sans rémunération. Ils peuvent étudier et avoir une activité de recherche ».

Le Capital Humain de l'Âge en Allemagne. En 2006 la Réforme Fédérale, en désaccord avec la loi de l'État, a permis de repousser l'âge de la retraite au-delà de 65 ans. En principe, on accorde 2-3 années, après l'obtention de l'avis favorable de la faculté. En outre dans les États de Hesse et Basse-Saxe, à l'Université technique de Munich, la Fondation Hertie, le Programme Gottfried Herder ont des programmes pour les professeurs émérites d'excellence ayant dépassé 65 ans, justement pour la préservation du Capital Humain de l'Âge.

De toutes ces études émerge une donnée intéressante. Nous avons appris que ceux qui souhaitent continuer à travailler après la retraite sont nombreux. Nous pensons que ce sont eux « qui peuvent pénétrer les mécanismes de la nature », ceux qui, comme l'a écrit Feynman [17], « cherchent sans cesse l'émotion de la découverte ». « Enseignement et recherche sont un tout, ils ne doivent pas être séparés puisque comme dit Feynman « l'enseignement est indispensable pour faire naître de nouvelles idées et les questions des étudiants sont essentielles pour stimuler la pensée » [17].

Les professeurs émérites peuvent-ils travailler en accord avec les professeurs titulaires en activité ? L'exemple du Pape émérite et du Pape siégeant

Nous vivons dans un temps extraordinaire, après des siècles depuis Avignon. Deux Papes. Un pape siégeant embrassant un pape émérite. L'Eglise aux deux papes. Ce qui est une nouveauté peut ensuite devenir une habitude. Dans quelques années nous en verrons deux. Trois, quatre Papes se promenant ensemble dans les jardins du Vatican. Un chaos (Robert Spaemann, philosophe catholique allemand, professeur émérite, Munich). C'est une chance d'avoir, l'un à côté de l'autre aussi bien physiquement, celui qui dirige et enseigne, celui qui prie et souffre pour tous, celui qui souffre pour soutenir son successeur dans ses fonctions pontificales quotidiennes (Vittorio Messori, écrivain) [18].

Les professeurs émérites sont différents des docteurs *honoris causa* dont a parlé Joseph Roth dans « La Fuite sans fin » [19]. Au temps de la dissolution de l'Empire Austro-Hongrois, les professeurs *honoris causa* étaient nommés sans contrôle par une université sur les bords du Rhin. Les nominations étaient nécessaires pour être admis dans le Club des Académiciens de cette ville dont le statut — non modifiable, n'admettait que ceux qui avaient obtenu un titre académique.

Peter L. Berger, professeur émérite de sociologie à l'Université de Boston, qui continue à écrire des livres, dans *Adventures of an accidental sociologist/Aventures d'un sociologue occasionnel*, se déclare très fier de sa nomination de chercheur associé senior. Ce titre ambigu lui permet de continuer à coordonner des projets spécifiques, d'avoir un bureau et de faire naître de grandes idées en s'exerçant pour la *dernière sonata,* même si cela peut donner la désagréable impression que la vie se termine [20].

Aux USA les chercheurs plus âgés reçoivent plus de financements que les jeunes chercheurs. Cette tendance des NIH de Bethesda n'est pas sans conséquences pour la recherche. Un échange entre générations peut être bénéfique pour la connaissance et la recherche. On s'en préoccupe, comme on peut le constater dans l'article d'Éric Orwoll paru le 30 juin 2016 dans le New England Journal of Medicine [21].

Succès des artistes vieillissants

Michel Ange (1475-1564) a réalisé la *Pietà Rondanini*, œuvre qu'il avait destinée à être son monument funèbre, à la fin de sa vie, en y travaillant jusqu'à ses derniers jours. La sculpture, un bloc de marbre de 195 cm de haut, est exposée au *Castello Sforzesco* de Milan. On l'a retrouvée dans le bureau de Michel Ange après sa mort et dans l'inventaire elle figure comme « Statue commencée pour un Christ et une autre figure au-dessus, liées, dégrossies et non pas finies » [22]. Elle est considérée comme le testament spirituel d'un des plus grands artistes de tous les temps.

David Bailly (1584-1657), peintre danois de l'âge d'or, dans le *Portrait de peintre avec ovale* est représenté deux fois : une première fois comme un jeune homme, mais qui a dans sa main un portrait ovale, où il apparaît comme un homme âgé en train de mourir. Sur une table se trouvent de petites statues, des bijoux, des pièces de monnaies, des fleurs sauvages, un crâne, une pipe, quelques livres et une horloge à eau. Une peinture de mort et d'éternité. Le tableau date de 1651, le peintre avait 67 ans et il peignit la caducité et le caractère transitoire de la vie [23].

Si l'on étudie les autoportraits (plus de cent) de Rembrandt (1606-1669) — par exemple ceux de 1629 et de 1663 — on constate que les tableaux sont tous les deux d'une excellente qualité. L'âge ne réduisait pas la créativité. En outre si l'on s'arrête sur *La Fiancée juive* (Isaac et Rebecca) de 1669, tableau exposé au Rijksmuseum, on peut conclure avec Roderick Conway Morris qu'il s'agit de « L'une des études humaines les plus émouvantes de la vieillesse, et d'une vie vécue dans une plénitude jamais peinte ». Bailly et Rembrandt ont peint leurs autobiographies, tandis que Montaigne dans les *Essais* a continué à écrire la sienne jusqu'à sa mort [23].

Pierre Corneille (1606-1684) dans *Le Cid* dit « Ô rage, ô désespoir ! Ô vieillesse ennemie ! » (Acte I, Scène IV).

Dans le film *Youth* (2015) Paolo Sorrentino remplace l'espoir par le désir et il chante la vieillesse enchantée. Dans le film deux vieux amis qui ont presque 80 ans — Fred (compositeur et chef d'orchestre en retraite) et Mick (metteur en scène encore en activité) décident de passer ensemble leur bref avenir dans un hôtel au pied des Alpes.

Katsushika Hokusai (1760-1849), un représentant important du mouvement *Images du monde flottant* (Ukiyo-e), pensait qu'il fallait beaucoup de temps pour devenir un peintre de qualité et atteindre la perfection. Un peintre devrait atteindre l'âge impossibile de 130-140 ans, car le temps est un facteur important pour atteindre l'excellence.

« Quand j'avais six ans j'ai commencé à peindre la nature. Plus tard je suis devenu un artiste et dès l'âge de 50 ans j'ai commencé à produire des travaux qui m'ont procuré une certaine réputation. Toutefois aucun des travaux produits avant 70 ans n'est digne d'attention. Quand j'avais 73 ans j'ai commencé à comprendre comment sont les oiseaux et les autres animaux et à comprendre aussi les insectes et la croissance des plantes. Si je continue à m'exercer je les comprendrai mieux quand j'atteindrai l'âge de 86 ans. À 93 ans je serai à même de pénétrer l'essence de la nature. À 100 ans j'atteindrai une divine compréhension des choses et à 130 ou 140 ans j'atteindrai un état où chaque point, chaque coup de pinceau seront extraordinaires ».

Le jour où il mourut (19 mai 1849) il murmura « si le ciel m'avait accordé de vivre encore, même seulement 10 ou 5 ans de plus, j'aurais pu devenir un grand peintre » [24].

Henry Moore (1898-1985), *Mère et Enfant,* Cathédrale de Saint Paul de Londres, une sculpture qui illustre un des grands thèmes de l'artiste qui la réalisa avant de mourir (1984) d'une maladie grave. La statue, située au fond du transept nord, créée comme œuvre tactile à regarder en tournant autour d'elle, symbolise la femme, son corps, la fertilité, en somme le « complexe maternel » de Moore, qui décida personnellement son emplacement.

Oscar Niemeyer (né Oscar Ribeiro de Almedo de Niemeyer Soares Filho) est né et a vécu à Rio de Janeiro (1907-2012). Il est fameux pour sa contribution à Brasilia et au Palais des Nations Unies à New York. En Italie il a réalisé à Ravello, dans les

dernières années de sa vie, un auditorium pour la musique. On lui commanda l'auditorium pour un lieu (Ravello sur la côte amalfitaine) où la nature ne supporte pas la violence et même la beauté peut être étrangère. Niemeyer avait 93 ans en l'an 2000, quand on lui fit signer le contrat. Deux années plus tard le projet était prêt. L'œuvre fut réalisée entre 2006 et 2008 et inaugurée en 2010, quand Oscar Niemeyer avait 103 ans. D'autre part Antoni Gaudí (1852-1926) a travaillé à la Sagrada Família pendant 44 ans et jusqu'à sa mort, tandis que son compatriote Joan Mire (1893-1983) a réalisé *La femme et l'oiseau* quand il avait 90 ans.

Livres sur la vieillesse

Les livres sur la vieillesse sont de plus en plus nombreux. Le premier de la série a été *La mort moderne* de l'écrivain Carl-Henning Wijkmark [25]. Ce livre rapporte les actes d'un congrès organisé par le ministre de la santé du gouvernement suédois sur la nécessité de réduire l'accès aux services du système national de santé, à un moment où il y a crise économique, augmentation de l'espérance de vie et préretraites. « Le problème est qu'un citoyen suédois sur quatre est à la retraite du fait de son âge, un citoyen suédois actif sur huit est préretraité et 75 % des dépenses de santé couvrent les frais des maladies chroniques sans espoir de guérison ». A ce débat ont participé médecins, économistes, théologiens et politiciens. Le but de chacun d'eux était de protéger le bien-être social du pays, en s'efforçant de convaincre les personnes âgées de mourir à cause de leur inutilité sociale. On donnait à ces personnes la possibilité extraordinaire de contribuer au bien-être commun en mourant et en permettant de disposer de leurs corps pour des transplantations d'organes et de tissus. « Naturellement on devrait convaincre aussi les familles à ne pas s'opposer à l'utilisation de leurs corps, qui pourraient servir à 100 % à l'industrie pharmaceutique ou comme engrais chimiques ».

« En effet les personnes âgées sont classées selon leur productivité et leur importance sociale. La position dans le classement dépend de leurs capacités. Evidemment les Prix Nobel occupent une position plus élevée ».

Martin Amis soutient qu'au Royaume Uni se produira une guerre civile entre jeunes et personnes âgées, sorte de tsunami argenté des personnes vieillissantes qui coûtent à la société. Ils représentent une population de personnes âgées comparable à une invasion terrible de migrants envahissant les restaurants, les cafés et les magasins.

Je peux imaginer une sorte de guerre civile entre personnes âgées et jeunes dans les 10-15 prochaines années. Il devrait y avoir un kiosque à chaque coin de rue où pouvoir obtenir, en introduisant une petite pièce de monnaie métallique, un Martini et un cocktail mortel [26].

Julian Barnes (*Staring at the Sun*/*En Fixant le Soleil*) est beaucoup plus positif sur la vieillesse et suggère de « Faire des campagnes pour les nouveaux droits civils afin de mettre les personnes âgées à la mode. On devrait décerner des prix pour honorer la sagesse et les succès des personnes âgées. On devrait instituer une Journée Mondiale

annuelle des personnes âgées. Les personnes âgées devraient avoir des avantages dans l'attribution des places de travail et des maisons. Il faudrait distribuer à titre gracieux des médicaments qui procurent du plaisir aux personnes de plus de 80 ans » [27].

Dans *Out of time* Lynne Segal [28] pense qu'il faut se battre pour les nouveaux droits civils. Les personnes âgées doivent avoir la possibilité d'aimer d'autres personnes. Il leur faut quelqu'un ou quelque chose à aider, pour qu'ils puissent montrer leur affection ou plus simplement de l'intérêt, avec la conviction que leurs sentiments sont appréciés. Les personnes âgées peuvent beaucoup apporter aux plus jeunes. Aucun d'entre nous ne veut survivre à l'autre (André Gorz). La certitude de la mort renforce les liens sociaux avec les autres ».

Est-il possible de prévoir le temps de publication du travail ayant le meilleur impact pendant la carrière d'un homme de science ? La règle de la distribution aléatoire

Roberta Sinatra et al ont publié dans *Science* [29] une analyse des types de carrières des hommes de science afin d'en évaluer l'excellence scientifique. Ils ont démontré que la distribution des travaux remarquables destinés à faire date, de ceux qu'on livre à la gloire du prix Nobel, est aléatoire et il est difficile de prévoir le temps de leur publication. Par exemple, ils parlent de Frank A. Wilczek, lauréat du Prix Nobel de physique en 2004 pour son premier travail et de John Fenn, lauréat du Prix Nobel de chimie en 2002 pour des travaux publiés de nombreuses années après avoir quitté l'Université de Yale. L'étude des types chronologiques des carrières à succès peut aider à identifier des jeunes de grand talent qui ont des perspectives de succès pour les orienter et les protéger dans leurs études afin d'atteindre ce but.

L'utilité de l'inutile

Nuccio Ordine est professeur de langue et civilisation italiennes à l'Université de Calabre de Rende. C'est un produit typique de la culture et du stimulant milieu intellectuel des universités de Paris où il a été boursier, chercheur, chargé de cours, professeur visiteur. Là il a dirigé l'œuvre complète de Giordano Bruno en collaboration avec Yves Hersant. *L'utilité de l'inutile* [30] nous fait penser que dans quelques universités le savoir des professeurs émérites est considéré comme inutile parce que les financements qu'il génère sont inférieurs à ceux qui sont obtenus à l'âge de la préretraite. À vrai dire la connaissance qui ne rapporte pas nécessairement d'argent est l'aiguillon du progrès de l'humanité, une idée conçue en 1939 par Abraham Flexner, un père de la médecine moderne non seulement aux États-Unis. On devrait enfin reconnaître que le dicton « publier ou périr » n'est pas applicable à leur recherche.

Un dialogue intergénérationnel riche et créatif

Emmanuel Macron fut présenté à Ricœur par Thérèse Dudot. Macron devait aider le vieux philosophe à faire des recherches pour préparer l'édition de *La mémoire,*

l'histoire et l'oubli, Le Seuil, 2000, destinée à devenir la plus fameuse de ses œuvres. Il était brillant et sympathique, avait 21 ans et préparait un doctorat en philosophie. Il y eut entre les deux un dialogue intergénérationnel intense, riche et créatif, procurant à Ricœur « un bain de jouvence ».

À son tour, Macron reçut son empreinte, assimila les idées de " penser printemps " et la capacité de comparer des points de vue opposés sans conflit, en employant l'interjection " "et, en même temps ". On n'en est plus à un fort conflit manichéen blanc/noir, mais à des réflexions sur les différentes nuances de gris, conformément à la pensée de Ricœur [31].

Remerciements

Merci au Professeur Claude Jaffiol, Président de l'ANM, au Professeur Christian Chatelain, Vice-Président de l'ANM et au Professeur Daniel Couturier, Secrétaire Perpétuel de l'ANM pour leur aimable invitation.

Merci au Professeur Raymond Ardaillou pour son excellent accueil, son soutien et sa contribution à la constitution de l'Association Européenne des Professeurs Emérites (European Association of Professors Emeriti).

Sincères remerciements à Bernadette Molitor qui depuis tant d'années offre son aide dans les recherches de documents d'histoire de la médecine.

Le dernier remerciement à Carmela Bisaccia — mon co-auteur habituel de textes d'histoire de la médecine — pour la traduction de cet article.

RÉFÉRENCES

[1] Levi Montalcini R. L'asso nella manca a brandelli. Milan, Baldini & Castoldi, 1998.

[2] Antier J-J. La vie de Jean Guitton. Paris, Perrin, 1999.

[3] De Carolis P. Una nuova formula a 88 anni /Une nouvelle formule à 88 ans. Corriere della Sera, Milan, 13 août 2017, p. 13, col. 1-6.

[4] Augé M. Une ethnologie de soi : Le temps sans âge. Paris, Le Seuil, 2014.

[5] Bodei R. Generazioni. Bari, Laterza, 2014.

[6] De Solla Price DJ. Little Science Big Science. New York, Columbia University Press, 1963.

[7] Kealey T. More is less. Economists and government lag decades behind Derek de Solla Price's thinking. Nature 2000 ; 405(6784), 279-80.

[8] Friedman M and Friedland GW. Medicine's 10 greatest discoveries (1453-1953). New Haven, Yale Univesity Press, 2000.

[9] Geymonat L. Galileo Galilei. Torino, Einaudi, 1957.

[10] Yeats WB. Sailing to Byzantium. New York. The collected poems Mac Millan Publ., 1933.

[11] Guimerà R, Uzzi B, Spiro J, Amaral LAN.Team Assembly Mechanisms Determine Collaboration Network Structure and Team Performance. Science 2005 ; 308, Issue 5722, pp. 697 — 702 DOI 10.1126/science. 1106340.

[12] De Santo NG, Altucci P, Heidland A, Stein G, Cameron JS, and Rutkowski B.The role of emeriti and retired professors in medicine. Q J Med 2014 ; 107: 405-407.

[13] De Santo NG, Altucci P, Heidland A, Stein G, Cameron JS, and Rutkowski B. Il ruolo e l'attività dei professori clinici emeriti emeriti o in pensione. L'Acropoli 2014;XV:151-162. essors].

[14] Ehrich J, Nwaneri N, and De Santo NG. The role of Retired Pediatric Professors in European Chil Health Care Services. J Peds 2017;181:332-333, DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds. 2016.10.055

[15] Réponse du Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche, Publiée dans le JO (Journal Officiel) Sénat du 12/10/2006 — page 2608.

[16] Montagnier L. Les combats de la vie. Paris, J.C. Lattes, 2008.

[17] Feynman RP. The pleasure of finding things out. Cambridge, Mas, Perseus Books, 1999.

[18] Natzuzzi M. La Chiesa dei due papi. Milan, Il Foglio 2017;219: p.1, col 1-6.

[19] Roth J. La Fuite sans fin. Paris, Gallimard,1929.

[20] Berger PL. Adventures of an Accidental Sociologist ; How to xplore the World Without Becoming a Bore. Amherst, New York, Prometheus Books, 2011.

[21] Orwoll E. Passing the Baton — Harnessing the Full Value of Older Scientists. N Engl J Med 2016; 374: 2514-2517 June 30, 2016, DOI: 1056NEMp1603666.

[22] Paoletti JT. The Rondanini Pietà Ambiguity Maintained through the Palimpsest. Artibus Historiae 2000;42 (XXI): 57-80.

[23] Stoichita VI. Peindre le passage. In: Cosa è la Cultura. Milano, Il saggiatore, 2008: 118-132.

[24] Mc Carthy CW. Hokusai Pop-Up. Pour l'exposition à Milan: 22 septembre 2016-29 janvier 2017.

[25] Wijkmark C-H. Modern Death — The end of humanity. Dublin, Carysfort Press, 1978.

[26] Guerrera A. Martin Amis Confidential. Il venerdi di Repubblica, Milan, October 20,2017.

[27] Barnes J. Staring at the Sun (En Fixant le Soleil). New York, Alfred A. Knopf, 1986.

[28] Segal L. Out of time. Brooklyn, NY, Verso Books, 2014.

[29] Sinatra R, Wang D, Deville P, Song C, Barabasi A-L. Quantifying the evolution of individual scientific impact. Science 04 Nov 2016;354(6312), aaf5239, DOI 10.1126/Science aaf5239.

[30] Ordine N. L'utilité de l'inutile. Paris, Les Belles Lettres, 2015.

[31] Bosse F. Le Philosophe et le Président. Paris, Stock, 2017.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1349-1359, séance du 10 octobre 2017

COMMUNICATION

Le baclofène est-il efficace dans le traitement de l'alcoolisme ? L'étude Bacloville

Mots-clés : Baclofene. Alcoolisme/traitement médicamenteux. Médecine générale

Is baclofen an efficient treatment for alcoholism? Bacloville study.

Key-Words: Baclofen. Alcoholism/drug therapy. Practice, general

Philippe JAURY *, Stéphanie SIDORKIEWICZ **, Jean-Roger LE GALL **

Philippe Jaury déclare des liens d'intérêt avec : Ethypharm, Lundbeck, Novartis, Polpharma, Bouchara, Indivior.

RÉSUMÉ

Le baclofène, agoniste des récepteurs GABA B, est prescrit depuis 40 ans pour le traitement de la spasticité à une posologie de 30 à 80 mg par jour. Depuis 2005 de hautes doses de baclofène sont utilisées en France dans l'alcoolodépendance, hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). En 2014 une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) est promulguée par l'Âgence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Bacloville est une étude multicentrique (60 médecins généralistes), randomisée en double aveugle baclofène versus placebo chez des buveurs à haut risque (selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé) (OMS) pendant un an. C'est une étude pragmatique basée sur la réduction des risques. Pour le critère principal (consommation à bas risque au 12e mois) il y a 56,8 % de succès avec le baclofène et 35,8 % avec le placebo (p=0,003). Il

* Professeur d'Université, Département de Médecine Générale, Université Paris Descartes. Coordonnateur National de l'étude Bacloville.

** Chef de Clinique, Département de Médecine Générale, Université Paris Descartes.

*** Professeur d'Université, Membre du Comité Scientifique de l'étude Bacloville, Membre de l'Académie nationale de médecine.

Tirés à part : Professeur Philippe Jaury, Université Paris Descartes, Département de Médecine Générale, 24 rue du Fb St Jacques, 75014 Paris ; e-mail : philippe.jaury@parisdescartes.fr

Article reçu le 14 mars 2017, accepté le 15 mai 2017

y a plus d'effets indésirables dans le bras baclofène en comparaison avec le bras placebo, la plupart étant modérés et bien tolérés. Vu les méfaits de l'alcool le rapport bénéfice risque est en faveur du baclofène.

SUMMARY

Baclofen, an agonist of the gamma-aminobutyric acid B receptor, has been prescribed for more than 40 years for the treatment of spasticity at doses between 30 and 80 mg/d. Since 2005 high dose baclofen is used in France for the treatment of alcohol dependence first off label then since 2014 with a recommendation from the French Health Safety Âgency. The Bacloville trial is a multicenter (60 GP practices), randomized, placebo controlled, double-blind, pragmatic risk reduction study in heavy drinkers carried out entirely in the general practice over a one year period. The primary end point data showed that 56.8 % of the baclofen treated group achieved WHO criteria low risk alcohol consumption at 1 year compared to 35.8 % of the placebo group, (p=0.003). Baclofen induces more adverse effects compared to placebo, most of them moderate, and well tolerated. Having in mind the damage due to alcohol consumption the benefit risk is in favor of baclofen.

INTRODUCTION

L'alcoolisme est un problème mondial majeur de santé publique. En France cela concerne environ 6 millions de personnes dont 2 millions de dépendants et il y a un mort toutes les 12 minutes soit 49 000 morts annuels en rapport avec l'alcool [1]. Les prises en charge et traitements existants permettent d'obtenir environ 20 à 30 % de patients abstinents à un an.

Le baclofène a conforté un nouveau paradigme dans la prise en charge des patients ayant un problème avec l'alcool : l'abstinence n'est plus une obligation et ce, dans un contexte de réduction des risques. Ce paradigme s'accorde avec les critères de l'OMS qui définit les niveaux de risques en fonction des consommations [2].

Le baclofène est un myorelaxant d'action centrale utilisé depuis 1974 dans les contractures spastiques (d'origine centrale, comme dans la sclérose en plaque et dans des affections médullaires). C'est un agoniste du récepteur GABA-B qui diminue la libération de dopamine dans le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale (dit « circuit de la récompense ») [3, 4]. Les agonistes diminuent voire suppriment les réponses conditionnées aux substances (alcool, cocaïne, methamphétamine, morphine, héroïne, nicotine, voire à la nourriture dans le « binge eating » ...).

Le « craving » (besoin irrépressible) [5, 6] a fait son entrée dans le « *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* » (DSM 5) [7] comme un des 11 critères de l'item « *substance-use disorder* ». Il est maintenant considéré comme un élément majeur de l'usage compulsif des substances et donc comme une cible privilégiée des traitements de l'addiction [6] et de la prévention des rechutes [8, 9].

Utilisé pour la première fois en 1993 chez des patients ayant des problèmes d'alcool, le baclofène se montra supérieur au placebo pour réduire l'anxiété et la dépression [10].

Puis à partir de 2000, de nombreuses études ont été publiées pour étudier son efficacité dans l'alcoolisme.

L'ÉTUDE BACLOVILLE [11] (Promoteur APHP)

Description, méthodologie

C'est une étude financée en partie par l'État (PHRC, Programme Hospitalier de Recherche Clinique de 2011) et un donateur privé et a été promue par l'Assistance Publique — Hôpitaux de Paris. La recherche a été autorisée par l'ANSM et a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France II.

Bacloville est une étude multicentrique nationale (60 centres regroupés en 8 pôles régionaux), pragmatique, thérapeutique (phase II b), randomisée en double aveugle, en soins premiers, évaluant l'efficacité et la sécurité du baclofène jusqu'à 300 mg/j versus placebo pendant 1 an dans la prise en charge des patients avec une consommation d'alcool à haut risque selon les critères de l'OMS (plus de 60 g/j chez l'homme et plus de 40 g/j chez la femme). Bacloville a été conçue comme une étude pragmatique pour la réduction des risques.

L'objectif principal de cette étude était de montrer l'efficacité du baclofène comparé au placebo, sur la proportion des patients avec une consommation d'alcool à faible niveau de risque ou nulle le 12e mois de l'étude, selon les recommandations de l'OMS [2]. Le faible niveau de risque étant une consommation de 20 g d'alcool maximum par jour pour une femme et de 40 g pour un homme. Les consommations étant celles déclarées par le patient, transcrites chaque jour dans son carnet de suivi. L'analyse a été faite en ITT (Intention de Traiter).

Les principaux objectifs secondaires étaient l'évolution de la consommation moyenne mensuelle d'alcool des patients et du nombre de jours d'abstinence sur un an.

Les effets indésirables ont été classés selon la classification internationale *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Comme pour toute étude pragmatique, les *critères d'inclusion* ont été très larges. Pouvait être inclus tout patient majeur de 18 à 65 ans consultant de son plein gré pour un problème d'alcool, avec une consommation d'alcool à haut risque durant les trois derniers mois selon les critères OMS [2] et exprimant le désir d'être abstinent ou d'avoir une consommation à faible niveau de risque, volontaire pour participer à l'essai et ayant donné son consentement écrit après information appropriée. Le patient pouvait être non sevré ou sevré depuis moins d'un mois. Les *critères de non inclusion* étaient réduits au maximum pour être « dans la vraie vie » : ne pouvaient pas être inclus un patient prenant du baclofène ou ayant déjà pris du baclofène, une patiente enceinte, allaitant, un patient sans domicile fixe, un patient sans couverture sociale et un

patient incapable de remplir correctement le carnet de suivi pendant un an. Pour les patients ayant une pathologie psychiatrique sévère (psychose, schizophrénie et troubles bipolaires) pouvant compromettre l'observance, ou ayant une pathologie organique sévère pouvant compromettre le suivi, l'investigateur, qui connaissait son patient, décidait ou non de l'inclusion.

Le produit (baclofène ou placebo) a été donné pour un maximum de 52 semaines consécutives. Les 3 premiers jours, les patients recevaient le produit à la dose de 5 mg 3 fois par jour (mais cela pouvait être en 4, voire 5 prises). La dose maximum autorisée était de 300 mg/j. L'augmentation des doses était libre même s'il y avait un schéma proposé (augmentation de ½ comprimé tous les 3 jours au début de la titration). Il n'était pas nécessaire d'arrêter de boire. En cas d'intolérance il était possible de diminuer les doses, de faire des paliers plus longs puis éventuellement de réaugmenter plus lentement. En cas de succès le patient pouvait diminuer le traitement voire l'arrêter. Certains patients ayant arrêté le traitement de l'étude ont reçu du baclofène « en ouvert » pendant l'étude et sont considérés comme des échecs. Les patients décédés pendant l'étude sont considérés comme des échecs si leur décès peut être attribué à l'alcool.

Le plan d'analyse statistique permettant des imputations pour gestion des données manquantes [12, 13] a été validé par 3 experts indépendants [1]. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 3.2.2. L'imputation multiple a été réalisée à l'aide du package mice. Les modèles GEE (*Generalized Estimating Equation*) ont été réalisés à l'aide de la fonction geeglm (*Gaussian linear models*) du package geepack. Les modèles linéaires mixtes ont été faits à l'aide de la fonction lme du package nlme (*Linear and Nonlinear Mixed Effects Models*).

Résultats de Bacloville

La figure 1 représente le diagramme de flux (« flow chart »). Trois cent vingt patients ont été randomisés (162 dans le bras baclofène et 158 dans le bras placebo). La médiane d'âge des patients est de 48 ans (23-65) dans les 2 bras dont 70 % d'hommes. La moyenne journalière de consommation d'alcool avant inclusion était de 128 g/j dans le bras baclofène et 129 g/j dans le bras placebo. Vingt-sept patients fument régulièrement du cannabis, quatre prennent régulièrement de la cocaïne, deux de l'héroïne. Vingt patients (11/9) sont sous buprénorphine et dix-sept sous méthadone (11/6). Vingt-trois patients ont des addictions comportementales. Vingt-deux patients sont bipolaires (13/9). Chez 61,9 % des patients il existe un alcoolisme familial et 31,8 % des patients ont subi un traumatisme dans l'enfance ou l'adolescence.

Le critère principal de jugement est la consommation moyenne journalière durant le 12e mois avec le succès défini comme la consommation à bas risque ou l'abstinence. En cas d'information manquante au sujet de la consommation d'un patient, les

[1] Prs B. Falissard (Paris XI), G. Chatellier (Paris V) et K. Witkiewitz (Dpt of Psychology, University of New Mexico).

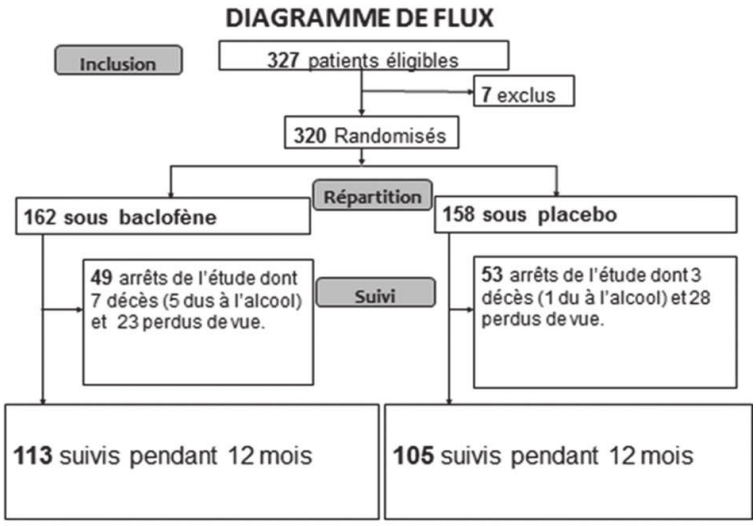


Fig. 1. — Diagramme de flux

données ont été imputées. La comparaison du baclofène versus placebo (prenant en compte la corrélation intra-centre, 95 % IC = intervalle de confiance à 95 % avec imputations des données) donne comme résultat *56,8 % de succès avec le baclofène versus 35,8 % de succès avec le placebo* soit une différence absolue de 21 % (rapport des risques 1,59 (1,17 ; 2,15). Dans le bras A (baclofène) la médiane des doses est de 180 mg/j. Le Test de Wald pour l'estimation combinée du rate ratio donne un *p à 0,003*. En concordance avec le plan d'analyse statistique deux analyses de sensibilité ont été faites et corroborent le résultat.

Les principaux critères secondaires sont en faveur du baclofène sans atteindre la significativité sauf pour la moyenne des jours d'abstinence où la différence est significative à chaque temps de mesure pendant les 12 mois.

En ce qui concerne la tolérance, les effets indésirables rapportés les plus fréquents furent la somnolence (63 % dans le bras baclofène et 52 % dans le bras placebo), l'asthénie (60 % / 39 %), l'insomnie (43 % / 44 %), l'hyperhydrose (35 % / 30 %), les vertiges (40 % / 25 %), les nausées (33 % / 27 %), les perturbations de l'attention (33 % / 23 %), les paresthésies (31 % / 23 %), les atteintes de la mémoire (27 % / 22 %), les céphalées (28 % / 22 %) et l'humeur dépressive (25 % / 18 %).

Sur l'ensemble des patients ayant eu un évènement indésirable (93 % / 87 %) il n'y avait pas de différence significative (p= 0,06) entre les 2 groupes.

Par contre les effets indésirables graves (EIG) (principalement insomnie, somnolence, dépression et beaucoup plus rarement hallucinations et états hypomaniaques...) ont été plus fréquents dans le bras baclofène (44 % / 31 % soit p = 0,015). Pour les patients ayant eu au moins un EIG potentiellement relié au traitement (19 % / 7 %) la différence est aussi significative (p = 0,002). Aucun décès n'a été imputé au baclofène et la différence du nombre de décès dans les 2 bras de l'étude n'est pas significative.

DISCUSSION

Afin de discuter les résultats, il convient de revenir sur les études publiées antérieurement. En 2000 une première étude positive est publiée avec du baclofène prescrit à la dose de 30 mg/j [14]. En 2004 un médecin alcoolodépendant, se fondant sur des expérimentations animales montrant que le baclofène est un médicament pouvant supprimer la dépendance à l'alcool avec un effet dose dépendant [15-17] a expérimenté sur lui-même le baclofène à haute dose (270 mg/j). Son abstinence a été obtenue sans sevrage préalable [18]. Ce médecin a publié son expérience en 2008 dans un livre grand public [19] entrainant un engouement des médias et des patients.

Ultérieurement de nombreuses études avec de faibles doses de baclofène (moins de 60 mg/j) ont été publiées, avec des résultats souvent positifs pour le critère principal (cf. tableau I) [14, 20-29]. Puis des succès sur des cas isolés (« case report ») ont été rapportés avec de fortes doses de baclofène, jusqu'à 270 mg/j [18, 30-32). À partir de 2010 des suivis de cohortes avec l'utilisation de hauts dosages ont eu des résultats positifs (cf. tableau II) [33-39].

Tableau I. — Études Baclofène : doses allant jusqu'à 60 mg/j

Étude	Dose	Nb patients et type étude	Durée du traitement	Résultats critère principal
Addolorato, 2000 (14)	30 mg	10	1 mois	Positif
Addolorato, 2002 (20)	30 mg	39 (20 Baclofène/19 Placebo)	1 mois	Positif (70 %/21 %)
Flannery, 2004 (21)	30 mg	12	3 mois	Positif
Addolorato 2007 (22)	30 mg	84 (42 B/42 P)	3 mois	Positif (71 %/29 %)
Garbutt 2010 (23)	30 mg	80 (40 B/40 P)	3 mois	Négatif
Addolorato 2011 (24)	30/60 mg	42 (14 B 30 mg/14 B 60 mg/14 P)	3 mois	Positif, effet dose/réponse
Morley, 2014 (25)	30/60 mg	42 (14 B 30 mg/14 B 60 mg /14 P)	3 mois	Négatif
Ponizovsky, 2015 (26)	50 mg	64 (32 B/32 P)	3 mois	Negatif
Shukla, 2015 (27)	Jusqu'à 60 mg	348 baclofène 201 acamprosate	Retrospectiv e (Max 6 mois)	Positif (baclofène >acamprosate / 1ère réalcoolisation
Gupta, 2016 (28)	30 mg	80 b/75 placebo (benfotiamine)	3 mois	Positif
Rozatkar, 2016 (29)	40 mg	113 (rétrospectif)	1 mois	Positif

Tableau II. — suivi de cohortes : doses de baclofène jusqu'à 630 mg/j

Étude	N	Durée du traitement	Doses	Résultats critère principal à la fin du traitement
Ameisen et de Beaurepaire, 2010 (33)	60	6 mois	Jusqu'à 330 mg	66 % abstinent
Gache, 2010 (34)	54	1 an	Jusqu'à 275 mg	48 % abstinent
Dore, 2011 (35)	13	4-27 mois	Jusqu'à 275 mg	62 % abstinent
Rigal, Jaury 2012 (36)	132	1 an	Jusqu'à 400 mg (moyenne129 mg)	80 % : abstinent (59 %) ou bas risque (21 %) (≤ 20 g/j chez la femme et ≤ 40 g/j chez l'homme selon l'OMS).
de Beaurepaire, 2012 (37)	100	2 ans	Jusqu'à 330 mg	62 % Abstinent ou bas et moyen risque (OMS)
de Beaurepaire 2014 (38)	17	1 an	De 300 mg à 630 mg	70,6 % abstinent ou bas risque
Rigal, Jaury 2015 (39)	116	1 an	Jusqu'à 400 mg (moyenne159 mg)	68 % Abstinent ou bas risque (OMS)

Enfin, plus récemment, quatre études contrôlées randomisées ont été menées en double aveugle versus placebo. Toutes sauf Bacloville avaient comme critère d'inclusion et comme critère principal de jugement l'abstinence. Toutes avaient une durée de traitement (4 à 6 mois) inférieure à Bacloville (1 an). Deux d'entre elles ont utilisé des doses limitées à 150 ou 180 mg/j avec des résultats négatifs [41, 42]. Deux autres études dont Bacloville ont utilisé des doses plus importantes jusqu'à 270 à 300 mg/j, avec des résultats positifs [40, 11] (cf. tableau III).

Tableau III. — études randomisées versus placebo à haut dosage de baclofène

Étude	Nb de patients	Durée du traitement	Doses	Résultat critère principal
Müller (2015) (Baclad) (40)	56 patients sevrés (28b/28p)	6 mois	Jusqu'à 270 mg (dose moyenne 180 mg)	positif
Beraha (2016) (41)	151 patients sevrés (62p/31à 30 mg/58 à 150 mg)	4 mois	150 mg (dose moyenne 94 mg bras baclofène à 150 mg	négatif
Reynaud (2016) (Alpadir) (42)	320 patients sevrés (158b/162p)	6 mois	180 mg	négatif
Jaury (2016) (Bacloville) (11)	320 patients non sevrés (162b/158p)	1 an	Jusqu'à 300 mg (médiane bras baclofène 180 mg)	positif

Ces résultats semblent confirmer la nécessité d'utiliser des dosages élevés pour obtenir une efficacité chez certains patients : dans notre étude la médiane des doses utilisées est 180 mg/j.

Mais il est important de souligner que les patients devaient noter au jour le jour tout ce qui leur arrivait, du furoncle aux hallucinations en passant par les rhumes et lumbago. Il y a donc eu de nombreux effets indésirables rapportés. Ils sont dans l'ensemble connus et conformes au profil de tolérance du baclofène [36]. Ils nécessitent cependant probablement une formation des médecins. Mais compte tenu des méfaits de l'alcool [1], le rapport bénéfice-risque reste en faveur du baclofène.

La principale limite de l'étude Bacloville est la mise sous baclofène de 76 patients en ouvert, ce qui rend, en intention de traiter (ITT), les critères secondaires difficilement interprétables. De plus, les patients devant remplir chaque jour pendant un an leur carnet de suivi, il y a de nombreuses données manquantes malgré tout le travail des investigateurs. Cette limite peut être expliquée en partie par la difficulté de remplir les carnets pendant un an par des patients souvent en grande souffrance. La gestion des données manquantes dans Bacloville a été réalisée en accord avec les recommandations de la littérature dans le domaine des essais thérapeutiques dans l'alcoolisme [12, 13]. Les deux études de sensibilité prévues dans le plan d'analyse statistique, ont corroboré les résultats et permettent de valider les imputations.

Une des forces de l'étude est son approche pragmatique. Par ailleurs, elle montre la faisabilité d'une recherche interventionnelle thérapeutique multicentrique en double aveugle avec placebo en milieu ambulatoire, et d'une prise en charge des patients alcoolodépendants par les médecins généralistes.

On peut s'interroger sur le taux important de succès du placebo (35,8 %). Ce résultat peut éventuellement être dû à la forte demande des patients pour recevoir un traitement de baclofène (et donc leur motivation) mais également à la qualité de la prise en charge et du suivi qui ont été réalisés par leur médecin qui les connait bien.

CONCLUSIONS

Le baclofène permet de façon efficace la prise en charge de plus d'un patient sur deux ayant des problèmes d'alcool. Il n'est plus exigé, avec ce traitement, l'abstinence ce qui permet à plus de patients d'accepter d'être suivis. La prescription de baclofène avec une augmentation très progressive des doses et la gestion d'effets indésirables fréquents est une prise en charge difficile. Chez certains patients, les doses de baclofène doivent être suffisamment élevées pour que la molécule soit efficace. L'étude Bacloville suggère qu'il faut probablement monter au-dessus de 180 mg/j pour ces patients.

Les auteurs remercient toute l'équipe Bacloville (URC, DRCD, AGEPS), les 60 investigateurs, les 327 patients ayant accepté de participer à l'étude, JP.M et le Pr Olivier Ameisen†.

RÉFÉRENCES

[1] Guerin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. Eur J Public Health. 2013;23:588-93.

[2] WHO. International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm. Geneva: World Health Organisation.2000.

[3] Bechtholt AJ., Cunningham CL. Ethanol-induced conditioned place preference is expressed through a ventral tegmental area dependent mechanism. Behav Neurosci. 2005;119:213-23.

[4] Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. Neuropsychophar. 2010;35:217-38.

[5] Childress A.R, FranklinT, Listerud J, Acton P, and O'Brien C.P.: Neuroimaging of cocaine craving states: Cessation, stimulant administration, and drug cue paradigms. Neuropsychopharmacology: Fifth Generation of Progress. 2002;1575-1590.

[6] Tiffany ST,Wray JM. Clinical significance of drug craving. NY Acad Sci. 2012;1248:1-17.

[7] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fifth Edition. DSM Library;2013.

[8] Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Buchholz HG, Gründer G, Kumakura Y, et *al.* Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/359 receptor availability: a combined [18F] DOPA and [18F] DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. Am J Psychiatry. 2005;162:1515-20.

[9] Oslin DW, Cary M, Slaymaker V, Colleran C, Blow FC. Daily ratings measures of alcohol craving during an inpatient stay define subtypes of alcohol addiction that predict subsequent risk for resumption of drinking. Drug Alcohol Depend. 2009;103:131 6.

[10] Krupitsky E. M., Burakov A. M., Ivanov V. B., Krandashova G. F., Lapin I. P., Grinenko A. J., et *al.* Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. Drug Alcohol Depend.1993;33,157-163.

[11] Jaury P, Porcher R, Le Gall JR, de Beaurepaire R, Sidorkiewicz S, Treluyer JM, et *al.* Clinical efficacy study of high dose baclofen in reducing alcohol consumption in high-risk drinkers: The Bacloville study. ISBRA, Berlin, 2016.

[12] Witkiewitz, K., Finney, J., Harris, A., Kivlahan, D., & Kranzler, H. Recommendations for the design and analysis of treatment trials for alcohol use disorders. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2015;39,1557-1570.

[13] Witkiewitz, K., Falk, D. E., Kranzler, H. R., Litten, R. Z., Hallgren, K. A., O'Malley, S. S., & Anton, R. F. Methods to analyze treatment effects in the presence of missing data for a continuous heavy drinking outcome measure when participants drop out from treatment in alcohol clinical trials. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2014:38,2826-34.

[14] Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Colombo G., Gessa G. L., Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II — Preliminary clinical evidence. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2000;24,67-71.

[15] Cott J., Carlsson, A., Engel, J. &Linquist,M. Suppression of ethanol induced locomotor stimulation by GABA-like drugs. Arch.Pharmac. 1976;295: 203-209.

[16] Roberts DC, Andrews MM, Vickers GJ. Baclofen attenuates the reinforcing effects of cocaine in rats. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15:417-23.

[17] Colombo G, Vacca G, Serra S, Brunetti G, Carai MA, Gessa GL. Baclofen suppresses motivation to consume alcohol in rats. Psychopharmacology. 2003;167:221-4.

[18] Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. Alcohol Alcohol.2005 ; 40:147-50.

[19] Ameisen O. Le dernier verre. Paris : Denoël ; 2008.

[20] Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Domenicali M., Bernardi M., Janiri L., et *al.* Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake — a preliminary double-blind randomised controlled study. Alcohol Alcohol. 2002;37:504-8.

[21] Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M, et *al.* Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. Alcohol Clin Exp Res. 2004;28:1517-23.

[22] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et *al.* Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis : randomised, double-blind controlled study. Lancet. 2007;370:1915-22.

[23] Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Alcohol Clin Exp Res. 2010;34:1849-57.

[24] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, et *al.* Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Alcohol Alcohol. 2011;46:312-7.

[25] Morley KC, Baillie A, Leung S, Addolorato G, Leggio L, Haber PS.. Baclofen for the Treatment of Alcohol Dependence and Possible Role of Comorbid Anxiety. Alcohol Alcohol. 2014;49:654-60.

[26] Ponizovsky AM, Rosca P, Aronovich E, Weizman A, Grinshpoon A. Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 1 year follow-up. J Subst Abuse Treat. 2015;52:24-30.

[27] Shukla L, Shukla T, Bokka S, Kandasamy A, Benegal V, Murthy P, et *al.* Correlates of Baclofen Effectiveness in Alcohol Dependence. Indian J Psychol Med. 2015 37:370-3.

[28] Gupta M, Verma P, Rastogi R, Arora S, Elwadhi D. Randomized open-label trial of baclofen for relapse prevention in alcohol dependence. Am J Drug Alcohol Abuse. 2016;3:1-8.

[29] Rozatkar AR, Kapoor A, Sidana A, Chavan BS. Clinical Experience of baclofen in alcohol dependence: a chart review. Ind Psychiatry J. 2016;25:11-16.

[30] Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. Alcohol Alcohol 2007;42:158-60.

[31] Agabio R, Marras P, Addolorato G, Carpiniello B, Gessa GL. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: a case report.J Clin Psychopharmacol. 2007;27:319-20.

[32] Pastor A, Jones DML, Currie J. High-dose baclofen for treatment-resistant alcohol dependence. J Clin Psychopharmacol. 2012;32:266-8.

[33] Ameisen O., de Beaurepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai en ouvert. Anales Médico-Psychologiques. 2010 ; 168:159-162.

[34] Gache P. Baclofène. Vérités et promesses d'un « nouveau » venu dans le traitement de l'alcoolodépendance. Alcoologie Addictologie 2010;32:119-24.

[35] Dore GM, Lo K, Juckes L, Bezyan S, Latt N. Clinical experience with baclofen in the management of alcohol-dependent patients with psychiatric comorbidity : a selected case series. Alcohol Alcohol. 2011;46:714-20.

[36] Rigal L, Alexandre-Dubrœucq C, de Beaurepaire R, Le Jeunne C, Jaury P. Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers. Alcohol Alcohol. 2012;47:439-42.

[37] de Beaurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. Front Psychiatry. 2012;3:103.

[38] de Beaurepaire R. The use of very high doses of baclofen in the treatment of alcohol dependence. Front Psychiatry 2014;5:143.

[39] Rigal L, Legay Hoang L, Alexandre-Dubrœucq C, Pinot J, Le Jeunne C, Jaury P. Tolerability of High-dose Baclofen in the Treatment of Patients with Alcohol Disorders: A Retrospective Study. Alcohol Alcohol 2015;50:551-7.

[40] Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, et *al.* High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): A randomized, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2015;25:1167-77.

[41] Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE, Bakker A, de Jong D, Smits N, et *al.* Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26:1950-1959.

[42] Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, et *al.* A randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol Dependent patients-The ALPADIR Study. Alcohol Alcohol. 2017;19:1-8. doi: 10.1093/alcalc/agx030

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1361-1375, séance du 10 octobre 2017

COMMUNICATION

L'hyperoxalurie primitive, aujourd'hui et demain

Mots-clés : Oxalate de calcium. Hyperoxalurie primaire. Lithiase. Néphrocalcinose. Pyridoxine. Transplantation rénale. Transplantation hépatique. Thérapie par l'interférence par ARN

Primary hyperoxaluria, today and tomorrow

Key-words: Calcium Oxalate. Hyperoxaluria primary. Lithiasis. Nephrocalcinosis. Pyridoxine. Kidney Transplantation. Liver Transplantation. RNAi Therapeutics

Pierre COCHAT *, Élodie CHEYSSAC *, Anne-Laure SELLIER-LECLERC *, Aurélia BERTHOLET-THOMAS *, Justine BACCHETTA *, Cécile ACQUAVIVA-BOURDAIN *

Conflits d'intérêts : PC a été expert et investigateur lors d'essais cliniques pour les laboratoires Oxthera, Dicerna et Alnylam-Sanofi.

RÉSUMÉ

Les hyperoxaluries primitives sont transmises sur le mode autosomique récessif ; il s'agit d'affections rares et souvent graves, engageant alors le pronostic rénal et parfois le pronostic vital, notamment dans les formes à début précoce. Le type 1, le plus fréquent, résulte d'un déficit enzymatique (alanine-glyoxylate aminotransférase) dans les peroxysomes du foie, à l'origine d'une hyperoxalurie qui s'exprime initialement par des calculs avec ou sans néphrocalcinose. Au fur et à mesure que la filtration glomérulaire diminue, une surcharge systémique apparaît et n'épargne aucun organe, mais l'essentiel du stockage de l'oxalate est osseux. Le diagnostic repose sur l'oxalurie, puis le génotypage, car la confirmation du type d'hyperoxalurie est indispensable à la prise en charge et permet le diagnostic prénatal. Le traitement conservateur (pyridoxine, hydratation, inhibiteurs de la cristallisation) est essentiel et doit être précoce. Aucune méthode de dialyse n'est suffisamment efficace pour

* Centre de référence des maladies rénales rares Néphrogones. IBCP — UMR 5305 CNRS/UCBL. Hospices Civils de Lyon & Université de Lyon. Lyon, France.

Tirés-à-part : Professeur Pierre Cochat, Service de pédiatrie, hôpital Femme Mère Enfant, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron cedex. Courriel : pierre.cochat@chu-lyon.fr
Article reçu le 3 avril 2017 et accepté le 22 mai 2017

compenser la production d'oxalate, de sorte que la transplantation hépatique et rénale doit être planifiée avant le stade d'insuffisance rénale avancée, pour limiter les dégâts de la thésaurismose. Dans un avenir proche, de nouvelles thérapeutiques — notamment ARN interférant — pourront remplacer ou compléter la transplantation d'organes. Les hyperoxaluries primitives de type 2 et 3 sont plus rares et ont un phénotype moins sévère.

SUMMARY

Primary hyperoxaluria is a group of rare inherited diseases, often associated with severe systemic involvement, leading to end-stage renal disease and further extrarenal life-threatening complications, mainly in patients with early onset. Type 1 is the most common, and is due to a liver-specific peroxisomal alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency, so that the kidney must clear excessive amounts of oxalate, leading to nephrocalcinosis and urolithiasis. Along with glomerular filtration rate impairment, insoluble oxalate is progressively stored by all organs, mainly bones. The diagnosis is based on urine oxalate measurement and requires genotyping in order to propose the most appropriate management and allow prenatal diagnosis. Supportive measures (pyridoxine, hydration, crystallization inhibitors) are the cornerstone of early management. However many patients have a delayed diagnosis so that dialysis is mandatory, but any kind of dialysis would have limited benefit since oxalate overproduction by the liver would not be balanced by dialysis. Early (preemptive) combined liver-kidney transplantation is currently the most appropriate treatment but is a challenging procedure. In the next future, promising options — such as RNA interference therapy — might be an alternative to organ transplantation. Type 2 and type 3 primary hyperoxalurias are less common and have less severe phenotype.

INTRODUCTION

L'hyperoxalurie est un symptôme biochimique qui peut être la traduction d'une maladie héréditaire du métabolisme (hyperoxalurie primitive, HP) ou la conséquence d'une pathologie acquise (hyperoxalurie secondaire). Trois types d'HP sont identifiés (Tableau I, Figure 1) ; le type 1 est de loin le plus fréquent et le plus grave, justifiant actuellement de la transplantation combinée hépatique et rénale, mais qui bénéficiera probablement sous peu d'un traitement par ARN interférant.

L'HP1 est une affection de transmission récessive autosomique qui affecte 1 naissance sur 100 000-150 000 en Europe, soit une prévalence de 1 à 3 cas par million d'habitants [1]. Elle est la conséquence d'une mutation du gène *AGXT* qui entraine un déficit en alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT), enzyme normalement produite exclusivement par les peroxysomes hépatocytaires et dont le coenzyme est la pyridoxine. La maladie s'exprime soit parce que la production de l'enzyme est déficiente ou absente (déficit quantitatif), soit parce qu'elle est délocalisée dans la mitochondrie ou le cytoplasme, ce qui rend l'AGT inefficace (déficit fonctionnel). Cela explique en partie l'hétérogénéité phénotypique de l'affection. Ce déficit conduit à une production massive d'oxalate (Figure 1) ; l'oxalate de calcium formé étant insoluble dans l'urine, les premiers symptômes concernent avant tout l'appareil urinaire.

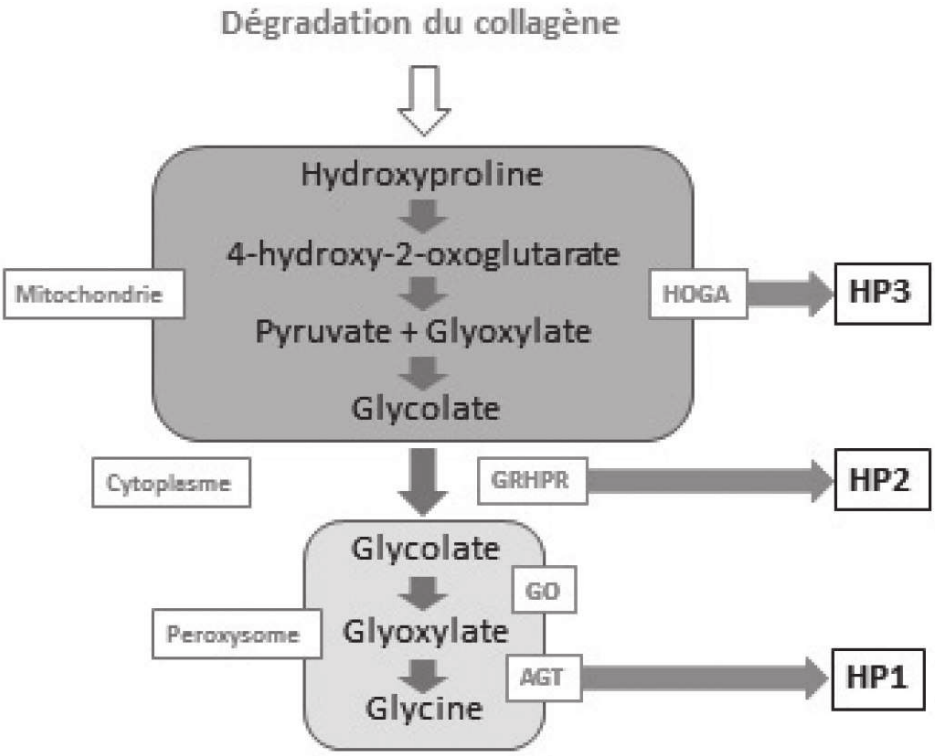


Fig. 1. — Dégradation hépatocytaire du collagène : voies métaboliques affectées en cas d'hyperoxalurie

AGT : alanine glyoxylate aminotransférase GRHPR : glyoxylate/hydroxypyruvate reductase
GO : glycolate-oxydase HOGA : 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase

Tableau 1. — Les trois types d'hyperoxalurie primitive

Type	Phénotype OMIM	Fréquence en Europe	Allèle muté	Déficit enzymatique	Survie rénale à l'âge de 40 ans
1	259900	85 %	*AGXT*	Alanine-glyoxylate aminotransférase 1	40 %
2	260000	5 %	*GRHPR*	Glyoxylate/hydroxypyruvate reductase	80
3	613616	10 %	*HOGA1*	4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase	95 %

HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1

Présentation

L'âge médian des premiers symptômes est de 5 à 6 ans (extrêmes allant de la naissance à plus de 60 ans). Il s'agit presque toujours de symptômes urinaires en rapport avec une pathologie lithiasique ; il peut aussi s'agir d'anomalies moins spécifiques exprimant l'atteinte tubulaire ou l'altération de la fonction rénale [1]. Outre les méfaits des épisodes d'obstruction et d'infection liés aux calculs, l'insuffisance rénale est le fait d'une atteinte tubulo-interstitielle progressive secondaire à la toxicité mitochondriale de l'oxalate sur les cellules tubulaires et à l'accumulation de l'oxalate de calcium dans le parenchyme rénal entraînant inflammation et fibrose [2, 3]. Cela conduit à une détérioration inéluctable de la filtration glomérulaire (FG) alors que la production hépatique d'oxalate reste inchangée. De ce fait, la concentration plasmatique d'oxalate augmente et les dépôts deviennent systémiques (on parle alors d'oxalose) avec prédilection pour le squelette [4].

Le stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est atteint entre 25 et 40 ans pour la moitié des patients. L'HP1 est à l'origine de 1 % des IRCT chez l'enfant en Europe contre environ 17 % en Jordanie du fait de la fréquence de la consanguinité.

L'HP1 se présente sous 5 formes [1] :

1) forme infantile, particulièrement sévère : la progression vers l'IRCT résulte de l'importance de la production hépatique et de l'immaturité de la FG ;
2) survenue de calculs à répétition associée à une altération progressive de la FG dans l'enfance ou l'adolescence ;
3) forme tardive, avec émission de plusieurs calculs à l'âge adulte ;
4) récidive après transplantation rénale sans diagnostic précis avant greffe ;
5) sujets pré-symptomatiques issus d'une famille où un cas index a été identifié.

Diagnostic

Du fait de la rareté de l'affection et de la méconnaissance des maladies rénales héréditaires responsables de calculs, il se passe en moyenne 3 à 5 ans entre les premiers symptômes et le diagnostic [1]. *L'association calculs — néphrocalcinose — altération de la fonction rénale* est très évocatrice d'HP, d'autant qu'existe une consanguinité.

L'étude de la cristallurie, l'analyse morphologique du calcul et l'examen par spectrométrie infra-rouge sont essentiels dans l'approche diagnostique car ils permettent d'identifier des cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite).

L'association d'une hyperoxalurie (oxalate urinaire > 0,5 mmol/1,73 m^2 par 24 h ou rapport oxalate/créatinine urinaire > 100 mmol/mol) et d'une hyperglycolaturie

(glycolate urinaire > 0,5 mmol/1,73 m^2 par 24 h) est très évocatrice d'HP1, même si l'hyperglycolaturie n'est pas constante. Le dosage de l'oxalémie (N < 6 μmol/L) n'est pas suffisamment spécifique car la concentration reste habituellement normale tant que la FG est préservée [5, 6].

Le génotypage doit donc toujours être réalisé afin de confirmer le diagnostic, de préciser le type d'HP et de guider certains aspects thérapeutiques (notamment le bien-fondé de la pyridoxine). Il repose sur le séquençage et peut s'intégrer dans une approche de type *Next-Generation Sequencing* (NGS).

D'autres outils diagnostiques ont été étudiés, mais ne peuvent être recommandés actuellement dans l'évaluation des sujets atteints : protéomique urinaire, évaluation des performances vasomotrices périphériques, etc. [7].

La démarche diagnostique est simplifiée dans le tableau II [8].

Tableau 2. — Démarche diagnostique

Filtration glomérulaire	**FG > 30 mL/min pour 1,73 m^2**	**FG < 30 mL/min pour 1,73 m^2**
Urine	Analyse d'un calcul par spectrométrie infrarouge	
	Cristallurie	
	Oxalurie (± glycolaturie)	
Sang		Oxalate, oxalate/créatinine
	Séquençage ADN (*AGXT puis HOGA1 puis GRHPR*)	
Dialysat		Oxalate, glycolate
Évaluation systémique	Fond d'œil	Fond d'œil Échocardiographie Électrocardiogramme Imagerie osseuse

Approche moléculaire

Le gène *AGXT* est localisé au niveau du chromosome 2q37.3 ; la protéine codée comporte 392 acides aminés et a une masse moléculaire de 43 kDa. Une centaine de mutations et polymorphismes ont été identifiées et plusieurs relations génotype-phénotype ont été établies, notamment en ce qui concerne la sensibilité à la pyridoxine [9].

Il existe en outre une spécificité géographique et ethnique de ces mutations : Gly170Arg est la plus fréquente en Europe occidentale, mais on retrouve plusieurs effets fondateurs, notamment au Maghreb (Ile244Thr), aux Iles Canaries, au Japon, en Turquie, au Pakistan, dans la population arabe d'Israël, etc. [10].

Il n'existe aucun marqueur biologique ou échographique spécifique de l'HP1 *in utero* et le recours à la biologie moléculaire est donc indispensable pour le diagnostic

prénatal, soit à partir d'une ponction de villosités choriales, soit à partir d'une ponction de liquide amniotique. Le diagnostic préimplantatoire est théoriquement possible [1].

La surcharge systémique

Lorsque la FG devient inférieure à 30 à 45 mL/min pour 1,73 m^2, les capacités d'élimination urinaire de l'oxalate sont dépassées par la production hépatique et la saturation plasmatique en oxalate devient critique lorsque l'oxalémie est supérieure à 30 à 50 μmol/L ; il s'ensuit une atteinte systémique, où la quasi totalité des organes et des tissus est concernée [6, 11].

Le squelette est le principal site de stockage [4]. Au fur et à mesure de son évolution, l'atteinte osseuse se complique (douleurs, fractures, anémie résistante à l'érythropoïétine). L'estimation du stock osseux d'oxalate peut être faite par biopsie et étude histomorphométrique, mais il s'agit d'une méthode invasive, et les techniques dites non invasives (ostéodensitométrie conventionnelle ou par tomographie quantitative à haute résolution) sont moins performantes.

Outre les os et les articulations, les dépôts d'oxalate concernent le cœur (risque de mort subite), la rétine (risque de cécité), la peau (acrosyndromes), les tissus mous- (tophi), les nerfs périphériques (polyradiculoneuropathie), etc. [12]. Cette progression systémique est souvent responsable d'une altération de la qualité de vie.

Une telle évolution fait de l'oxalose une des maladies à expression rénale les plus graves, tant en termes de morbidité que de mortalité, particulièrement dans plusieurs pays en développement du fait de la fréquence de la consanguinité, du retard diagnostique, des difficultés d'accès au diagnostic prénatal et de l'absence de possibilités thérapeutiques adaptées [1].

Traitement conservateur

Le traitement conservateur doit être entrepris dès que le diagnostic est évoqué et avant même qu'il ne soit confirmé. Le but est de réduire la production d'oxalate et d'augmenter en continu la solubilité de l'oxalate de calcium dans l'urine [13].

L'essentiel du traitement repose sur l'hydratation (2-3 L/m^2 par 24h) aussi bien le jour que la nuit, ce qui peut nécessiter une gastrostomie chez les jeunes enfants [8]. En effet, le risque lithiasique augmente lorsque l'oxalurie excède 0,4 mmol/L, notamment lorsque la calciurie dépasse 4 mmol/L.

Le phosphate de pyridoxine (vitamine B6) est le principal coenzyme de l'AGT. Il réduit significativement l'oxalurie chez un tiers des patients et mérite donc d'être testé systématiquement (5 mg/kg par jour, en augmentant par paliers si besoin, sans dépasser 20 mg/kg) [14]. Cette réponse est optimale chez les sujets porteurs d'une mutation homozygote Gly170Arg, un peu moindre chez les homozygotes Phe152Ile et Ile244Thr et les hétérozygotes Gly170Arg, mais a priori inutile avec les autres génotypes [15].

Le citrate — de potassium si la filtration glomérulaire le permet — (100-150 mg/kg par jour), le phosphate neutre ou le magnésium sont indispensables pour réduire l'absorption du calcium et donc la calciurie, mais aussi pour inhiber la cristallisation de l'oxalate de calcium dans l'urine [8].

L'hydrochlorothiazide (1-2 mg/kg par jour) est intéressant lorsqu'existe une hypercalciurie.

La réduction des apports alimentaires en oxalate n'influence guère le cours de l'HP1 car l'oxalate alimentaire ne représente pas plus de 5 à 10 % de l'oxalate total éliminé par voie rénale. En revanche, il convient d'éviter toute supplémentation en vitamine C, car l'acide ascorbique est un précurseur de l'oxalate [16].

L'impact du traitement conservateur est évalué par le suivi de l'oxalurie, de la cristallurie, du volume cristallin, et parfois à l'aide de logiciels permettant d'estimer la sursaturation urinaire en oxalate de calcium.

Traitements urologiques

Le traitement des calculs doit éviter toute agression parenchymateuse, susceptible d'altérer la FG [17]. Le recours aux techniques endoscopiques mini/micro-invasives, avec ou sans laser, est toujours préférable. La lithotritie extracorporelle reste une option acceptable mais, s'il existe une néphrocalcinose, des lésions parenchymateuses dans le faisceau des ondes de choc peuvent altérer la FG [18]. Tous les traitements des calculs chez les patients atteints d'HP1 sont susceptibles de modifier le profil évolutif de la FG et il est parfois préférable de se limiter à la pose de sondes double J. Les indications urologiques sont finalement toutes délicates et doivent être confiées à des urologues expérimentés dans le traitement cette affection [17].

Au stade d'IRCT, la néphrectomie des reins propres peut être proposée dans la perspective d'une transplantation, afin de limiter le risque d'infection et les épisodes d'obstruction.

Dialyse

Globalement, la dialyse n'est pas adaptée au traitement de l'HP1. En effet, en dépit de la faible masse moléculaire de l'oxalate (HOOC-COOH : 1 mmol = 90 mg), la dialyse ne permet jamais d'équilibrer la surproduction hépatique d'oxalate : cette production est de 4 à 7 mmol/1,73 m^2 par 24 h alors que l'épuration par dialyse conventionnelle n'est que de 1 à 2 mmol/1,73 m^2 par 24h, de sorte que la surcharge tissulaire est inexorable.

Chez les patients traités par hémodialyse, l'oxalémie pré-dialytique est de l'ordre de 100 à 200 μmol/L ; elle diminue d'environ 60 % après chaque séance et retourne à environ 80 % de la concentration pré-dialytique en 24 heures et 95 % en 48 heures. En effet, l'hémodialyse n'épure que l'oxalate soluble circulant et entraîne un rebond de concentration à partir du compartiment à renouvellement lent (squelette), de

sorte que le bénéfice des séances répétées est bien supérieur à celui des séances prolongées ; l'hémodialyse quotidienne est donc recommandée.

La dialyse péritonéale ne permet pas une épuration suffisante de l'oxalate mais, notamment en cas d'oxalose infantile, la combinaison de l'hémodialyse quotidienne et de la dialyse péritonéale permet une épuration relativement efficace, limite l'exposition systémique et évite les rebonds post-dialytiques d'oxalate, mais au prix d'une qualité de vie déplorable.

Globalement, les indications de dialyse sont limitées à quelques situations [1, 8] : 1) forme infantile, dans l'attente d'une transplantation d'organes ; 2) préparation à une transplantation rénale, avant ou après transplantation hépatique associée, afin d'épurer au maximum l'oxalate et d'éviter qu'il ne se dépose massivement dans le greffon ; 3) à la suite d'une greffe isolée du rein ou d'une greffe combinée hépatique et rénale, lorsque la reprise de diurèse n'est pas immédiate ou en cas de dysfonctionnement transitoire du greffon rénal ; 4) exceptionnellement, chez des malades relativement âgés et en l'absence d'alternative thérapeutique ; 5) dans les pays en développement, lorsque la dialyse est la seule alternative à l'abandon de traitement, ce qui pose des problèmes éthiques majeurs.

Transplantation d'organes

La stratégie de transplantation est dictée par l'évaluation du stock systémique d'oxalate, estimé par la clinique, la mesure répétée de la FG et de l'oxalémie, et parfois par biopsie osseuse. Cette atteinte systémique, grossièrement corrélée au temps passé en IRCT, conditionne la morbidité et la mortalité et, idéalement, toute transplantation doit être une démarche précoce, dès que la FG est inférieure à 40-30 mL/min pour 1,73 m^2 [19].

Transplantation rénale

La transplantation rénale permet une élimination efficace de l'oxalate soluble mais la récidive survient dans 100 % des cas. Elle est donc *a priori* contre-indiquée [8].

L'identification de mutations sensibles à la pyridoxine fait parfois discuter une transplantation rénale isolée associée à un traitement ininterrompu par pyridoxine, mais l'expérience en est confidentielle [1].

Dans les pays en développement, la fréquence de la maladie contraste souvent avec l'absence d'accès à la transplantation hépatique et rénale. Ce constat permet d'insister sur la nécessité d'un traitement conservateur précoce et agressif, mais aussi sur la légitimité à s'abstenir de tout acharnement thérapeutique en l'absence de ressources adaptées, notamment dans les formes infantiles sévères [1].

Argumentaire pour la transplantation hépatique

Dans la mesure où la production d'oxalate est strictement limitée aux peroxysomes hépatocytaires, la transplantation hépatique orthotopique est une forme d'enzymothérapie substitutive en apportant l'enzyme manquante au bon endroit, tant en ce

qui concerne l'organe (foie), que la cellule (hépatocyte) ou la structure intracellulaire (peroxysome) [1]. L'objectif de la transplantation d'organes est alors de transformer un bilan d'oxalate inexorablement positif en un bilan progressivement négatif, en normalisant la production hépatique (transplantation hépatique) et en restaurant l'épuration rénale (transplantation rénale).

Transplantation combinée hépatique et rénale

Les résultats de la transplantation foie-rein sont encourageants, avec survie des patients de 79 % à 5 ans et de 68 % à 10 ans. Toutefois la transplantation combinée chez des patients en IRCT et avec une thésaurismose avancée expose au risque de compromettre rapidement la fonction du greffon rénal du fait de l'élimination massive d'oxalate à laquelle il est soumis dès le déclampage vasculaire. Malgré cela, la survie rénale est de 95 % à 3 ans et la FG est de 40 à 60 mL/min pour 1,73 m^2 après 5 à 10 ans.

Théoriquement, il pourrait être légitime de proposer une transplantation hépatique isolée lorsque la FG est encore suffisamment bonne pour espérer qu'elle se stabilise ou qu'elle s'améliore [20], mais le temps mis pour atteindre le stade d'IRCT est très variable d'un sujet à l'autre, de sorte que la transplantation hépatique peut introduire un risque vital prématuré qui n'est pas acceptable.

Bénéfice de la transplantation sur l'atteinte systémique

Après transplantation combinée hépatique et rénale, l'oxalémie se normalise d'autant plus lentement que le stockage tissulaire était important ; cela peut prendre des mois voire des années [21]. Si l'exposition présumée du greffon rénal est trop importante (oxalémie > 50 μmol/L) ou s'il existe un retard de fonction du greffon rénal, l'hémodialyse est encore nécessaire. En revanche, lorsque la diurèse post-transplantation est immédiate et suffisamment efficace, l'hémodialyse est inutile et il est alors essentiel de protéger le greffon rénal par une hydratation abondante, des inhibiteurs de la cristallisation de l'oxalate de calcium et parfois un diurétique thiazidique en cas d'hypercalciurie [22].

Après transplantation combinée réussie, l'amélioration systémique peut être spectaculaire, avec la qualité de vie qui s'ensuit [1].

Stratégie de transplantation

Plusieurs cas de figure peuvent être envisagés [8, 19] :

— Chez les patients régulièrement suivis et dont la FG diminue progressivement, une transplantation foie-rein en un temps doit être envisagée lorsque la FG est de 30 à 15 mL/min pour 1,73 m^2 afin d'éviter une transplantation au stade d'oxalose avancée. Il s'agit alors généralement d'un donneur décédé unique.

— Chez les patients au stade d'IRCT et traités par dialyse, l'épuration doit tout d'abord être optimisée (hémodialyse quotidienne ± dialyse péritonéale) avant d'envisager une transplantation combinée. À ce stade, la transplantation peut être envisagée en trois temps : 1) transplantation hépatique, 2) période d'épura-

tion optimale afin de stabiliser l'oxalémie en dessous de 50 μmol/L, 3) transplantation rénale. Cela concerne notamment les patients avec forme infantile sévère. Le recours à un donneur vivant n'est pas exclu dans ce contexte de greffe en deux temps. Si la transplantation foie-rein est réalisée en un temps, l'épuration de l'oxalate doit être impérativement assurée efficacement par le greffon ou, à défaut, par hémodialyse.

Le choix de la stratégie dépend évidemment des moyens disponibles et de l'expérience de l'équipe, mais tout doit être fait pour que le temps passé sur liste d'attente soit le plus bref possible. La lourdeur de la prise en charge impose un accompagnement du patient dès le moment du diagnostic, afin de lui permettre de comprendre au mieux sa maladie pour qu'il puisse en saisir les enjeux thérapeutiques [1, 21].

Perspectives thérapeutiques

Certaines perspectives sont séduisantes

L'utilisation d'ARN interférant (*short interfering RNA, siRNA*) permet de neutraliser spécifiquement — essentiellement par clivage initié par la ribonucléase Dicer — des molécules d'ARN messager et donc d'inhiber l'expression du gène d'intérêt. Par ailleurs, le ciblage des hépatocytes requis dans l'HP1 est rendu possible du fait de modifications de l'ARN interférant par conjugaison à la N-acétyl galactosamine [23]. Ainsi, le blocage enzymatique — nécessairement en amont de l'AGT — peut se faire au niveau de la glycolate-oxydase (GO) (Figure 1), mais d'autres cibles sont envisageables comme la lactico-déshydrogénase-A (LDH-A). Les premiers essais de blocage de la GO sur des souris *AGXT knock-out* sont très concluants avec réduction considérable la production d'oxalate [24]. D'autre essais chez les primates ont permis de démontrer que l'augmentation de glycolate qui résulte du blocage de la GO ne semble aucunement délétère et que la tolérance est jusque-là très bonne [25]. À la différence de la thérapie génique, l'effet obtenu est temporaire et nécessite donc des injections répétées (sous-cutanée ou intraveineuse) à vie, a priori mensuelles. Chez l'homme, un essai de phase 1 utilisant le lumasiran est actuellement en cours dans plusieurs pays. Si ce traitement s'avère efficace, il est légitime de penser que les indications de transplantation hépatique vont disparaître ou au moins diminuer considérablement, mais les patients pris en charge tardivement nécessiteront encore une transplantation rénale.

Des inhibiteurs chimiques de la glycolate-oxydase seraient potentiellement séduisants. Plus de 4 000 composés ont ainsi été testés et 2 ont été identifiés comme ayant un effet inhibiteur de la glycolate-oxydase, le dichromate de potassium/sodium et le colistiméthane [26]. Mais le problème du ciblage hépatocytaire n'est pas résolu et il n'y a donc pas d'application clinique potentielle à ce jour.

Des substituts polypeptidiques de l'AGT sont à l'étude sur des modèles cellulaires et sont a priori stables dans le plasma et non immunogéniques, laissant donc entrevoir des applications thérapeutiques intéressantes. Il apparaît ainsi que la conjugaison de

l'AGT au poly (éthylène glycol)-co-poly(L-acide glutamique) peut restaurer ses capacités de détoxification du glyoxylate [27]. Toutefois, le problème du ciblage hépatocytaire persiste et cette piste n'a donc pas encore d'application clinique.

La composante inflammatoire est importante dans l'évolutivité de la néphrocalcinose associée à l'HP1 et il existe une augmentation de production d'IL-1β sous l'action des médiateurs de l'inflammasome [3, 28]. Le blocage d'IL-1β par l'anakinra chez la souris permet de réduire les altérations tissulaires et d'améliorer la fonction rénale [3], ce qui peut représenter une piste thérapeutique chez l'homme, mais dont les indications sont certainement ponctuelles.

D'autres approches thérapeutiques ont déçu

La transplantation hépatique auxiliaire a l'avantage de ne pas imposer l'hépatectomie totale, mais la production d'oxalate par le foie propre restant est majeure et ne permet pas l'amélioration escomptée ; elle est donc contre-indiquée car expose aux risques l'immunosuppression sans bénéfice métabolique [29].

Oxalobacter formigenes est une bactérie anaérobie saprophyte de la flore intestinale qui dégrade l'oxalate alimentaire. De ce fait, un essai basé sur l'ingestion de gélules contenant de grandes quantités d'*Oxalobacter formigenes* a été conduit mais sans résultat significatif sur l'oxalurie ou l'oxalémie [30].

La pyridoxamine peut chélater des précurseurs de l'oxalate et a montré son efficacité sur des modèles animaux, mais sa tolérance et son efficacité chez l'homme ne sont pas validées.

Certaines petites molécules, capables de diffuser largement dans les cellules, agissent comme chaperonnes et permettent aux protéines mutées nouvellement synthétisées de recouvrer une conformation tridimensionnelle normale [31]. Ces molécules chaperonnes peuvent trouver des applications dans les anomalies de conformation des protéines, comme c'est le cas pour certains génotypes d'HP1. Toutefois, outre l'effet chaperonne que l'on peut d'ailleurs attribuer au phosphate de pyridoxine, aucun résultat significatif n'a été publié à ce jour [32].

La greffe d'hépatocytes a été initiée à partir d'un modèle murin $Agxt^{-/-}$ en associant irradiation hépatique et expression de HGF (*hepatic growth factor*). L'injection d'hépatocytes d'animaux $Agxt^{+/+}$ est réalisée par voie intrasplénique, permettant un taux de colonisation hépatocytaire de plus de 90 % après 24 semaines. Cette repopulation cellulaire permet une diminution de l'oxalurie et une réduction de la cristallurie. Chez l'homme, cela peut représenter une solution d'attente à la transplantation hépatique, mais l'amélioration observée n'est que transitoire et nécessite en outre une immunosuppression non dénuée de risque.

La thérapie génique est séduisante dans ce contexte et la transduction de l'AGT dans des hépatocytes a permis quelques résultats encourageants sur des modèles murins [33]. Toutefois, dans le cas particulier de l'HP1, indépendamment des difficultés liées à la multiplicité des mutations, les vecteurs actuels ne permettent pas d'obtenir un taux de transfection suffisant ni les moyens d'assurer un adressage péroxysomal

sélectif, et son application en pathologie humaine est encore lointaine. Actuellement, la limitation de la transduction est principalement liée à l'immunogénicité des vecteurs viraux mais des travaux récents utilisant un nouveau vecteur simien recombinant (SV40) peut ouvrir de nouvelles perspectives car a priori non immunogène chez l'homme [34].

HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 2

L'HP2 est beaucoup plus rare que l'HP1 ; la transmission est autosomique récessive et l'affection semble plus fréquente dans la population asiatique (Tableau I).

Diagnostic

Outre l'hyperoxalurie, le phénotype biochimique de l'HP2 est caractérisé par une élimination accrue de L-glycérate. Le diagnostic est le plus souvent porté entre 18 et 24 mois ; il s'agit généralement d'une symptomatologie lithiasique. La survenue d'infections urinaires et l'existence d'une néphrocalcinose sont moins fréquemment mentionnées que pour l'HP1. La fonction rénale est habituellement normale au moment du diagnostic et la FG reste préservée plus longtemps que dans l'HP1. La présentation globale de l'HP2 est en effet moins sévère que dans l'HP1, probablement du fait d'une moindre élimination urinaire d'oxalate.

La recherche d'une HP2 mérite d'être réalisée chaque fois qu'un patient présente une symptomatologie compatible avec une HP1 mais sans hyperglycolaturie, avec une augmentation de la L-glycératurie ou lorsque le séquençage du gène *AGXT* est négatif.

Approche moléculaire

Le gène muté (*GRHPR*) code pour la glyoxylate-réductase/hydroxypyruvate-réductase ; il est localisé sur le chromosome 9p11. Une quinzaine de mutations ont été décrites ; les plus fréquentes dont Gly165Asp et delG codon 35.

L'enzyme est normalement présente dans les leucocytes, les reins et le foie où l'activité enzymatique est la plus importante.

Traitement

Le traitement conservateur suit les mêmes recommandations que pour l'HP1, mais la pyridoxine n'est pas justifiée. Certains patients atteints d'HP2 ont pu bénéficier d'une transplantation rénale isolée au stade d'IRCT, mais le risque de précipitation d'oxalate dans le greffon rénal n'est pas négligeable si la thésaurismose est importante au moment de la greffe, sans pour autant relever de la transplantation hépatique [35].

Comme pour l'HP1, l'utilisation d'un traitement par ARN interférant pouvant inhiber l'expression du gène de la lactico-déshydrogénase-A (LDH-A) est à l'étude chez l'homme.

HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 3

L'HP3 résulte de mutations perte de fonction dans le gène *HOGA1*. HOGA1 est la dernière enzyme mitochondriale (4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase) de la voie hydroxyproline-glyoxylate (Tableau I, Figure 1) [36].

Le phénotype est beaucoup moins sévère que dans le type 1 et même le type 2. Il s'agit habituellement de calculs à répétition débutant dans la petite enfance, mais la fonction rénale n'est que rarement altérée [37]. Le diagnostic biochimique repose sur les marqueurs urinaires et notamment le rapport 4-hydroxyglutarate/créatinine (N < 2 mmol/mol). De ce fait, la fréquence réelle de l'HP3 est probablement sous-estimée chez les sujets lithiasiques, notamment à l'âge adulte.

Le traitement se limite à l'hydratation et à l'utilisation du citrate.

CONCLUSION

L'hyperoxalurie primitive de type 1 est une affection gravissime dont le diagnostic est trop souvent retardé, même s'il est assez simple à confirmer lorsqu'il a été évoqué. Le traitement est lourd pour les patients, pour leur entourage et pour la société. De nombreuses perspectives de recherche sont néanmoins engagées, avec des espoirs thérapeutiques légitimes à court terme. Les autres types d'hyperoxalurie primitive sont progressivement démembrés en dépit de leur extrême rareté.

RÉFÉRENCES

[1] Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. N Engl J Med 2013;369: 649-58.

[2] Tang X, Bergstralh EJ, Mehta RA, Vrtiska TJ, Milliner DS, Lieske J. Nephrocalcinosis is a risk factoer for kidney failure in primary hyperoxaluria. Kidney Int 2014;87: 623-31.

[3] Mulay R, Kulkarni OP, Rupanagudi KV, Migliorini A, Darisipudi MN, Vialysane A, et *al.* Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1β secretion. J Clin Invest 2013;123: 236-46.

[4] Bacchetta J, Farlay D, Abelin-Genevois K, Lebourg L, Cochat P, Boivin G. Bone impairment in oxalosis: an ultrastructural bone analysis. Bone 2015;81: 161-7.

[5] Porowski T, Zoch-Zwierz W, Konstantynowicz J, Korzeniecka-Kozerka A, Michaluk-Skutnik J, Porowska H. Reference values of plasma oxalate in children and adolescents. Pediatr Nephrol 2008;23: 1787-94.

[6] Hulton SA. The primary hyperoxalurias: a practical approach to diagnosis and treatment. Int J Surg 2016;36 : 649-54.

[7] Brooks ER, Hoppe B, Milliner DS, Salido E, Rim J, Krevitt LM, et *al.* Assessment of urine proteomics in type 1 primary hyperoxaluria. Am J Nephrol 2016;43: 293-303.

[8] Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et *al.* Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. Nephrol Dial Transplant 2012;27: 1729-36.

[9] Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux MF, Janssen F, Liutkus A, et *al.* Genotype-phenotpe correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg *AGXT* mutation is associated with a better outcome. Kidney Int 2010: 77: 443-9.

[10] Nagara M, Tiar A, Ben Halim N, Ben Rhouma F, Messaoud O, Bouyacoub Y, et *al.* Mutation spectrum of primary hyperoxaluria type 1 in Tunisia: implication for diagnosis in North Africa. Gene 2013;527: 316-20.

[11] Morgan SH, Purkiss P, Watts RWE, Mansell MA. Oxalate dynamics in chronic renal failure — Comparison with normal subjects and patients with primary hyperoxaluria. Nephron 1987;46: 253-7.

[12] Jorge P, García González J, Rebollo SG, García S, Bosa F, Laynez I, et *al.* Myocardial infiltrate by oxalate. J Am Coll Cardiol 2013;62: e525.

[13] Fargue S, Harambat J, Gagnadoux MF, Tsimaratos M, Janssen F, Llanas B, et *al.* Effect of conservative treatment on the renal outcome of children with primary hyperoxaluria type 1. Kidney Int 2009;76: 767-73.

[14] Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, Franklin J, Hero B, Beck B, et *al.* Vitamin B6 in primary hyperoxaluria: first prospective trial after 40years of practice. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9: 468-77.

[15] Fargue S, Rumsby G, Danpure CJ. Multiple mechanisms of action of pyridoxine in primary hyperoxaluria type 1. Biochem Biophys Acta 2013;1832: 1776-83.

[16] Poulin LD, Riopel J, Castonguay V, Mac-Way F. Acute oxalate nephropathy induced by oral high-dose vitamin C alternative treatment. Clin Kidney J 2014;7: 218.

[17] Carrasco Jr. A, Granberg CF, Gettman MT, Milliner DS, Krambeck AE. Surgical management of stone disease in patients with primary hyperoxaluria. Urology 2015;85: 522-6 12..

[18] Al-Abadi E, Hulton SA. Extracorporeal shock-wave lithotripsy in the management of stones in children with oxalosis — still the first choice? Pediatr Nephrol 2013;28: 1085-9.

[19] Bollée G, Cochat P, Daudon M. Recurrence of crystalline nephropathy after kidney transplantation in APRT deficiency and primary hyperoxaluria. Can J Kidney Health Dis 2015;2: 31-40.

[20] Khorsandi SE, Samyn M, Hassan A, Vilca-Melendez H, Waller S, Shroff R, et *al.* An institutional experience of preemptive liver transplantation for pediatric primary hyperoxaluria type 1. Pediatr Transplant 2016;20: 523-9inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy. Kidney Int 2013;84: 895-901.

[21] Duclaux-Loras R, Bacchetta J, Berthiller J, Rivet C, Demède D, Javouhey E, et *al.* Pediatric combined liver-kidney transplantation: a single-center experience of 18 cases. Pediatr Nephrol 2016;31: 1517-29.

[22] Jouvet P, Priqueler L, Gagnadoux MF, Jan D, Beringer A, Lacaille F, et *al.* Crystalluria: a clinically useful investigation in chidren with primary hyperoxaluria post-transplantation. Kidney Int 1998;53: 1412-6.

[23] Wood KD, Holmes RP, Knight J. RNA interference in the treatment of renal stones: current status and future potentials. Int J Surg 2016;36: 713-6.

[24] Liebow A, Li X, Racie T, Hettinger J, Bettencourt BR, Najafian N, et *al.* An investigational RNAi therapeutic targeting glycolate oxidase reduces oxalate production in models of primary hyperoxaluria. J Am Soc Nephrol 2017;28: 494-503.

[25] Frishberg Y, Zeharia A, Lyakhovetsky R, Bargal R, Belostotsky R. Mutations in HAO1 encoding glycolate oxidase cause isolated glycolic aciduria. J Med Genet 2014;51: 526-9.

[26] Wang M, Xu M, Long Y, Fargue S, Southall N, Hu X, et *al.* High Throughput cell-based assay for identification of glycolate oxidase inhibitors as a potential treatment for primary hyperoxaluria type 1. Sci Rep 2016;6: 34060.

[27] Roncador A, Oppici E, Talleli M, Pariente AN, Donini MD, Dusi S, et *al.* Use of polymer conjugates for intraperoxisomal delivery of engineered human alanine: glyoxylate aminostransferase as a protein therapy for primary hyperoxaluria type I. Nanomed Nanotechnol Biol Med 2016 (Epub).

[28] Knauf F, Asplin JR, Granja I, Schmidt IM, Moeckel GW, David RJ, Flavell RAet al. NALP3-mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy. Kidney Int 2013;84: 895-901.

[29] Elias N, Kawai T, Ko DSC, Saidi R, Tolkoff-Rubin N, Wicky S, et *al.* Native portal vein embolization for persistent hyperoxaluria following kidney and auxiliary partial liver transplantation. Am J Transplant 2013;13: 2739-42.

[30] Hoppe B, Niaudet P, Salomon R, Harambat J, Hulton SA, Van't Hoff W, et *al.* A randomised phase I/II trial to evaluate the efficacy and safety of orally administered *Oxalobacter formigenes* to treat primary hyperoxaluria. Pediatr Nephrol 2016 (Epub).

[31] Madoux F, Janovick JA, Smithson D, Fargue S, Danpure C, Scampavia L, et *al.* Development of a phenotypic high-content assay to identify pharmacochaperone drugs for the treatment of primary hyperoxaluria type 1 by high-throughput screening. Assay Drug Dev Technol 2015;13: 16-24.

[32] Cellini B, Montioli R, Oppici E, Astegno A, Borri Voltattorni C. The chaperone role of the pyridoxal 5′-phosphate and its implications for rare diseases involving B6-dependent enzymes. Clin Biochem 2014;47: 158-65.

[33] Salido E, Li XM, Lu Y, Wang X, Santana A, Roy-Chowdhury N, et *al.* Alanine-glyoxylate aminostransferase-deficient mice, a model for primary hyperoxaluria that responds to adenoviral gene transfer. Proc Natl Acad Sci 2006;103: 18249-54.

[34] Toscano MG, van der Velden J, van der Werf S, Odijk M, Roque A, Camacho-Garcia RJ, et *al.* Generation of a vero-based packaging cell line to produce SV40 gene delivery vectors for use in clinical gene therapy studies. Mol Ther Methods 2017;6: 124-34.

[35] Naderi GH, Latif AH, Tabassomi F, Esfahami ST. Failure of isolated kidney transplantation in a pediatric patient with primary hyperoxaluria type 2. Pediatr Transplant 2014;18: E69-73.

[36] Belototsky R, Pitt JJ, Frishberg Y. Primary hyperoxaluria type III — a model for studying perturbations in glyoxylate metabolism. J Mol Med 2012;90: 1497-504.

[37] Allard L, Cochat P, Leclerc AL, Cachat F, Fichtner C, Carla de Souza V, et *al.* Renal function can be impaired in children with primary hyperoxaluria type 3. Pediatr Nephrol 2015;30: 1807-13

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, n°s 7-8-9, 1377-1384, séance du 17 octobre 2017

COMMUNICATION

Athérome et insuffisance rénale : la revascularisation peut-elle améliorer la fonction rénale ?

Mots-clés : Sténose de l'artère rénale. Revascularisation. Maladie athéromateuse réno-vasculaire. Insuffisance Rénale. Fonction Rénale.

Atherosclerotic renovascular disease. May revascularization improve renal function?

Keywords: Renal artery stenosis. Revascularization. Atherosclerotic renovascular disease. Renal Insufficiency. Kidney Function.

Jacques ROTTEMBOURG *

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt avec cet article.

RÉSUMÉ

Le vieillissement de la population et le développement de l'athérome a entrainé une augmentation de la prévalence de la maladie réno-vasculaire athéromateuse. Le traitement médical et la prise en charge globale s'est améliorée au cours des trente dernières années. Malgré le développement des techniques de revascularisation, il n'est toujours pas clair de définir quel type de patients pourrait au mieux en bénéficier. Les études faisant état de la fonction rénale sont retenues pour cet article : traitement médical ou revascularisation ? Quelles sont les pratiques, dans la maladie athéromateuse réno-vasculaire, susceptibles d'améliorer la fonction rénale.

SUMMARY

With the aging of the population, there is an increase in the prevalence of the atherosclerotic renovascular disease. Medical management of this disease, as with other atherosclerotic

* Service de Néphrologie — Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83 Boulevard de l'Hôpital 6 75013 Paris, France. Courriel : jacques.rottembourg@wanadoo.fr

Tirés-à-part : Professeur Jacques Rootembourg, même adresse
Article reçu le 14 octobre 2017

conditions has improved over the last thirty years. Despite the widespread availability of endovascular revascularization procedures, there is inconsistent evidence for the benefit of revascularization. Moreover, the benefit for renal function appears to be not clear. In this review, we provide an overview of the atherosclerotic renovascular disease and its effects on renal function. We present the currently available evidence for best practice in the management of patients with atherosclerotic renal stenosis as a treatment to improve renal function.

INTRODUCTION

Sous nos climats, 90 % des sténoses de l'artère rénale sont d'origine athéromateuse. Avec une prévalence de l'ordre de 5 % chez les patients hypertendus, la sténose athéromateuse de l'artère rénale (SAAR) représente la seconde cause d'hypertension artérielle (HTA) secondaire après l'insuffisance rénale chronique (IRC) et s'avère en constante augmentation en raison du vieillissement de la population [1, 2]. Elle serait responsable de 5 à 10 % des causes d'IRC atteignant particulièrement la population âgée de plus de 65 ans [3, 4]. Alors que l'approche médicamenteuse non interventionnelle extrapolée de celle des autres atteintes athéromateuses est relativement bien codifiée, le bénéfice de l'angioplastie endo-luminale est controversé depuis la publication des résultats des derniers essais randomisés [5-7].

Nous tenterons dans cet article d'apporter l'éclairage adéquat sur le problème de la fonction rénale et de son amélioration ou non, par des méthodes invasives ou non invasives.

Pronostic de la Maladie Athéromateuse Réno-Vasculaire (MARV).

La mortalité des patients atteints de MARV est six fois plus importante d'une cause cardio-vasculaire que d'une insuffisance rénale. La mortalité annuelle dans les registres américains serait de 16,3 %, 3 fois plus importante que celle d'une population de même âge, non atteint de MARV [8]. Les données les plus récentes donneraient une mortalité de l'ordre de 8 % [5]. La MARV reste un facteur pronostic péjoratif indépendant : dans la maladie coronaire les risques de mortalité sont 1,5 fois plus élevés en présence d'une MARV [9] et 3 fois plus élevé en présence d'une pathologie vasculaire périphérique [10]. Au stade de la dialyse les chiffres sont inégaux : une enquête retrouve une mortalité plus élevée dans un centre [11], alors que le registre américain ne note pas pour la MARV une mortalité plus importante quand la dialyse est entreprise [12].

De base en présence d'une MARV, la perte annuelle de fonction rénale dans les essais contrôlés est de l'ordre de 1 à 2 ml/min/1,73 m^2/an [13], avec 4 % des patients évoluant vers une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), chaque année [14]. Les différents registres reportent qu'en Grande Bretagne, la MARV serait responsable d'environ 14 % des patients incidents en dialyse [15], alors qu'en France la MARV serait à l'origine d'environ 25 % des patients incidents en dialyse [16]. La pathogénie des dégâts rénaux de la MARV est complexe et ne s'explique pas

uniquement par le degré de sténose que l'on observe dans la SAR ; certes les lésions progressent, mais depuis l'introduction des statines, semble-t-il de façon moins rapide [17].

Le lien n'est pas clair entre progression de la MARV et fonction rénale. Cheung sur 142 patients avec un seul rein fonctionnel a montré qu'il n'y avait pas de lien entre progression de la maladie athéromateuse et fonction rénale : des détails locaux comme l'ischémie intra-rénale, la progression de l'atrophie semblent plus importants [18]. Déterminer les facteurs qui sont susceptibles d'entraîner une amélioration de la fonction rénale par revascularisation par rapport aux situations vouées à l'échec parait capital [19].

Le traitement de la maladie athéromateuse réno-vasculaire

Il existe peu d'arguments pour penser que dans tous les cas le traitement médical seul peut suffire : les bloqueurs du Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone et les médicaments hypolipémiants sont les thérapeutiques de base associées à la réduction des facteurs de risque [20]. L'étude CORAL a introduit en plus les antiagrégants plaquettaires [6]. Les interventions chirurgicales et l'angioplastie entraînent les mêmes résultats anatomiques avec en faveur de l'angioplastie l'absence de mortalité post-chirurgicale qui peut monter à 10 % [21]. La plupart des études cliniques tiennent compte de la pression artérielle systolique et diastolique, du nombre de médications prescrites et de la fonction rénale, alors que les recommandations souvent un peu en retard ne retiennent comme indications de l'angioplastie que l'œdème pulmonaire, l'hypertension réfractaire et l'insuffisance rénale avancée.

La revascularisation et ses effets sur la fonction rénale

Des études isolées sont plus ou moins convaincantes, mais il a fallu attendre les deux importantes études que sont ASTRAL et CORAL pour se faire une réelle idée.

Beutler [22] a étudié, sur une série de 63 patients présentant une sténose ostiale de l'artère rénale et une insuffisance rénale progressive, les effets de l'angioplastie. La créatinine pré-angioplastie est en moyenne à 171 μmol/L. Parmi ces patients, 26 sont stables avec un chiffre moyen de créatinine à 153 μmol/L 12 mois avant l'angioplastie (131-175 μmol/L), à 155 μmol/L au moment de l'angioplastie et à 159 μmol/L un an après la procédure. Par contre 36 patients sont instables avec un chiffre de créatinine un an avant à 132 μmol/L, au moment de l'angioplastie à 182 μmol/L et un an après de nouveau à 154 μmol/L. Dans cette étude l'amélioration de la fonction rénale n'est sensible que pour les patients aggravant la fonction rénale et ayant un réel déficit rénal.

Webster [23] étudie 135 patients, dont 55 d'entre eux sont randomisés, avec une hypertension artérielle prononcée, avec au moins deux médicaments et ayant une SAR supérieure à 50 %. Tous ces patients vont avoir une angioplastie et les résultats sont étudiés par groupe de patients : 28 patients avec une sténose bilatérale, 27 avec

une sténose unilatérale et 75 patients non randomisés. L'amélioration de la fonction rénale ne se fait que dans le groupe de patients ayant une SAR bilatérale, alors qu'il n'y a pas d'amélioration chez les patients ayant une SAR unilatérale (Tableau 1). 40 des 135 patients ont présenté des complications dont 11 des problèmes hémorragiques.

Tableau 1. — Étude de Webster [23]. Valeurs de la créatinine et nombre de patients présentant une sténose bilatérale ou unilatérale (randomisés) et chez des patients non randomisés traités par angioplastie ou traitement médical seul.

	Intervention			*Medical*		
	Creatinine	*s.d.*	*No.*	*Creatinine*	*s.d.*	*No.*
Bilateral						
4 week run-in	182	108	12	148	49	16
6 months	183	88	12	157	43	13
Most recent	192	127	12	152	49	16
Unilateral						
4 week run-in	138	62	13	168	106	14
6 months	144	66	11	207	126	10
Most recent	146	84	12	168	107	14
Non-randomised						
4 week run-in	169	85	28	145	72	47
6 months	166	87	21	136	57	38
Most recent	182	118	28	149	75	46

Van de Ven [24] randomise 86 patients présentant une SAR et vont bénéficier d'une angioplastie en un groupe avec stent et un groupe avec angioplastie seule. Le suivi se fait sur six mois et il n'y a pas de différence, en ce qui concerne la fonction rénale entre les deux groupes. Van Jaarsveld [25] randomise 106 patients ayant une SAR supérieure à 50 % en deux groupes : angioplastie ou traitement médical. A 3 mois on observe dans le groupe angioplastie une discrète amélioration de la fonction rénale, mais qui ne se maintient pas et la clairance de la créatinine est identique à 6 mois. Une méta-analyse regroupant plusieurs de ces études montre que globalement à 6 mois, il n'y a pas d'amélioration de la fonction rénale que les patients aient ou non bénéficiés d'une angioplastie [26]. L'étude STAR qui précède les deux grandes études qui vont suivre ne trouve pas d'amélioration sur la fonction rénale [27].

L'étude ASTRAL [5] inclut 806 patients atteints de MARV et traités après randomisation soit par angioplastie et traitement hypotenseur, soit par traitement hypotenseur seul. Au décours d'un suivi de 5 ans les deux approches thérapeutiques étaient comparées par l'évolution de la fonction rénale (clairance de la créatinine et inverse de la créatinine plasmatique [relation linéaire avec la fonction rénale]) des chiffres tensionnels de la mortalité et le délai avant le premier événement rénal ou cardiovasculaire. Le tableau 2 montre qu'il n'y a pas de différence dans les deux groupes

Tableau 2. - Traitement des sténoses athéromateurses de l'artère rénale avec ou sans angioplastie dans ASTRAL

		Angioplastie/stent + antihypertenseurs	Antihypertenseurs seuls	p =
Inclusion	Patients (n =)	403	403	
	– Age (ans)	70	71	0,75
	– Créatinine (µmol/l)	179	178	0,85
	– PA (mmHg)	149/76	152/76	0,07/0,63
Procédure	Complications (n =)	38 (9 %), 2 décès		
Suivi	Pente 1/créatinine = f(t)*	-0,07 x 10-3	-0,13 x 10-3	0,06
	Dialyse (n =)	30 (8 %)	31 (8 %)	
	Evénements CV majeurs	238 (141 pts)	244 (145 pts)	0,96
A 5 ans	Patients (n =)	71	62	
	– Créatinine (mmol/l)	200	190	
	– PA (mmHg)	140/75	140/72	

*Index à relation linéaire à la fonction rénale.

L'étude CORAL [6] qui se fixe des critères essentiellement cliniques et pronostiques, vient probablement clore le débat sur la revascularisation des SAR d'origine athéromateuse. Les 947 patients (âge moyen 69 ans) sont inclus si la SAR est associée à une hypertension artérielle nécessitant un traitement par au moins deux hypotenseurs, et/ou une atteinte de la fonction rénale. Le bénéfice du stent en complément du traitement médical seul (groupe témoin) est évalué sur un critère primaire de jugement composite combinant mortalité de cause cardio vasculaire ou rénale, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou rénale, dialyse ou transplantation rénale. Les résultats qui ne permettent pas de penser que la revascularisation est meilleure sont regroupés sur le tableau 3.

Quels sont donc les patients qui peuvent bénéficier éventuellement d'une revascularisation ? Une analyse récente rétrospective dans un seul centre a essayé de regrouper les différentes présentations cliniques des patients avec MARV. 467 patients ont été analysés : les patients dits à haut risque c'est-à-dire avec œdème pulmonaire, hypertension réfractaire, ou insuffisance rénale rapidement progressive (237 patients) sont comparés à 230 patients qui ne présentaient pas ces manifestations. Il semble que pour les patients avec œdème pulmonaire il y ait une nette amélioration de la mortalité lorsqu'un geste de revascularisation est effectué. Si l'on associe œdème pulmonaire et insuffisance rénale progressive rapide, là aussi on assiste à une amélioration de la situation clinique après revascularisation. Mais dans aucun cas la fonction rénale ne s'améliore [13].

Revascularisation pour d'autres causes

La MARV est la cause la plus fréquente sous nos climats de SAR. Mais il en existe d'autres : dysplasie fibro-musculaire, vascularite, dissection aortique, phénomènes emboliques peuvent exister.

La dysplasie fibro-musculaire est une pathologie non athéromateuse, non inflammatoire qui atteint surtout les femmes âgées de 15 à 65 ans. Le tableau le plus

Tableau 3. — Évolutions comparées des malades ayant une sténose de l'artère rénale en fonction du stenting dans CORAL

	Stent + traitement médical	Traitement médical seul	p =
Patients (n =)	459	472	
Age	69,3±9,4	69± 9	
Diabète (%)	32,4	34,3	
Sténose bilatérale (%)	22	18,1	
Critère primaire de jugement, composite* (n =)	161 (35,1 %)	169 (35,8 %)	0,58
Mortalité cardiovasculaire (n =)	41 (8,9 %)	45 (9,5 %)	0,60
Mortalité rénale (n =)	2 (0,4 %)	1 (0,2 %)	0,60
IDM (n =)	40 (8,7 %)	37 (7,8 %)	0,70
AVC (n =)	16 (3,5 %)	23 (4,9 %)	0,23
Insuffisance cardiaque (n =)	39 (8,5 %)	39 (8,3 %)	0,99
Insuffisance rénale progressive (n =)	77 (16,8 %)	89 (18,9 %)	0,34
Nécessité de dialyse ou transplantation (n =)	16 (3,5 %)	8 (1,7 %)	0,11

* : composite clinique *cf.* texte.

habituel est celui d'une hypertension artérielle, avec parfois une note cérébrale, des accidents vasculaires cérébraux, des migraines sévères. Au plan thérapeutique une méta-analyse de 70 cas montre que l'angioplastie est efficace sur l'hypertension artérielle dans près d'un cas sur deux. Les meilleurs succès sont sur les patients jeunes. Cette méta-analyse ne trouve pas d'amélioration de la fonction rénale quand celle-ci est détériorée [28].

Au cours des vascularites de type Takayasu, le traitement immunosuppresseur est indispensable et au départ il n'y a pas de place pour la revascularisation. Certaines pathologies évoluent vers la chronicité, et une situation sténotique peut s'installer souvent accompagnée d'insuffisance rénale et parfois de défaillance cardiaque. Une étude rétrospective sur 66 patients a permis dans 25 % des cas de contrôler la pression artérielle par une procédure de revascularisation. [29]. Une étude prospective sur 27 patients, a montré une amélioration de la fonction rénale après revascularisation avec une clairance de la créatinine qui passe de 76 à 88 ml/min ($p<0.005$) [30].

CONCLUSION

S'il existe de rares cas qui permettent d'envisager l'amélioration de la fonction rénale après revascularisation dans le cadre des SAR, la situation n'est pas claire dans la

plupart des MARV. Dans cette pathologie le traitement médical reste la pierre angulaire du traitement, et la recherche et le contrôle des facteurs de risque nécessaires. Bien qu'il reste en suspens quelques situations, dans la plupart des cas la revascularisation ne fait plus partie du traitement des MARV associées à une insuffisance rénale. Cette revascularisation peut être proposée dans quatre situations :

- Déclin progressif de la filtration glomérulaire au cours du traitement de l'HTA
- HTA résistante malgré un traitement médical optimal
- Déclin rapide de la filtration glomérulaire malgré un contrôle de l'HTA
- Déclin de la filtration glomérulaire sous IEC et/ou ARA II, OAP sans dysfonction VG, HTA maligne.

RÉFÉRENCES

[1] Safian RD, Textor SC. Renal artery stenosis. N Engl J Med. 2001;344:431-42.

[2] Derkx FH, Schalekamp MA. Renal artery stenosis and hypertension. Lancet 1994;344:237-9.

[3] Levin A, Linas S, Luft FC, Chapman AB, Textor S, for the ASN HTN advisory group. Controversies in renal artery stenosis: a review by the American Society of Nephrology Advisory Group on Hypertension. Am J Nephrol.2007;27:212-20.

[4] Harden P, MacLeod M, Rodger R, Baxter G, Connell J, Dominiczak A et *al.* Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. Lancet 1997;349:1133-6.

[5] Investigators ASTRAL. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG et *al.* Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. N Engl J Med. 2009;361:1953-62.

[6] Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Heinrich W, Reid DM et *al.* Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2014;370:13-22.

[7] Bax L, Woittiez AJJ, Kouwenberg HJ, Mali WPTM, Buskens E, Beek FJA et *al.* Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150:840-8.

[8] Kalra PA, Guo H, Kausz AT, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Ishani A, Collins AJ, Folry RN. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. Kidney Int.2005 ; 68:293-301.

[9] Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renovascular disease predicts mortality in patient undergoing coronary angiography. Kidney Int.2001 ; 60:1490-97.

[10] Amighi J Schlager O, Haumer M, Dick P, Miekusch W, Loewe C, Böhmig G, Koppensteiner R, Minar E, Schillinger M. Renal artery stenosis predicts adverse cardiovascular and renal outcome in patients with peripheral artery disease. Eur J Clin Invest.2009;39:784-92.

[11] Mailloux LU, Napolitano B, Belluci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease: incidence clinical correlates and outcomes;a 20-year clinical experience. Am J Kidney Dis.1994;24:622-9.

[12] Guo H, Kalra PA, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Collins AJ, Foley RN. Atherosclerotic renovascular disease in older US patients starting dialysis 1996 to 2001. Circulation. 2007;115:50-8.

[13] Ritchie J, Green D, Chrysochou C, Chalmers N, Foley RN Kalra PA. High-risk clinical presentation in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. Am J Kidney Dis.2014;63:186-97.

[14] Chrysochou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. Prog Cardiovasc Dis.2009;52:184-95.

[15] Gigl J, Methven S, Casula A, Castledine C. UK registry 19th Annual report: Chapter 1 UKRRT. Adult incidence in 2015, National and Centre Specific analyses. Nephron 2017;13 (Suppl1):11-44.

[16] Agence de la Biomédecine. Rapport REIN 2015;2017.www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein2015.pdf.

[17] Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, Puma JA, Schawb SJ, Philipps HR, Stack RS, Conlon PJ. Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheteriszation. Am Heart J.1998;136:913-18.

[18] Cheung CM, Wright JR, Shurrab AE, Mamtora H, Foley RN, O'Donoghue DJ, Waldeek S, Kalra PA. Epidemiology of renal dysfunction and patient outcome in atherosclerotic renal artery occlusion. J Am Soc Nephrol. 2002;13:149-57.

[19] Tuttle K. Renal parenchymal injury as a determinant of clinical consequences in atherosclerotic renal artery stenosis. Am J Kidney Dis. 2002;39:1321-2.

[20] Fournier T, Sens F, Rouvière O, Million A, Juillard L. Prise en charge de la sténose athéromateuse de l'artère rénale en 2016. Néphrol Therap. 2017;13:1-8.

[21] Modrall JG, Rosero EB, Smith ST, Akro FR, Valentine RJ, Clagett GP, Timaran CH. Operative mortality for renal artery bypass in the United States: results from the National Inpatient Sample. J Vasc Surg. 2008;48:317-22.

[22] Beutler JJ, Van Ampting JMA, Van de Ven PJG, Koomans HA, Beek FJA, Woittiez AJJ, Mali WPTM. Long term effects of arterial stenting on kidney function for patients with ostial atherosclerotic renal artery stenosis and renal insufficiency. J Am Soc Nephrol. 2001;12:1475-81.

[23] Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J et *al.* Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertension patients with atheromatous renal artery stenosis. J Hum Hypert. 1998;12:329-35.

[24] Van de Ven PJG, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJA, Voittiez AJJ, Buskens E, Koomans HA, Mali WPT. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomized trial. Lancet 1999;353:282-6.

[25] Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FHM, Deinum J, Postma CT, Dees A et *al.* The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. DRASTIC. N Engl J Med. 2000;342:1007-14.

[26] Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL . Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic reno-vascular disease: a meta-analysis of randomised trials. Nephrol Dial Transplant 2003;18:298-304.

[27] Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150:840-8.

[28] Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia. Hypertension.2010;56:525-32.

[29] Sharma S, Gupta H, Saxena A, Khotari SS, Taneja K, Guleria S, Rajani M. Results of renal angioplasty in non specific aortoarteritis (Takayasu disease). J Vasc Interv Radiol. 1998;9:429-35.

[30] Weaver FA, Kumar SR, Yellin AE, Anderson S, Hood DB, Rowe VL, Kiridou R, Kohl RD, Alexander J. Renal revascularization in Takayasu arteritis-induced renal artery stenosis. J Vasc Surg. 2004;39:749-57.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1385-1394, séance du 5 décembre 2017

COMMUNICATION

Cardio-oncologie : un partenariat indispensable

Mots-clés : Cardio-oncologie. Cardiotoxicité. Chimiothérapie. Radiothérapie

Cardio-oncology : a necessary partnership

Key-words: Cardio-oncology. Cardiotoxicity. Chemotherapy. Radiotherapy

Michel DESNOS *

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

RÉSUMÉ

La cardio-oncologie (ou onco-cardiologie) est un nouveau champ médical à développement rapide qui a pour but de prévenir et prendre en charge les affections cardiovasculaires chez les patients atteints de cancer, avant pendant et après leur traitement. L'augmentation de l'incidence des cancers s'accompagne d'une amélioration de leur pronostic, au prix d'une cardiotoxicité fréquente liée aux chimiothérapies et à la radiothérapie. Cette nouvelle population grandissante de patients n'est pas aujourd'hui prise en charge de façon optimale et justifie la mise en place d'équipes soignantes dédiées avec des programmes de soins et de surveillance communs multidisciplinaires et structurés. Cette nouvelle thématique interdisciplinaire médicale et scientifique, génère par ailleurs un inépuisable champ de recherche.

SUMMARY

Cardio-oncology (or onco-cardiology) is a new rapidly developing medical field designed to prevent and manage cardiovascular disease in cancer patients before, during and after their treatment. The growing incidence of cancers goes along with an improvement in their prognosis, at the expense of frequent cardiotoxicity linked to chemotherapy and radiothe-

* Département de cardiologie adulte — Hôpital Marie-Lannelongue 133 rue de la Résistance, 92350 Le Plessis Robinson

Tirés à part : Professeur Michel Desnos, même adresse
Article reçu le 24 mars 2017, accepté le 12 juin 2017

rapy. This new and growing population of patients is not currently being managed optimally and justifies the establishment of dedicated care teams with shared multidisciplinary and structured care and supervision programs. This new interdisciplinary subspeciality, medical and scientific, also generates an inexhaustible research field.

Le cancer et les maladies cardiovasculaires sont les deux causes les plus fréquentes de morbi-mortalité et partagent des facteurs de risque et des voies pathogéniques communes. Les chiffres de décès annuels donnés par " Santé Publique France " pour 2015 sont de 150 000 par cancer et environ 140 000 par maladies cardiovasculaires, représentant un peu moins de 60 % de la mortalité totale. On assiste actuellement à une augmentation de l'incidence des cancers (385 000 en 2015 en France versus 280 000 en 2000) et à une amélioration de leur pronostic grâce aux progrès thérapeutiques, malgré une cardiotoxicité liée aux différents traitements anticancéreux, pouvant toucher jusqu'à un tiers des patients [1]. Ce constat a stimulé une collaboration entre cliniciens et chercheurs, cardiologues et oncologues et cette cardio-oncologie se développe aujourd'hui dans de nombreux centres [2-3].

Naissance de la cardio-oncologie

La prévalence des maladies cardiovasculaires chez les patients cancéreux est plus élevée que dans une population contrôle comme le montrent différentes grandes études [4-5]. La comorbidité augmente avec l'âge : 19 % chez 44964 patients âgés de plus de 25 ans et 25 % chez les plus de 50 ans. Par ailleurs cette prévalence varie aussi en fonction de l'organe atteint par le cancer : les localisation les plus fréquentes étant le cancer du poumon (43 %), puis avec le cancer du rein (35 %), du sein (33 %), du colon (26 %) et les cancers ORL 26 % [5]. Chez les survivants de cancer, la morbi-mortalité cardiovasculaire est très élevée comme en témoignent les suivis de cohorte [6-7-8-9-10] en particulier chez les enfants. L'étude Chilhood Cancer Survivors Study regroupant plusieurs milliers de patients étudiés 15 à 25 ans après le diagnostic, retrouve une mortalité cardiaque multipliée par 8 par rapport à une population de même âge et de même sexe. Le risque d'insuffisance cardiaque est multiplié par 15, celui de cardiopathie ischémique par 10 et d'accident vasculaire par 9.

Cette nouvelle population de patients cardiaques n'est pas aujourd'hui correctement prise en charge pour deux raisons : il s'agit pour le cardiologue, de patients différents de sa clientèle habituelle, plus jeunes avec une pathogénie différente et une atteinte multi-organe [11]. Par ailleurs, il n'existe pas de recommandations spécifiques reconnues de façon internationale en l'absence de données prospectives robustes mais uniquement des consensus et avis d'experts [12], le dernier publié étant celui de la Société Européenne de Cardiologie [13]. Il est à noter que les essais médicamenteux cardiovasculaires ont exclu les cancers et que les essais médicamenteux cancéreux ont exclu les maladies cardiovasculaires.

Ce constat nécessite une prise en charge partagée, ce qui est l'objet de cette nouvelle sous spécialité, la cardio-oncologie ou onco-cardiologie. Cette alliance indispensable, médicale et scientifique entre les deux disciplines, a pour objectif la prise en

charge des patients cancéreux avec les meilleurs traitements en limitant au maximum les dégâts cardiovasculaires. Elle justifie une organisation d'équipes et de programmes communs, multidisciplinaires et structurés pour optimiser les soins avant, pendant et après le traitement anticancéreux [14]. La cardio-oncologie est née, dans les années 1970, d'observations de patients développant une insuffisance cardiaque après traitement par antracycline. Le terme apparait pour la première fois en 1996. Son développement s'est accéléré depuis le début des années 2000 avec la création d'unités cliniques dédiées, la première en Europe par Daniela Cardinale à Milan en 2009 et en France à Marseille en 2013. A l'hôpital Pompidou à Paris, une des thématiques du Département Hospitalo-Universitaire créé en 2012 était la cardio-oncologie et nous avons mis en place progressivement une structure clinique dédiée. De façon parallèle, la naissance en 2009 d'une Société Savante Internationale consacrée à ce sujet [15], d'un journal spécialisé, de sessions dédiées dans les congrès de cardiologie et d'oncologie, de réunions scientifiques spécifiques et l'explosion du nombre de publications traduisent la réalité et l'importance croissante de la problématique.

La pathogénie des maladies cardiovasculaires chez le patient cancéreux est complexe. Tous les constituants du système cardiovasculaire peuvent être atteints, avec des lésions coronaires, valvulaires, péricardiques, électriques, artérielles et veineuses, mais l'atteinte myocardique est la plus fréquente, responsable de cardiomyopathies avec insuffisance cardiaque. On pensait que les traitements anti-cancéreux (chimiothérapie ou radiothérapie) en étaient les responsables principaux via leur cardiotoxicité. Nous savons aujourd'hui que les traitements anticancéreux ne sont pas les seuls responsables [16]. En effet, ces pathologies peuvent être dues au cancer lui-même. Ainsi la thrombose veineuse est quatre fois plus fréquente chez le patient cancéreux, en dehors de tout traitement anti-cancéreux, que dans le reste de la population, dans la mesure où les cellules tumorales activent les voies de coagulation. Un troisième mécanisme est le développement accéléré des affections cardiovasculaires, en particulier en présence de facteurs de risque cardiovasculaire ou de maladies cardiovasculaires préexistantes, le cancer pouvant accélérer ou majorer ces facteurs de risque. Finalement, le plus souvent les atteintes cardiovasculaires sont liées à l'interaction des trois mécanismes.

Complications cardiovasculaires des chimiothérapies

Les cardiomyopathies surviennent après chimiothérapie classique, en particulier avec les anthracyclines et après chimiothérapie ciblée (tableau I). Ces deux types de cardiomyopathie s'opposent point par point et ont permis de définir deux types de cardiotoxicité : type 1 (anthracycline) versus type 2 (thérapies ciblées). Classiquement la doxorubicine, anthracycline la plus employée, est responsable d'une insuffisance cardiaque survenant pendant ou longtemps après le traitement [17-18]. Elle est dose dépendante, non réversible et liée à la nécrose des cardiomyocytes. Les effets du traitement cardioprotecteur sont faibles et ne permettent pas une réintroduction de la chimiothérapie. À l'inverse le trastuzumab [anticorps monoclonal dirigé contre

Tableau I. — chimiothérapies responsables d'insuffisance cardiaque

Type de chimiothérapie	**Molécule (nom commercial)**	**Fréquence**
Anthracyclines	Doxorubicine (Adriamycine)	3 à 26 %
Agents alkylants	Cyclophosphamide (Endoxan)	7 à 28 %
Antimétabolistes	Clofarabine (Evoltra)	27 %
Antimicrotubules	Docetaxel (Taxotère)	2 à 13 %
Thérapies ciblées	— Anticorps monoclonaux Trastuzumab (Herceptine)	1,7 à 20 %
	— Petites molécules Sunitinib (Sutent)	2,7 à 19 %

le récepteur HER2 (Human Epithelial Receptor de type 2)] est responsable d'une cardiomyopathie survenant pendant la chimiothérapie, non dose dépendante et réversible. Cette insuffisance cardiaque, à fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée, est liée à une dysfonction et non une mort cellulaire, expliquant sa réversibilité possible. En cas de récupération de la fonction ventriculaire gauche, la réintroduction du médicament est possible, car elle est sensible aux traitements cardioprotecteurs [11].

L'insuffisance cardiaque liée aux anthracyclines atteint 5 à 25 % des patients traités. Les facteurs favorisant cette atteinte sont l'âge avancé des malades, l'existence de facteurs de risque ou de maladies cardiovasculaires préexistantes, l'association à un autre traitement anticancéreux (chimiothérapie ou radiothérapie), mais surtout la dose délivrée d'anthracyclines. Le facteur majeur prédisposant à la cardiomyopathie est la haute dose cumulative : une dose de 400 mg, s'accompagne d'un risque d'insuffisance cardiaque d'environ 5 %, expliquant qu'il est conseillé de limiter les doses à des chiffres inférieurs, les doses usuelles actuelles étant de l'ordre de 240 à 360 mg par m^2 (par cycle de 40 à 75 mg /m^2). Au-delà de 500 mg/m^2 la probabilité d'insuffisance cardiaque est très élevée atteignant jusqu'à 30 %. Il faut noter une variabilité extrême de la toxicité aux anthracyclines d'un patient à l'autre, ainsi chez les sujets ayant une susceptibilité importante la cardiomyopathie peut survenir dès le premier cycle. L'objectif est donc d'essayer avant la chimiothérapie, d'identifier les sujets à haut risque et de dépister le plus précocement possible l'atteinte myocardique, avant l'apparition de signes cliniques et/ou d'une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche [19]. Pour se faire, on dispose de deux marqueurs, l'un biologique la troponine qui s'élève chez un tiers des patients traités par anthracycline et ce marqueur très sensible des dégâts myocardiques précède de 3 à 4 mois la baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. L'autre, la déformation myocardique (strain), mesurée en échocardiographie doppler, est un marqueur

plus précoce de l'atteinte myocardique que la fraction d'éjection ventriculaire gauche et s'élève chez 13 à 32 % des malades un an après le traitement. La mesure du strain et ses normes varient selon les différents appareils d'échocardiographie doppler. Le critère le plus souvent retenu est le Global Longitudinal Strain (GLS) et il est conseillé de prendre en compte plus qu'une valeur seuil, une baisse relative de ce paramètre (de moins de 15 %), dans les mêmes conditions de charge. Il est actuellement recommandé d'avoir une approche combinée de dépistage associant troponine, mesure de la déformation myocardique et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à l'échocardiographie. La fréquence de ce monitorage est discutée [12].

Le mécanisme de la cardiotoxicité des anthracyclines est multiple et reste incomplètement élucidé [20]. Classiquement la cardiotoxicité est liée à la formation de radicaux libres responsable de peroxydation lipidique. Le deuxième mécanisme incriminé est l'accumulation de la doxorubicine dans les mitochondries qui provoque une dysfonction mitochondriale avec trouble du métabolisme énergétique et altération du métabolisme du fer. Actuellement on privilégie l'inhibition de la topoisomérase 2B conduisant à des modifications de la synthèse protéique, via des anomalies du transcriptome notamment [21]. Ces différents mécanismes, interagissant entre eux, entrainent la mort des cellules musculaires cardiaques mais aussi une diminution des capacités régénératives du cœur (altération des cellules souches et des progéniteurs cardiaques qui pourraient expliquer les effets tardifs de cette cardiotoxicité).

L'insuffisance cardiaque peut être secondaire à de très nombreux types de chimiothérapie et en dehors des anthracyclines les médicaments les plus en cause sont les thérapies ciblées [22-23], en particulier le trastuzumab, inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase. L'histoire de la cardiotoxicité du trastuzumab est exemplaire des retombées inattendues de la cardio-oncologie. En 1987 la surexpression du récepteur HER2, mise en évidence chez 25 % des patientes atteintes de cancer du sein est corrélée à un mauvais pronostic. Dix après, en 1997, est mis au point la première thérapie ciblée anti-HER2, le trastuzumab (commercialisé sous le nom d'HERCEPTIN) doué d'une efficacité anticancéreuse remarquable. En 1979, lors des premiers essais cliniques, survient une complication inattendue, l'insuffisance cardiaque, obligeant à l'arrêt du traitement chez 2 à 17 % des patientes [24]. Cette cardiomyopathie est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement. À la suite de ces constatations, les chercheurs mettent en évidence le rôle cardioprotecteur du récepteur HER2 et d'un ligand la neuréguline indispensable au développement du cœur et au fonctionnement du système cardiovasculaire adulte. Dans les années 2010, le rôle cardioprotecteur de la neuréguline, ayant été constaté dans l'insuffisance cardiaque chez l'animal, les premières études cliniques ont montré une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les essais de phase II-III sont actuellement en cours avec la neuréguline et un de ses dérivés (cimaglermin alfa GGF2) [25].

Le mode d'action du trastuzumab est le blocage du domaine extracellulaire du récepteur HER2, récepteur présent dans les cardiomyocytes et dans les cellules

tumorales. Le trastuzumab empêche l'hétérodimérisation HER2 — HER4 et bloque les voies de signalisation intracellulaire kinase-dépendant provoquant une dysfonction des cardiomyocytes. La neuréguline (NRG1), facteur de croissance sécrétée par les cellules cardiaques endothéliales, se lie à l'isoforme HER4 et favorise l'hétérodimérisation HER4-HER2. La formation de ce complexe active dans les cardiomyocytes les voies kinases intracellulaires qui ont un rôle cardioprotecteur. Ainsi le trastuzumab conduit à la mort de la cellule tumorale, mais peut conduire au dysfonctionnement de la cellule musculaire cardiaque [20]. L'activation de HER2 étant différente dans les cellules cancéreuses et les cellules cardiaques, avec formation de dimères différents, il est possible de concevoir des médicaments ciblant la cellule tumorale ou la cellule cardiaque et l'on espère découvrir un médicament anticancéreux qui ne se compliquerait pas d'insuffisance cardiaque.

Parmi les malades traités par chimiothérapie, seule une minorité va développer une insuffisance cardiaque. À côté des profils cliniques favorisants, il existe probablement une base génétique et des études sont en cours pour rechercher les polymorphismes (variants génétiques) favorisants et/ou protecteurs, via des approches ciblées ou globales par GWAS (Genome-Wide Association Study) [26]. Pour analyser la cardiotoxicité des chimiothérapies chez les patients traités pour cancer, une autre stratégie vient d'être publiée [27]. Burridge et ses collaborateurs ont étudié les cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites (IPS pour Induced Pluripotent Stem Cell) humaines provenant de femmes traitées pour cancer du sein par doxorubicine et ayant développé ou non une cardiomyopathie. Ils ont montré que chez les patientes atteintes de cardiomyopathie existaient des altérations myocytaires (dysfonctionnement mitochondrial, anomalies de l'homéostasie calcique, diminution de l'activité anti-oxydante...) Cette technique très prometteuse, permettant une modélisation de la maladie, ouvre la porte à la médecine personnalisée [28].

À côté de l'insuffisance cardiaque, toutes les affections cardiovasculaires peuvent compliquer une chimiothérapie et en particulier l'hypertension artérielle. Les médicaments anti-angiogéniques, soit anticorps monoclonaux (bevacizumab), soit inhibiteur des récepteurs thyrosine kinases (sunitinib), ont comme effet secondaire essentiel une hypertension artérielle survenant lors des traitements chez 25 à 50 % des patients, d'apparition parfois très rapide [29]. Le mécanisme pourrait être lié soit à un déséquilibre de la balance vasomotricité/vasodilatation soit à une raréfaction capillaire. Les traitements anti-hypertenseurs classiques sont indiqués, en évitant le vérapamil ou le diltiazem, inhibiteurs du cytochrome P453 métabolisant ces chimiothérapies. Par ailleurs, les inhibiteurs du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), en particulier le Nilotinib, inhibiteur de tyrosine kinase de 2e génération [30], peuvent être responsables de thrombose artérielle (tableau II), quelle qu'en soit la localisation, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou ischémie des membres et d'autres complications cardiovasculaires, en particulier troubles du rythme et de la conduction avec allongement de l'espace QT sur l'électrocardiogramme (tableau III).

Tableau II. — Chimiothérapies responsables d'ischémie

Type de chimiothérapie	Molécule (nom commercial)	Fréquence
Antimicrotubules	Fluoro-uracile (5FU)	18 %
Agents alkylants	Cisplatine (Platinol)	2 à 8 %
Thérapies ciblées	Anticorps monoclonaux Bevacizumab (Avastin) Petites molécules Sorafenib (Néxavar) Nilotinib (Tasigna)	0,6 à 3,8 % 3 % 7 à 13 %

Tableau III. — Chimiothérapies responsables d'un allongement du QT

Type de chimiothérapie	Molécule (nom commercial)	Fréquence
Anthracyclines	Doxorubicine (Adriamycine)	*11 à 14 %*
Tyrosine-kinase inhibiteurs	Nilotinib (Tasigna) Vandetanib (Caprelsa)	*1,9 à 4,7 %* *12 à 15 %*
Histone déacétylase inhibiteurs	Depsipeptide (FK 228)	*20 à 24 %*
Arsenic trioxide	Trisenox	*35 %*

Complications cardiovasculaires de la radiothérapie.

Les complications cardiovasculaires de la radiothérapie thoracique surviennent plus souvent après traitement pour lymphome que pour cancer du sein [31]. Les facteurs de risque sont soit liés au patient (âge, facteurs de risque et maladie cardiovasculaire pré-existante) et au traitement associé (chimiothérapie), soit à la radiothérapie à la dose cumulative totale (supérieure à 30 à 35 grays) ou à la dose fraction (supérieure à 2 grays). Il existe une corrélation linéaire avec un risque d'évènement cardiovasculaire augmentant de 7.4 % par gray. Les révélations cliniques sont souvent tardives et irréversibles, en sachant que les moyens modernes de détection de la dysfonction myocardique (en particulier le strain par échocardiographie doppler) ont mis en évidence une atteinte pré-clinique précoce dans les premières semaines ou mois après radiothérapie thoracique avec une diminution du GLS (Global Longitudinal Strain) de 5 % la première année. Tous les constituants cardiaques et tous les types de vaisseaux peuvent être atteints par la radiothérapie thoracique. Les différentes lésions cardiovasculaires sont souvent associées entre elles. L'atteinte coronaire est la plus fréquente [32], souvent ostiale, pouvant survenir dans un délai de 6 à 15 ans et jusqu'à 30 ans avec un risque multiplié par 2 à 3 par

rapport à la population générale. La péricardite est soit aigue, dans l'année suivant la radiothérapie, touchant 5 % des patients et pouvant évoluer chez 20 % d'entre eux vers une forme chronique, constrictive très souvent calcifiante. La cardiomyopathie survient de façon tardive, plusieurs années ou dizaine d'années après le traitement, pouvant toucher jusqu'à 10 % des malades avec un risque multiplié par 5 par rapport à la population générale. Il s'agit d'une insuffisance cardiaque soit restrictive soit à fraction d'éjection ventriculaire gauche basse. Les valvulopathies, souvent aortiques, sont calcifiantes, avec un délai d'apparition moyen à 8 ans. La radiothérapie peut se compliquer par ailleurs de troubles conductifs, auriculo-ventriculaires ou intra-ventriculaires, pouvant nécessiter la mise en place d'un stimulateur cardiaque. Les vaisseaux sont atteints, non seulement l'aorte thoracique pouvant donner lieu à une aorte " porcelaine ", calcifiée, très fragile lors de la chirurgie ou à des sténoses carotidiennes et sous clavières. Les veines et les vaisseaux lymphatiques thoraciques peuvent eux aussi être lésés. La pathogénie des complications cardiovasculaires liée à la radiothérapie est complexe. La fibrose est l'histologie finale commune en rapport avec des lésions micro ou macrovasculaires, générant une athérosclérose accélérée et une calcification importante [13].

La morbi-mortalité cardiovasculaire est très élevée chez les sujets ayant été traités par radiothérapie thoracique [32-33] La mortalité est multipliée par 2 à 8 chez les patients traités pour lymphome et 1.1 et 2 chez les malades traités pour cancer du sein. Le risque relatif de pathologie cardiovasculaire est multiplié par 6 pour les patients traités pour lymphome, de 2 à 6 pour les patientes traitées pour cancer du sein. Le risque relatif de cardiopathie ischémique est de 4 à 7 pour les lymphomes et 1 à 2.3 pour les femmes traitées pour cancer du sein.

La prévalence actuelle des complications cardiovasculaires liées à la radiothérapie est difficile à évaluer car les études sont anciennes, rétrospectives, avec une radiothérapie classique, sans évaluation cardiovasculaire préalable et le délai très long rend l'imputabilité difficile. Enfin, l'association radiothérapie-chimiothérapie est très fréquente. Il est probable que les méthodes actuellement utilisées en radiothérapie (limitations des doses, positionnement du patient, amélioration balistique, mixage photon — électron, radiothérapie conformationnelle et l'asservissement respiratoire) aboutiront à une diminution de la fréquence de ces complications cardiovasculaires

La conduite à tenir chez un patient ayant été traité par radiothérapie n'est pas standardisée. La surveillance à long terme est recommandée, mais la fréquence et les outils de dépistage sont discutés. Les recommandations de la Société Nord-Américaine d'Imagerie et de la Société Européenne de Cardiologie ont été publiées récemment [12]. Avant toute irradiation thoracique, un bilan cardiovasculaire est indispensable avec échocardiographie. Les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être pris en charge et un bilan clinique doit être réalisé. Si des symptômes cardiovasculaires apparaissent, la prise en charge sera adaptée. Si le patient reste asymptomatique, une première évaluation sera faite à 5 ans chez les sujets à haut risque, ou sinon à 10 ans, puis une réévaluation tous les 5 à 10 ans.

La cardio-oncologie apparait comme un nouveau champ multidisciplinaire à explorer, justifiant une modification de nos pratiques et le développement d'une recherche dédiée [14]. La meilleure prise en charge de ces nouveaux patients de plus en plus nombreux, avec atteinte multisystémique, par des équipes de cardio-oncologie avec des programmes standardisés permettant un accès rapide à des examens complémentaires de qualité est indispensable. L'espoir repose sur le développement dans le même temps de recherche dans cette nouvelle spécialité. La recherche clinique pourra probablement bénéficier de l'apport des « Big Data », qui pourrait aboutir à formuler des hypothèses novatrices non envisagées. La recherche pré-clinique ouvre un autre champ inépuisable [23-34] et en particulier les thérapies ciblées en cours de développement, devront être analysées sous l'angle de leur cardiotoxicité possible.

RÉFÉRENCES

[1] Curigliano G, Cardinale D, Dent S et *al.* Cardiotoxicity of anticancer treatments:epidemiology, detection and management. Ca Cancer J. Clin;2016;66:309-25.

[2] Yeh ET, Chang HM. Oncocardiology-past, present and future:a review. JAMA Cardiol 2016. 1;1066-1072.

[3] Desnos M. Cardio-oncologie:une nouvelle (sur) spécialité. Arch.Mal Cœur Vaiss. Prat. 2016; 2016:1-2.

[4] Juter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart : importance and management. Eur. Heart J. 2013;34:1102-111.

[5] Al-kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with differents types of cancer : the unmet need for onco-cardiology. Mayo Clin. Proc 2016;91:81-3.

[6] Okwvosa TM, Anzevino S, Rao R. Cardiovascular disease in cancer survivors. Postgrad. Med. J. 2017;93. 82-90.

[7] Effinger KC, Mertens AC, Sklar CA et *al.* Chronic Health Conditions in adult survivors of childhood cancer. N. Engl J. Med 2006;355:1572-82.

[8] Leisen Ring WM, Mertens AC, Armstrong T et *al.* Pediatric cancer survivorship research : experience of the childhood cancer survivor study. J. Clin Oncol 2009;27:2311-27.

[9] Haddy N, Diallo S, El-Fayech C et *al.* Cardiac diseases following childhood cancer treatment : a cohort study. Circulation 2016;133-31-8.

[10] Lipshultz, SE, Cochran TR, Franco VI et *al.* Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. Nat. Rev.Clin. Oncol. 2013;10:697-710.

[11] Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anti-cancer treatments. Nat Rev Cardiol 2015; 12:547-558.

[12] Plana JC, Galderisi M, Barac A. et *al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy : a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging 2014;15:1063-93.

[13] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et *al.* 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. Eur Heart J 2016;37:2768-801.

[14] Albini A, Pennessi G;Donatelli F et *al.* Cardiotoxicity of anticancer drugs:the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. Natl. Cancer Inst. 2010;102:14-25.

[15] Lenihan DJ, Hartlage G, DeCara J et *al.* Cardio-oncology training : a proposal from the International Cardio Oncology Society and Canadian cardiac oncology network for a new multidisciplinary specialty. J Card. Fail. 2016;22:465-71.

[16] Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology : an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. Circ. Res. 2016. 118:1008-20.

[17] Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D et *al.* Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure : part 1 : definitions, pathophysiology, risk factors and imaging. Circ Heart Fail 2016;9:e002661.

[18] Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D et *al.* Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure : part 2 : prevention, treatment;guidelines and future directions. Circ. Heart Fail. 2016;9:e002843.

[19] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G et *al.* Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation 2015;131:1981-8.

[20] Rochette L, Guenancia C, Gudjoncik A, et *al.* Anthracyclines/trastuzumab : new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. Trends Pharmacol. Sci. 2015. 36:326-48.

[21] Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity : challenges and opportunities. J. Am. Coll. Cardiol. 2014. 64;938-45.

[22] Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. N. Engl. J. Med 2016; 375:1457-67.

[23] Ederhy S, Izzedine H, Massard C et *al.* Cardiac side effects of molecular targeted therapies : towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2011;80:369-79.

[24] Odiete Q, Hill MF, Sawyer DB. Neuregulin in cardiovascular development and disease. Circ Res. 2012;111:1376-85.

[25] Lenihan DJ et *al.* A phase I, single ascending dose study of cimaglermin alfa (neurogulin1β3) in patients with systolic dysfunction and heart failure. JACC Basis Transl. Sci. 2016.09.005 (2017).

[26] Schneider BP, Shen F, Gardner l. et *al.* Genome-Wide Association Study for anthracycline-Induced Congestive Heart Failure. Clin. Cancer Res. 2017;23:43-51.

[27] Burridge PW, Li YF, Matsa E et *al.* Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes recapitulate the predilection of breast cancer patients to doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nat. Med. 2016;22:547-56.

[28] Bellinger AM, Arteaga CL, Force T et *al.* Cardio-oncology : how new targeted cancer therapies and precision medicine can inform cardiovascular discovery. Circulation 2015 ; 132:2248-58.

[29] Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. N. Engl. J. Med. 2008;358:95-7.

[30] Rea D, Ame S, Charbonnier A et *al.* Recommandations 2015 du France Inter Groupe des leucémies myéloïdes chroniques pour la gestion du risque d'évènements cardiovasculaires sous Nilotinib au cours de la leucémie myéloïde chronique. Bull Cancer 2016;103:180-189.

[31] Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy:incidence, pathogenesis, diagnosis and management. J Am. Coll. Cardiol. 2009;53: 2231-47.

[32] Darby SC, Ewertz M, McCale P et *al.* Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N. Engl. J. Med. 2013;368:987-98.

[33] Bouillon K, Haddy N, Delaloge S et *al.* Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. J. Am. Coll. Cardiol. 2011;57:445-52.

[34] Cautela J, Lalevee N, Ammar C Management and research in cancer treatment-related cardiovascular toxicity. Challenges and perspectives. Int. J. Cardiol 2016;224:366-375.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1395-1408, séance du 5 décembre 2017

COMMUNICATION

Risque cardiovasculaire dans la population adulte de Roumanie — données de l'étude SEPHAR III

Mots-clés : Étude épidémiologique. Hypertension artérielle. Risque cardiovasculaire

Cardiovascular risk of the romanian adult population — data from Sephar III study

Key-words: Epidemiologic study. Hypertension. Cardiovascular risk

Maria DOROBANTU *

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

RÉSUMÉ

Les maladies cardiovasculaires représentent la cause principale de décès non seulement en Roumanie mais dans tout le monde. L'incidence des maladies cardiovasculaires est directement proportionnelle avec celle des principaux facteurs de risque athérogène : hypertension artérielle, diabète sucré, dyslipidémie, tabagisme, obésité. Jusqu'en 2005, la Roumanie (un pays de l'Europe de l'Est ayant un très haut risque cardiovasculaire) n'avait pas de données représentatives pour la population adulte en ce qui concerne ces prévalences. C'est ce qui a motivé une étude épidémiologique représentative qui évalue ces prévalences et aussi leur évolution dans le temps. C'est comme ça que le projet SEPHAR (Étude Épidémiologique sur la Prévalence de l'Hypertension Artérielle et le Risque Cardiovasculaire en Roumanie) a été initié. Entre novembre 2015 et avril 2016, la Société Roumaine de l'Hypertension a réalisé, pour la troisième fois, une ample étude épidémiologique nationale, SEPHAR III.

* Université de Médecine et de Pharmacie « Carol Davila ». Membre de l'Académie Roumaine des Sciences Médicales. Président de la Société Roumaine d'Hypertension, Street Dionisie Lupu, No. 37, Sector 2, 020021, Bucharest, Romania

Tirés à part : Professeur Maria Dorobantu, Service de cardiologie, Hôpital Clinique des Urgences de Bucarest ; 8 Calea Floreasca, sector 1 ; 014461 Bucarestg ; Roumanie
Article reçu le 14 mars 2017, accepté le 12 juin 2017

Grâce à une méthodologie complexe et à un déroulement de l'étude sur le terrain — par l'intermédiaire d'une caravane médicale, SEPHAR BUS, équipée avec tous les appareils nécessaires — SEPHAR III a pu évaluer la situation actuelle de la prévalence de l'hypertension artérielle et d'autres facteurs de risque cardiovasculaires principaux en Roumanie, en permettant une évaluation complète du risque cardiovasculaire global de la population générale et des sujets hypertendus. Les résultats SEPHAR III montrent une haute prévalence de l'hypertension artérielle par rapport aux données précédentes, mais avec une croissance du nombre des hypertendus traités et de ceux soumis à un contrôle thérapeutique, qui, malgré tout, reste loin d'être optimal. Aussi, SEPHAR III met en évidence une vraie épidémie de l'obésité, de la dyslipidémie et également des niveaux alarmants de la prévalence de diabète sucré. Cependant, le tabagisme enregistre une stagnation, peut-être grâce à la nouvelle loi qui interdit de fumer dans les espaces publiques. Tous ces résultats confirment de nouveau que la Roumanie reste un pays à très haut risque de maladies cardiovasculaires et dans lequel les mesures de prévention primaire sont absolument nécessaires.

SUMMARY

Cardiovascular disease is the leading cause of death in Romania and worldwide. The incidence of cardiovascular diseases is directly proportional to that of the main atherosclerotic risk factors: arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking, obesity. Up to 2005, in Romania (Eastern European country with a very high cardiovascular risk) there were no representative data on the adult prevalence rates. This is the reason behind starting a representative epidemiologic study to evaluate them and their evolution over time. Therefore the SEPHAR : Epidemiologic Study on the Arterial Hypertension Prevalence and Cardiovascular Risk in Romania project was initiated. Between november 2015 and april 2016, the Romanian Society of Hypertension made, for the third time, a large national study — SEPHAR III. Using a complex methodology and an innovative way of conducting a field survey — by the means of a medical caravan, SEPHAR BUS, equipped with all the necessary devices — SEPHAR III could evaluate the prevalence of arterial hypertension and of the main CV risk factors, allowing a complete evaluation of the global cardiovascular risk for the general population and for the subjects suffering from hypertension. The SEPHAR III results show a high prevalence of arterial hypertension compared to the previous data, but also the increase in the number of treated hypertensive patients and of those under therapeutic control, which is, nevertheless, far from being optimal. Also, SEPHAR III highlights a real epidemic of obesity, of dyslipidemia, as well as alarming rates of diabetes mellitus. On the other hand, smoking remains stable, probably as an effect of the recently implemented law which prohibits smoking in public spaces. All these results confirm, once again, that Romania is a country with a very high CV risk, where the primary prevention measures are absolutely necessary.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires représentent la plus importante cause de mortalité dans le monde [1, 2]. Ainsi en 2005, 17.5 millions de personnes sont décédés à la suite d'une maladie cardiovasculaire et le nombre total des décès en 2015 avoisine les 20 millions [1, 2]. En tenant compte de ces données alarmantes qui pratiquement démontrent une vraie « épidémie cardiovasculaire », tous les systèmes de santé à

travers le monde doivent développer une stratégie optimale de prévention primaire et secondaire. Voilà pourquoi nous avons besoin des études épidémiologiques pour bien apprécier ce risque au niveau de la population générale d'un pays.

Il a été démontré par des données qui nous parviennent de plusieurs études épidémiologiques européennes (EUROSPIRE I, II, III, IV, étude SCORE) que la Roumanie fait partie des pays à haut risque cardiovasculaire [3-6]. La mortalité cardiovasculaire a été différente à travers l'Europe, mais en Roumanie elle est restée très élevée. [7] Ainsi les maladies cardio-vasculaires représentent la plus importante cause de mortalité en Roumanie — 67 % — devançant le cancer et les polytraumatismes [2].

La raison de cette situation est la combinaison des facteurs de risque de l'athérosclérose, dont l'hypertension artérielle (HTA), le diabète sucré, la dyslipidémie et le tabagisme sont les plus importants. Voilà pourquoi nous devons évaluer le risque cardiovasculaire au niveau de toute la population pour concevoir une bonne stratégie nationale de prévention primaire.

Mais la vraie prévalence de ces facteurs atherogéniques au niveau de la Roumanie n'était pas connue jusqu'en 2005. Pour identifier ces facteurs de risque La Société Roumaine de l'Hypertension (SRH) entrepris pour la première fois en Roumanie une étude épidémiologique de dépistage de l'hypertension artérielle et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (l'étude SEPHAR « Étude épidémiologique sur la prévalence de l'hypertension et du risque cardiovasculaire en Roumanie »). C'est un projet national en plusieurs étapes dont nous avons conçu le protocole de recherche et par la suite nous l'avons coordonné et mis en pratique dans tout le pays pendant une période de 11 ans (2005, 2012, 2016) [9-15].

La dernière étape de l'étude (SEPHAR III, qui fait l'objet de cet article) a été la plus complexe et nous a permis une évaluation complète des risques cardiovasculaires de la population adulte de notre pays.

Cette dernière étude a été réalisée sur 1970 sujets adultes (âges de la 18 jusqu'à 80 ans), échantillon statistiquement représentatif de la population adulte de la Roumanie. L'échantillon a été sélectionné par un processus de stratification proportionnelle multiple, d'après l'âge, sexe, région de provenance (la Roumanie étant partagée en huit régions, d'après le niveau socio-économique) et l'appartenance au milieu rural ou urbain [16]

La méthodologie d'échantillonnage

Le volume minimum de l'échantillon nécessaire pour la représentativité : pour une population d'étude (P) de 16.269.839 personnes adultes [16] dont la proportion estimée des hypertendus est de 40,41 % [11] (p = 0.4041) avec une erreur maximale de +/- 2.18 % pour un niveau de confiance de 95 %, le volume minimum d'échantillon nécessaire pour la représentativité est de 1379 personnes.

La sélection de l'échantillon a était faite par une procédure multi stratifiée afin qu'il conduise à l'élection d'un échantillon représentatif pour la population adulte de la

Roumanie (des hommes et des femmes d'un âge supérieur à 18 ans). La sélection des personnes a était faite afin que chaque personne ait des chances à peu près équivalentes pour être inclus dans l'étude.

Les critères de stratification pour la sélection d'échantillon ont été représentés par :

- **les régions territoriales** — la surface de la Roumanie a été divisée en 7 régions plus Bucarest suivant les recommandations de l'Institut National de Statistique ;
- **le milieu de résidence** : Rural — 46 % ; Urbain — 54 % ;
- **le sexe des personnes** : Masculin — 48.6 % ; Féminin — 51.4 % ;
- **les groupes d'âges** : 18-39 ans — 38.1 % ; 40-59 ans — 34.3 % ; 60-80 ans — 27.6 %.

La sélection d'adresses ou les interviews ont eu lieu :

— Le nombre nécessaire d'adresses sélectionnées de la base de données de la Direction Générale d'Évidence Informatisé de la Population a été calculé comme le double du nombre des personnes sélectionnées de chaque région et pour Bucarest comme le triple du nombre des personnes sélectionnées.

— La sélection proprement dite a été faite en choisissant de la liste la personne qui est inscrite au numéro qui correspond au PAS de sélection, qui est calculé par la formule

$$PAS = N/n, \text{ ou}$$

N = le nombre des personnes de la localité respective

n = le nombre des personnes de la localité respective qui sont dans l'échantillon.

Le point du départ sur les listes, qui désigne la première personne sélectionnée et à partir de laquelle on part avec le pas de sélection, est calculé par la formule POINT DE DÉPART = PAS/2

LES PRINCIPAUX OBJECTIFS DE L'ETUDE SEPHAR III consistent en :

1. L'évaluation de la prévalence de l'hypertension artérielle, du traitement anti hypertension et du contrôle des valeurs de la tension artérielle (TA) ;
2. L'évaluation de la prévalence du diabète sucré ;
3. La prévalence et le type de dyslipidémies et d'hyper uricémie ;
4. L'apport du sel par 24 heures apprécié par l'excrétion du sodium dans l'échantillon matinal d'urine.
5. L'évaluation de l'atteinte des organes cibles dans l'hypertension artérielle (cœur, rein, cerveau et artères) ;
6. L'évaluation du risque cardiovasculaire en utilisant le system SCORE et le système de risque cardiovasculaire de la Société Européenne d'Hypertension Artérielle (SEH) pour les sujets hypertendus.

LA MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE SEPHAR III

Dans ce but nous avons utilisé la méthodologie suivante :

1. Un questionnaire qui possède 71 questions concernant les données socio-économiques, le niveau d'éducation, les antécédents personnels (maladies cardiovasculaires connues, traitement, compliance thérapeutique, etc.) questions regardant les troubles du sommeil, troubles cognitifs, etc. (tableau 1) : 11 questions sur les donnés socio-démographiques, 12 questions sur l'historique médical et sur les facteurs de risque cardiovasculaire (le statut de fumeur, l'activité physique, etc) (Tableau I), 3 questions sur les barrières socio-économiques, l'accès aux services médicaux, 3 questions sur les habitudes alimentaires (la consommation de sel, du gras alimentaire et d' alcool), 11 questions sur la connaissance et l'application des méthodes de prévention des maladies cardiovasculaires, la connaissance des complications à cause du manque de contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire et sur la source d'informations à propos de l'état de santé et les maladies, 2 questions sur la médication courante, 4 questions sur l'adhérence au traitement conformément au 4-Item Moriski Medication Adherence Scale (MMAS), 9 questions sur l'évaluation de la somnolence diurne conformément au Epworth Sleepiness Scale, le score d'évaluation par le test Montréal Cognitive Assessment (MoCa test score), 13 questions sur l'évaluation de la dépression (questions recommandées par le guide SEC 2016 pour la prévention des maladies cardiovasculaires), 3 questions adressées aux femmes (les antécédents personnelles physiologiques, l'utilisation des traitements contraceptifs ou de la thérapie de substitution hormonale)
2. La mesure du poids, de la taille et de la circonférence abdominale
3. La mesure de la TA en accord avec les recommandations du guide de diagnostic et traitement de la Société Européenne d'Hypertension Artérielle. Deux séries de mesures ont été pratiquées à un intervalle de moins de 4 jours (deux consultations)
4. Prélèvement du sang et d'urine (échantillon matinal). Toutes les analyses ont été faites dans le même laboratoire.
5. L'électrocardiogramme à 12 dérivations.
6. L'échocardiographie trans-thoracique (une machine portable).
7. L'échotomographie carotidienne et l'examen Doppler carotidien.
8. L'index cheville-bras. (l'ICB)
9. L'évaluation de la rigidité artérielle par la vitesse du pouls aortique, l'index d'augmentation.

Comme l'objectif principal de l'étude SEPHAR III a été l'évaluation de la prévalence de l'HTA et des principaux facteurs de risque cardiovasculaire et aussi de

Tableau I. — Sections du questionnaire d'étude SEPHAR III sur le risque médical, l'activité physique et le tabagisme

Paramètre analysé	**La question du questionnaire**	**Critères de définition**
Les antécédents personnels de la maladie cardiovasculaire	Avez vous déjà été diagnostiqué comme ayant : OUI NON JE NE SAIS PAS Infarctus du myocarde □ □ □ Angine pectorale □ □ □ Insuffisance cardiaque □ □ □ Défaut congénitale cardiaque □ □ □ Accident vasculaire cérébrale □ □ □ Arthropathie oblitérante membres inférieurs □ □ □ Fibrillation auriculaire □ □ □ Aritmie (autre que FA) □ □ □ N'avez vous jamais fait de : OUI NON JE NE SAIS PAS Dilatation coronarienne □ □ □ Opération de by-pass aorto-coronarie □ □ □	Tous les sujets qui ont répondu OUI ont été considérés comme ayant des antécédents personnelles pathologiques de maladie cardiovasculaire
Le sédentarisme	Combien des fois êtes vous actif physiquement ? (pendant au moins 30 minutes par jour) A. Chaque jour B. Presque chaque jour (4-6 fois par semaine) C. 2-3 fois par semaine D. 1 fois par semaine E. Sporadiquement	Les sujets qui ont répondu C, D ou E ont été considérés ***sédentaires*** (conformément aux recommandations du guide ESC pour la prévention des maladies cardiovasculaires)
Le tabagisme	Est-ce que vous fumez? A. Je n'ai jamais fumé B. J'ai fumé, mais j'ai arrêté depuis <10 ans C. J'ai fumé, mais j'ai arrêté depuis ≥ 10 ans D. Oui, je fume occasionnellement (de temps en temps, pas chaque jour) E. Oui, je fume chaque jour, au moins 1 cigarette par jour	Ont été considérés: • **Non-fumeurs** ceux qui ont répondu A • **Anciens fumeurs** ceux qui ont répondu B ou C • **Fumeurs** ceux qui ont répondu D ou E

FA : fibrillation auriculaire.

risque cardiovasculaire global, **toutes les investigations paracliniques qui permettent la stratification du risque des patients hypertendus** (ECG avec 12 dérivations, échographie Doppler artères carotides, échocardiographie trans-thoracique, l'index cheville-bras, les indices de rigidité artérielle) **ont été faites à tous les sujets inclus dans l'étude** parce que s'agissant d'une étude épidémiologique, l'échantillon a inclus les sujets, *sans savoir leur état de santé au moment de leur inclusion dans l'étude*. L'analyse ultérieure des données a permis l'identification des sujets hypertendus.

D'un total de 2044 sujets enrôlés dans l'étude SEPHAR III, seulement 1970 sujets ont eu des données complètes sur la base des quelles l'analyse statistique a été faite.

LES RÉSULTATS

L'échantillon étudié a été bien équilibré : 52,6 % de femmes et 47,4 % d'hommes, en concordance avec la structure de notre population adulte ; 34 % étaient âgés de 18-40 ans, 34 % entre 40-60 ans ainsi que 32 % entre 60-80 ans ; 47 % des sujets habitaient à la campagne.

1. LA PRÉVALENCE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

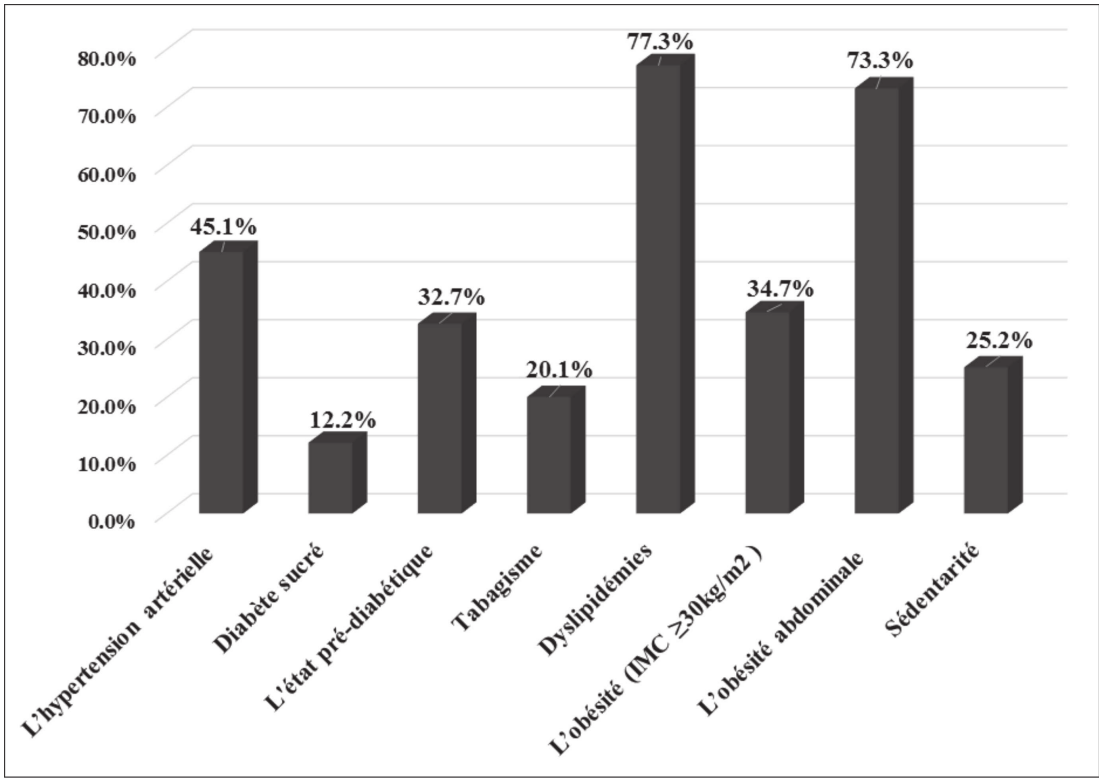
À chaque visite de l'étude, 3 mesures de la tension artérielle dans le clinostatisme ont été faites (conformément aux standards de mesure recommandés par le guide SEC-SEH 2013 pour le manegement de l'hypertension artérielle). La valeur de chaque visite à été calculée comme média arithmétique entre la deuxième et la troisième mesure de la tension artérielle, sans considérer la première valeur mesurée (qui souvent est influencée par l'état d'anxiété de chaque sujet). Cet ensemble de mesures a été répété après 4 jours pour tous les sujets, pendant la seconde consultation.

Ont été considérés hypertendus :

— tous les sujets qui ont déclaré avoir été diagnostiqués antérieurement avec une hypertension artérielle et étant en traitement antihypertensif au moins 2 semaines antérieurement à leur enrôlement dans l'étude (considérés comme hypertendus connus) sans prendre en compte leurs valeurs de tension actuelles.

— tous ceux qui ne savaient pas qu'ils étaient des hypertendus mais qui avaient des valeurs de la TA systolique ≥ 140mmgHg et/ou TA diastolique ≥ 90mmHg à chaque visite de l'étude.

La prévalence de l'hypertension artérielle est assez élevée (45.1 %) par rapport aux autres pays européens (Figure 1). D'ailleurs les hypertendus sont relativement bien traités (72,2 % - 2016) et les valeurs de la pression artérielle sont mieux contrôlées. Le contrôle est de 30,8 % parmi les hypertendus traités.



IMC: indice de masse corporelle.

Fig. 1. Facteurs de risque cardiovasculaire pour la population adulte de la Roumanie conformément à l'étude SEPHAR III

Et pourtant la prévalence de l'hypertension artérielle reste élevée même chez les jeunes. Les explications possibles de cette haute prévalence de l'HTA dans la population adulte de Roumanie pourraient être :

a. L'apport élevé de sel (autour de 12 g par jour)
b. La prévalence élevée de l'obésité, particulièrement de l'obésité abdominale (73,3 % des sujets âgés >40 ans quand on prend en compte les critères de la Société Européenne de Cardiologie (SEC) 2016 [17] et 47 % si on juge d'après l'index de masse corporelle (IMC)
c. Le sédentarisme chez 25,2 % des sujets

Un mauvais style de vie est donc la principale cause de l'hypertension artérielle.

2. D'AUTRES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Auprès de tous les sujets inclus dans l'étude SEPHAR les suivantes déterminations biologiques de sang ont été faites (à jeun, après un repos alimentaire de 8-10 h) : la créatinine sérique, l'acide urique, le potassium sérique, les triglycérides, le cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, glycémie à jeun, l'hémoglobine glyco-

sylée De l'échantillon matinal d'urine ont été faites l'albuminurie et l'excrétion urinaire de sodium.

a. Les dyslipidémies évaluées selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie [17] (Cholestérol total ≥190 mg/dl, LDL cholestérol ≥155g/dl, triglycérides ≥15mg/dl, HDLC <40 mg/dl) ont été dépistés chez 77,3 % des sujets adultes particulièrement dans le groupe au-dessus de 40 ans (Figure 2). Mais aussi chez les jeunes (41 %) ce qui reflète un mauvais type d'alimentation (riche en graisses animales) en milieu urbain ainsi que dans les régions plus pauvres.

b. Le diabète sucré (DS)

Ont été considérés diabétiques :

— les sujets diagnostiqués antérieurement avec le DS et qui était en traitement avec des anti diabétiques orales et/ou insulinothérapie quelles que soient les valeurs de la glycémie à jeun ou celles de l'hémoglobine glycolysée (HbA1c), ils ont été considérés comme diabétiques connus.

— les sujets qui ont présenté les valeurs de la glycémie à jeun ≥ 126mg/dl ou de la HbA1c ≥ 6.5 % sont des cas récemment diagnostiqués à l'occasion de cette étude.

Les sujets non diagnostiqués antérieurement avec DS et pour lesquels on n'a enregistré que des valeurs de la glycémie à jeun ≥ 126mg/dl ou de la HbA1c ≥ 6.5 % ont été considérés des cas possible de DS récemment diagnostiqués. Ils ont reçu la recommandation de répéter ces deux déterminations.

Les valeurs de la glycémie à jeun entre 100mg/dl et 125mg/dl et/ ou HbA1c 5,7-6,49 % ont été interprétées comme pré diabète.

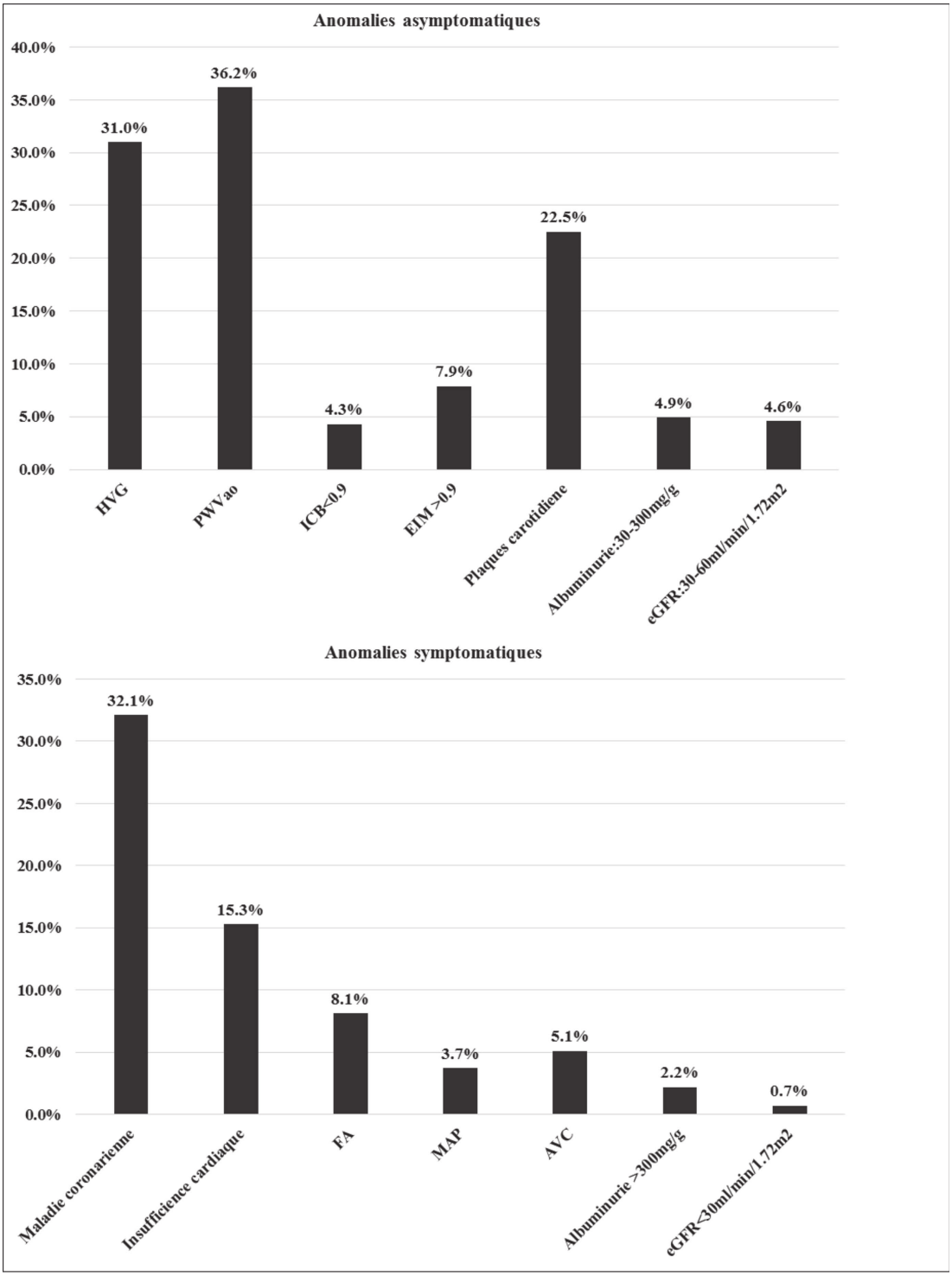
Le DS est présent chez 12.2 % et l'état pré diabétique est estimé à 32.7 % (Figure 1)

c. La prévalence de l'obésité est assez grande en Roumanie. L'Obésité appréciée par l'index de masse corporelle (IMC) ≥30kg/m^2 est présente chez 34,7 % des sujets. L'obésité abdominale appréciée d'après les critères de la SEC 2016 (> 88 cm pour les femmes et >102 cm pour les hommes) est présente chez les 73,3 % des sujets, spécialement dans le sud de Roumanie, à la campagne, chez les hommes (39 %) et chez les adultes âgés de plus de 60 ans (Figure 1).

d. Le tabagisme (défini en détail dans le Tableau I) est présent chez 20,1 % des sujets ce pourcentage étant plus élevé chez les jeunes. (Figure 1)

3. RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL

Si on utilise le System de risque SCORE [7], en prenant en considération les valeurs de TA systolique, le taux de cholestérol total, l'âge et le tabagisme, le risque d'événements cardiovasculaires élevé ou très élevé à dix ans est de 13,7 % dans la population générale (Tableau II).



HVG: hypertrophie ventriculaire gauche; PWVao: la vitesse de l'onde de pouls dans l'aorte, ICB: index cheville bras; EIM: épaisseur intima-media carotidienne; eGFR: taux de filtration glomérulaire calculé par la formule CKD-EPI; FA: fibrillation auriculaire; MAP: maladie artérielle périphérique.

FIG. 2. — Anomalies asymptomatiques et symptomatiques au niveau des organes cibles chez les hypertendus roumains

Tableau II. — Le risque cardiovasculaire global de la population adulte générale et des hypertendus de Roumanie avec la présentation du gradient Nord-Sud

Les catégories de risque d'après le système SCORE [7] / d'après le guide de la SEC 2016 [17]				
	FAIBLE RISQUE	RISQUE MODERE	RISQUE ÉLÉVÉ	RISQUE TRÉS ELÉVÉ
Risque d'après système SCORE / Risque recalculé	30.8 %/ 3.4 %	55.5 % /32.7 %	10.2 % / 4.2 %	3.5 % / 39.7 %
Régions				
• Nord-l'Oest	24.4 % / 18.5 %	57 % / 31.9 %	14.8 % / 5.9 %	3.7 % / 43.7 %
• Nord-Est	40.3 % / 30.6 %	52.8 % / 29.2 %	6.9 % / 4.2 %	0 % / 36.1 %
• Central	29.3 % / 24.4 %	53.7 % / 36.6 %	13 % / 5.7 %	4.1 % / 33.3 %
• Bucharest-Ilfov	31.9 % / 25.7 %	55.8 % / 31 %	9.7 % / 2.7 %	2.7 % / 40.7 %
• L'Oest	30.2 % /16.7 %	57.3 % / 31.3 %	10.4 % / 3.1 %	2.1 % / 49 %
• Sud-l'Oest	30.8 % / 18.7 %	56.1 % / 29.9 %	5.6 % / 3.7 %	7.5 % / 47.7 %
• Sud	33.1 % / 30.4 %	54.7 % / 33.8 %	10.1 % / 4.1 %	2 % / 31.8 %
• Sud-Est	30.4 % / 21.7 %	56.5 % / 37 %	7.6 % / 3.3 %	5.4 % / 38 %
Stratification du risque cardiovasculaire chez les hypertendus en accord avec SEC-SEH 2013 [19]				
	FAIBLE RISQUE	RISQUE MODÉRÉ	RISQUE ÉLÉVÉ	RISQUE TRÉS ÉLÉVÉ
Sujets hypertendu	4.8 %	13.5 %	10 %	71.7 %
Régions				
• Nord-l'Oest	6.3 %	12 %	12.7 %	69 %
• Nord-Est	11.4 %	12.5 %	14.8 %	61.4 %
• Central	5.2 %	6.9 %	9.5 %	78.4 %
• Bucharest-Ilfov	4.1 %	20.6 %	4.1 %	71.1 %
• L'oest	4.1 %	18.4 %	15.3 %	62.2 %
• Sud-l'Oest	2.8 %	10.2 %	3.7 %	83.3 %
• Sud	3.2 %	16.8 %	16 %	64 %
• Sud-Est	2.6 %	12.2 %	3.5 %	81.7 %

SEC : Société Européenne de Cardiologie, SEH : Société Européenne d'Hypertension Artérielle.

Il faut mentionner qu'en accord avec le système SCORE [7] le calcul de risque des événements cardio-vasculaires fatals ou non fatals à dix ans a été effectué sur les sujets âgés de 40 à 65 ans. Dans ce cas les résultats sont d'autant plus alarmants parce qu'on parle d'un segment assez jeune (40-65 ans)

En accord avec le nouveau Guide de prévention de l'SEC le résultat est encore plus sévère parmi les sujets qui sont connus pour :

- la maladie cardiovasculaire documentée par l'histoire d'angor et d'infarctus, la présence des modifications ischémiques sur le ECG (onde T et on segment ST),

troubles de cinétiques pariétales segmentaires à écho, ou bien l'histoire de revascularisation et de

- l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou la maladie artérielle périphérique
- diabète sucré
- néphropathie avec une insuffisance rénale modérée-sévère (eGFR <60ml/min/1,73m^2).

Ces sujets ont été reclassés dans la classe de risque très élevé indépendamment du risque SCORE calculé. Dans cette perspective la situation est encore plus mauvaise, 39,7 % des adultes de Roumanie étant à risque cardiovasculaire très élevé (Tableau II).

Le risque cardiovasculaire est encore plus élevé chez les hypertendus parce que, conformément au système d'évaluation de risque cardiovasculaire global du patient hypertendu, système agréé par la Société Européenne de l'Hypertension, aux facteurs de risque déjà discutés (tabagisme, dyslipidémie, diabète sucré, obésité) **s'ajoute l'affectation asymptomatique ou symptomatique d'organes cibles** (cerveau, cœur, reins, artères), c'est à dire l'hypertrophie ventriculaire gauche, des antécédents d'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, la présence de la fibrillation auriculaire, de la nephropathie hypertensive ou la présence de plaques carotidiennes [19].

En évaluant toutes ces possibles modifications nous avons trouvé (Figure 2)

- **La présence de l'hypertrophie ventriculaire gauche** chez 31 % des hypertendus ;
- **Fibrillation auriculaire (FA)** a été diagnostiquée chez 8.1 % des hypertendus ;
- **L'accident vasculaire cérébral (AVC)** a été présent chez 5 % des hypertendus (stade 3 ou 4) ;
- **La néphropathie hypertensive** (eGRF< 60 ml/min/1.73 m^2, albuminurie >30mg/g) chez 7 % des hypertendus ;
- **La présence des plaques carotidiennes** chez 22 % des hypertendus et l'artériopathie périphérique (AP) (IBC < 0.9) chez 4.3 % des hypertendus.

En introduisant toutes ces données dans le tableau des risques élaboré par la Société Européenne de l'Hypertension on peut observer que 82 % des hypertendus sont à risque élevé ou très élevé sur le plan cardiovasculaire (Tableau II), ce qui explique l'important taux de mortalité et faisant absolument nécessaire une stratégie nationale de prévention cardiovasculaire primaire et secondaire.

MESURES PRISENT PAR LES AUTHORITÉS

Le Ministère de la Santé a promulgué La loi qui interdit de fumer dans les espaces publiques, loi qui est entrée en vigueur en 2016, aussi ses effets pourront-ils être évaluées dans le cadre de l'étude SEPHAR prévue en 2020.

Il y a aussi, au stade de projet au Ministère de la Santé l'élaboration d'un programme de prévention primaire des maladies cardiovasculaires qui sera implémenté dès l'école.

CONCLUSION

En conclusion, en concordance avec les résultats de l'étude SEPHAR III (la plus grande et la plus complexe étude épidémiologique pratiquée en Roumanie jusqu'à présent) nous pouvons confirmer que notre pays se trouve parmi les pays européens à haut risque cardiovasculaire et que nous avons un besoin très urgent d'établir une nouvelle stratégie nationale rigoureuse de prévention cardiovasculaire primaire.

RÉFÉRENCES

[1] World Health Organization. Cardiovascular Diseases: Fact Sheet No. 317. Geneva, Switzerland: WHO, 2007. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html.

[2] European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Available, from: http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.htm

[3] EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE- A European Society of Cardiology Survey of Secondary Prevention of Coronary Heart Disease: Principal Results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. Eur Heart J. 1997 Oct;18(10):1569-82.

[4] Kornelia Kotseva, on behalf of the EUROASPIRE Study Group. Lessons from EUROASPIRE I, II, and III Surveys. Heart Metab. 2011;50:32-35.

[5] Kornelia Kotseva, David Wooda, Guy De Backerb, Dirk De Bacquerb, Kalevi Kalevi Pyorala, et all. EUROASPIRE III: A Survey on the Lifestyle, Risk Factors and Use of Cardioprotective Drug Therapies in Coronary Patients from 22 European Countries. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2009, Vol 00 No 00;DOI: 10.1097/HJR.0b013e3283294b1d

[6] Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C et *al.* EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology Survey on the Lifestyle, Risk Factor and Therapeutic Management of Coronary Patients from 24 European Countries. Eur J Prev Cardiol. 2015 Feb 16. pii: 2047487315569401

[7] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al;SCORE Project Group. Estimation of Ten-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Europe: the SCORE Project. Eur Heart J 2003;24:987-1003

[8] Eurostat Database. Number of Deaths from Diseases of the Circulatory System relative to Population Size, by NUTS 2 regions, 2012 ([1]) (crude death rates per 100 000 inhabitants). Available from: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/File:Number_of_deaths_from_diseases_of_the_circulatory_system_relative_to_population_size,_by_NUTS_2_regions,_2012_(%C2 %B9)_(crude_death_rates_per_100_000_inhabitants)_RYB2016.png

[9] Dorobantu M, Darabont R.O., Badila E. and Ghiorghe S. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Romania: Results of the SEPHAR Study. Int J Hypertens. 2010;2010:970694.

[10] Dorobantu M., Badila E., Ghiorghe S., Darabont R.O., Olteanu M. and Flondor P. Total Cardiovascular Risk Estimation in Romania. Data from SEPHAR Study. Rom J Intern Med. 2008;46(1):29-37.

[11] Dorobanu M., Darabont R., Ghiorghe S., Arsenescu-Gerogescu C., Macarie C., Mitu F. et *al.* Hypertension Prevalence and Control in Romania at a Seven-Year Interval. Comparison of SEPHAR I and II Surveys. J. Hypertens. 2014;32(1):39-47

[12] Dorobantu M. Why Do We Need a New National Survey? SEPHAR III - The Next Step. J Hypertens Res. 2015;1:9-15.

[13] Dorobantu M., Bartos D., Apetrei E., Arsenescu — Georgescu C., Pop D., Ghiorghe S. et.al. Hypertension in Romania: Where Are We and What We Do? Results from SEPHAR II Study. Romanian Journal of Cardiology, 2012;22(4):285-292

[14] Dorobanu M., Darabont R., Ghiorghe S. Dobreanu M., Babes K., Pop D. et *al.* Profile of the Romanian Hypertensive Patient. Data from SEPHAR II Study. Romanian Journal of Internal Medicine, vol 50, no 4, 2012, 285-296

[15] Dorobanu M, Onciul S., Darabont R. Tautu O., Ghiorghe S., Vasilescu M. et.al. Arterial Hypertension Epidemiology: Romania among the Balkan Countries — Data from SEPHAR Surveys. Medicina Modern, 2014;(21)1:10-16

[16] Dorobantu M. et *al.* SEPHAR III — Design and Methodology. Journal of Hypertension Research. In press

[17] Massimo F. Piepoli, Arno W. Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, Carlos Brotons, Alberico L. Catapano, et *al.* 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Heart Journal (2016) 37, 2315-2381.

[18] American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabete 2016. Diabetes Care 2016;39 (Suppl. 1):S1-S2 DOI: 10.2337/dc16-S001

[19] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et *al.* 2013 ESH-ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, Journal of Hypertension. 2013 ; 31:1281-1357

[20] B. Waeber, G. Wuerzner. Nouvelles recommandations de l'ESH/ESC : des changements en douceur pour le malade hypertendu Rev Med Suisse 2013;9:1639-44

Liste des abréviations

AP : artériopathie périphérique
AVC : accident vasculaire cérébral
DS : diabète sucré
eGFR : taux de filtration glomérulaire
EIM : épaisseur intima-media carotidienne
FA : Fibrillation auriculaire
HbA1c : hémoglobine glycolysée
HTA : Hypertension Artérielle
HVG : hypertrophie ventriculaire gauche
ICB : index cheville-bras.
IMC : index de masse corporelle
MAP : maladie artérielle périphérique
MMAS : Moriski Medication Adherence Scale
MoCa :Montréal Cognitive Assessment
PWVao : la vitesse de l'onde de pouls dans l'aorte
SEC : Société Européenne de Cardiologie
SEPHAR : Étude Épidémiologique sur la Prévalence de l'Hypertension Artérielle et le Risque Cardiovasculaire en Roumanie
SHE : Société Européenne d'Hypertension Artérielle
SRH : Société Roumaine de l'Hypertension
TA : tension artérielle

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1409-1417, séance du 27 mars 2018

CONFÉRENCE INVITÉE

L'art difficile de la réforme de l'État : le cas emblématique de la politique publique de santé

Alain CORDIER *

Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel, Mesdames et messieurs les académiciens, Chers amis,

Le Premier ministre et la ministre de la santé viennent à juste titre de lancer une nouvelle séquence de concertations et de groupes de travail. L'assurance maladie peine en effet à trouver son équilibre, handicapant de ce fait d'autres politiques publiques pourtant nécessaires à la santé. De nombreux signes nous alertent, comme les déserts médicaux, les difficultés financières de plusieurs de nos CHU, les tensions aux urgences et dans les EHPAD, ou les résultats moyens en santé publique. Plus grave, nous observons une forme de désespérance des professionnels de santé.

Il me paraît alors nécessaire de souligner ceci : si dans la sphère publique nous savons multiplier les groupes de travail et les rapports, dont les recommandations sont au demeurant très voisines, trop souvent la recherche du bon mode opératoire pour réussir suscite insuffisamment l'attention des décideurs comme des observateurs. Combien de lois sans décrets d'application ! Triste exemple : la loi sur les soins palliatifs date de 1999, presque 20 ans plus tard nous sommes si loin du compte.

C'est pourquoi je souhaite partager avec vous quelques réflexions pour un meilleur mode opératoire. Réflexions nourries de la chance qui fut la mienne d'avoir exercé de nombreuses et différentes responsabilités dans l'univers de la santé, et d'avoir ainsi côtoyé nombre d'entre vous.

Il appert en effet que le diagnostic principal est très largement partagé.

Nombre de vos travaux l'ont établi, et encore très récemment votre rapport sur la multi-morbidité.

* Ancien membre du Collège de la Haute Autorité de Santé

Bien sûr la bonne gestion du « panier de soins » reste un objectif. Cela suppose par exemple de rembourser les produits de santé dont l'efficacité est avérée, voire l'efficience, et de consolider plusieurs pistes bien répertoriées d'amélioration de nos pratiques.

Mais le fait majeur, lié au progrès médical comme au vieillissement de la population, est que plus des trois quarts de la croissance des dépenses d'assurance maladie s'expliquent par les situations de chronicité, de poly-pathologies et de perte d'autonomie.

Ce qui caractérise ces situations de vie c'est le recours nécessaire et durable à de nombreux professionnels de santé et de l'accompagnement. Or l'observation est faite d'une insuffisante coordination entre tous ces professionnels.

Les médecins et les soignants font pourtant de plus en plus l'expérience de leur dépendance de la qualité des actes des autres, en amont et en aval de leur intervention. Que dit en effet la littérature ? Elle montre que mieux soigner est directement lié à la capacité de chacune des compétences à intervenir en coordination avec les autres, et au bon moment. J'ai compris combien le soin et le prendre soin sont un même soin : la littérature souligne par exemple l'apport décisif du décloisonnement des soins curatifs et des soins palliatifs.

La littérature montre également que le renforcement de la sécurité des soins passe principalement par une meilleure communication entre les professionnels.

Elle montre enfin qu'une organisation plus collaborative conduit à moins d'examens inappropriés et moins de dépenses inutiles. Avec un impact financier très supérieur aux économies attendues de la gestion du panier de soins. Les moyens supplémentaires auxquels nous aspirons tous se trouvent là !

L'impératif comme le soulignent vos travaux est donc le décloisonnement, entre les professions et entre les lieux d'exercice. Je note qu'à l'abri des postures, tous les professionnels au sein du Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie ont écrit unanimement il y a six ans que *« c'est autour de l'amélioration de la qualité des « parcours » de soins, en portant prioritairement l'attention aux situations complexes pour lesquelles il y a le plus d'évidences de non-qualité, que se situe aujourd'hui un des gisements décisifs de qualité soignante et d'efficacité économique de notre système de santé. »* [1] Ainsi, notons-le, faire de la bonne médecine et bien gérer passe par la même exigence, le franchissement des frontières professionnelles, juridiques, de financement. Sachons saisir cette chance d'une parfaite complémentarité, en renvoyant à son ineptie l'opposition entre médecine et gestion.

[1] Cf. Rapport « Avenir de l'assurance maladie : les options du HCAM, 22 mars 2012 », approuvé à l'unanimité, consultable sur www.securite-sociale.fr

Notre défi premier est donc bien celui de trouver le meilleur traitement, autrement dit le meilleur mode opératoire pour réussir à décloisonner.

Comme vous et en observant également les réflexions hors de France, je suis convaincu que nous devons être bien plus ardents, à la fois dans l'affirmation du sens de l'activité médicale et soignante, et dans le choix résolu du pragmatisme pour avancer pas à pas.

En premier le sens. Je veux dire commencer par rejoindre en profondeur l'engagement des médecins et des soignants. Commencer toujours par parler de médecine, de soins et d'accompagnement !

Plus la contrainte du financement est forte — elle l'est ! —, et plus la finalité médicale et soignante doit être affirmée, plus par exemple le sens du mot hôpital doit être souligné. Ma conviction a toujours été que mieux dépenser se justifie d'abord pour mieux soigner et mieux prendre soin. S'il s'agit de faire bien les choses — la performance —, il s'agit de faire les bonnes choses. Parce que leur engagement premier est la prévention, le soin et le prendre soin, les médecins et les soignants seront à l'écoute d'une politique publique qui avant tout saura affirmer que la personne malade et la personne en perte d'autonomie sont le cœur de notre action. Le cœur au sens organique du terme.

C'est pourquoi par exemple j'ai toujours émis des réserves sur les modalités de mise en œuvre de la tarification à l'activité pour l'hôpital public, parce que la distorsion créée entre coûts et tarifs a mis au jour une notion de malades plus ou moins « rentables ». Or la question première n'est pas « êtes-vous rentable ? » mais « de quoi souffrez-vous ? » Je m'inquiète de voir des hôpitaux conduits à devoir majorer les recettes et non à chercher en premier le juste soin pour une juste dépense. La médecine ne peut pas devenir une culture d'activisme.

D'où l'impératif de favoriser le questionnement éthique. Ce qui m'a conduit à créer en 1995 avec l'aide de Didier Sicard et Emmanuel Hirsch l'espace éthique de l'Assistance Publique-hôpitaux de Paris, puis en 2003 avec Ady Steg et Daniel Couturier à proposer à Jean-François Mattei la création de tels espaces dans chacune de nos régions — Jean-François Mattei lui-même créateur de l'espace éthique à Marseille.

Une médecine sans science, ni recherche, n'est ni envisageable ni recevable. Chaque acte médical et chaque geste de soin reposent sur des connaissances, nourries de recherches et d'expériences pratiques. Mais la médecine ne peut pas à elle seule déterminer ses finalités. Elle doit le faire en prenant en compte d'une part le point de vue de la personne malade ou en situation de perte d'autonomie et de la société dans son ensemble, et d'autre part le sens de la contrainte du financement.

La bonne médecine passe par un questionnement éthique, une in-quiétude éthique, une impossible quiétude. Il ne s'agit pas d'une attention bienveillante, venant en bonus à l'exercice de la recherche ou de la clinique. J'ai compris que nous voici au

cœur même de la clinique lorsque se confronte l'exigence d'une médecine qui veut sauver à toute force, et l'exigence d'une médecine qui doit avec discernement savoir parfois « lâcher prise ». Le discernement sera toujours difficile : un robot chirurgical, un appareil d'IRM plus performant, un cœur artificiel, des chimiothérapies au coût considérable, seront souvent protégés au détriment d'un personnel infirmier et de structures peu techniques.

De même la gestion du système de santé relève de l'exigence éthique. Ce que le philosophe appelle le dialogue entre la justice et l'amour : le responsable financier n'est jamais quitte de chaque intérêt particulier, quand le médecin et le soignant ne le sont pas du Bien commun. Et si la qualité de vie au travail, revendication très présente en ce moment, dépend bien sûr de moyens suffisants, et donc de choix de priorités, elle vient au jour d'abord par la capacité des dirigeants à reconnaître les professionnels et leur engagement.

En second le questionnement est celui du contenu opérationnel des réformes proposées.

L'urgence n'est ni législative ni réglementaire parce que notre sphère publique souffre d'abord d'un management déficient. C'est sans nul doute l'une de ses grandes faiblesses. En matière de politiques publiques, l'incohérence des décisions prises et des calendriers retenus est trop de saison.

La loi trouvera son efficacité si elle est issue d'un travail préalable d'identification des points de blocage juridiques qui soit nuisent au décloisonnement, soit contraignent à des procédures administratives coûteuses et déshumanisantes, et au total souvent inutiles.

Les réformes valent moins par leur qualité conceptuelle que par l'efficacité de leur mise en œuvre dans le quotidien des personnes malades et des proches. De ce point de vue la récente action volontariste sur la vaccination des enfants et différentes mesures de prévention est un bon exemple, comme le fut en son temps la décision de Jean-François Mattei de créer l'Agence de la biomédecine.

Plutôt que chercher une synthèse subtile entre les jeux d'influence mieux vaut s'atteler à retenir des priorités. C'est le chemin de la bonne gestion, à tous les étages — comme c'est une bonne démarche en thérapeutique. En soulignant ce que m'enseignait l'un de mes maîtres convaincu qu'au-delà de trois à cinq priorités il n'y a plus de priorités !

Reconnaissons d'abord que la recherche de bons premiers pas peut avoir beaucoup d'impact.

Je veux ici parler de mesures concrètes faisant sens et mettant en mouvement dans la bonne direction.

N'ayons pas peur de nous atteler au très concret. Je reste sans voix lorsque certains expliquent que tel établissement n'a pas le budget suffisant pour offrir des chaises

aux parturientes dans une salle d'attente. Ou lorsque faute de capacités on laisse repartir chez elle une personne avec sa fracture sans avoir cherché une prise en charge opératoire dans un autre établissement.

Des mesures apparemment anodines peuvent s'avérer décisives. Comme par exemple garantir que chaque médecin traitant puisse effectivement joindre un médecin hospitalier. Ou encore programmer les sorties d'hôpital en fin de matinée, pour mieux organiser le retour à domicile, et de surcroît favoriser l'aval des urgences.

La lettre de liaison qui doit être obligatoirement remise par l'équipe médicale hospitalière au médecin traitant, à la suite d'un séjour hospitalier, est l'un des vecteurs de la qualité des soins et non pas une contrainte paperassière de plus.

Avec un tout petit plus d'ambition, d'autres exemples de premiers pas viennent à l'idée.

Serait ainsi décisive la perspective de réunir, par territoire de santé, les médecins hospitaliers et libéraux, ainsi que les soignants et les professionnels de l'accompagnement, pour un retour d'expérience autour de dysfonctionnements avérés de parcours de santé.

Serait ainsi pertinente la perspective d'établir trois à cinq indicateurs, compréhensibles par tous, des résultats du système de santé. Par exemple obésité à 4 ans, carie dentaire chez l'adolescent, tabagisme de la femme enceinte. Et de publier ces indicateurs, comme cela se fait pour les statistiques de la sécurité routière.

Et visons l'audace nécessaire de savoir parfois sous-administrer une administration trop souvent suradministrée, et décongestionner la gestion. L'audace de permettre aux agents publics d'être justes en pouvant parfois quitter l'hygiaphone pour venir devant le guichet en prenant l'épaule de la personne qui s'adresse au service public et en cheminant avec elle.

L'important est de comprendre que ces premiers pas font sens en ce qu'ils orientent notre effort vers cinq leviers à actionner comme autant de priorités.

Les récentes annonces gouvernementales s'inscrivent au demeurant dans cette perspective.

L'exigence est de savoir s'atteler à un processus par étapes pour faire avancer la réflexion collective puis prendre des décisions à bon escient. Car, nous le savons tous, le défi est très exigeant. Pensons par exemple que développer la médecine de proximité et le maintien à domicile induit autant de transformations importantes dans nos établissements, et que tout déplacement d'un budget à un autre se heurte vite à un mur de résistances multiples.

Le pas à pas vaut mieux que l'annonce de réformes spectaculaires suivie de défaites en rase campagne. C'est évidemment majeur parce que réussir à faire progresser l'intelligence collective sur ces cinq priorités est un axe décisif. Et si certains choix pourront coûter dans l'immédiat, la question est d'en négocier les bonnes contreparties.

Premier levier, la formation. Pourquoi ? Parce que tout commence là. Le décloisonnement sera d'autant plus effectif que sera développée une formation pluridisciplinaire et pluri-professionnelle à l'accompagnement de situations complexes. Travailler ensemble est la meilleure des réponses au cloisonnement ville-hôpital et à l'insuffisance durement ressentie de l'esprit d'équipe au sein de nos hôpitaux. Cherchons également à mieux intégrer dans le cursus le questionnement d'une médecine aux connaissances de plus en plus spécialisées, confrontée au risque de considérer la maladie plutôt que le malade. Et bien sûr cherchons à développer la capacité d'adaptation aux révolutions technologiques.

Second levier, le renforcement massif des capacités des soins de santé de premier recours. Pourquoi ? Parce que les soins de santé primaires sont la base même de l'organisation du parcours de soin et de santé, une voie de désengorgement des urgences, un chemin pour des actions pertinentes de prévention. De ce point de vue la création récente d'un comité de pilotage et la signature de différentes chartes pour renforcer l'accès territorial aux soins mettent au jour une démarche bienvenue d'implication concrète.

Cette ardente obligation d'une solide présence médicale et soignante au plus près de la vie quotidienne, passe notamment par des voies à chercher pour promouvoir la médecine générale et les disciplines cliniques, pour financer des équipes pluridisciplinaires et pluri-professionnelles et des maisons de garde, pour garantir une bonne coordination avec les expertises spécialisées en ville et à l'hôpital. Il en va de même pour développer des délégations de compétences, par exemple pour mieux traiter la douleur et accompagner la fin de vie en EHPAD ou à domicile, sans recourir de manière excessive et dramatique aux urgences hospitalières.

Troisième levier, le discernement pour des soins appropriés. Pourquoi ? Parce que c'est en faisant de la bonne médecine que l'on consolidera l'assurance maladie ! Nombreux sont vos travaux sur ce sujet, et notamment sur la pertinence des stratégies médicales.

À charge de savoir développer notre savoir-faire de recherche fondamentale et clinique. Avec également la volonté de renforcer l'exigence scientifique et clinique des recommandations, par exemple en faisant d'un passage de six mois à la HAS une valence universitaire pour les chefs de clinique cliniciens, en faisant droit à l'expérience des cliniciens libéraux, et en consolidant les liens avec les associations de malades parce que la compétence de la personne malade doit être prise en compte au même titre que la compétence médicale, voire en premier dans la mesure où elle seule vit sa maladie. Le médecin ou le soignant ne font que s'approcher de la souffrance du malade, de ses inquiétudes, du bouleversement que constitue la maladie ou le handicap, de ses espoirs ; ils ne les éprouvent pas. Les meilleures thérapeutiques sont celles qui sont issues de décisions partagées par le malade et le médecin. Cette reconnaissance de la compétence première de la personne concernée est très bien

étayée dans les approches de parcours de soins et de santé, où le rôle décisionnel de la personne est toujours une condition du succès.

La pertinence des soins passe également par notre capacité à prendre en compte à temps les innovations. Par exemple une procédure dite « forfait innovation » a été lancée pour les dispositifs médicaux, analogue à la procédure ATU retenue pour les médicaments. Elle mérite d'être davantage soutenue, avec une grande exigence académique et une administration moins soupçonneuse.

N'oublions pas non plus la recherche en santé publique. Nous gagnerions à faire vivre des indicateurs comme autant de « patients traceurs », comme par exemple la fréquence des fractures du col du fémur chez le sujet âgé, et le délai entre le moment de cette fracture et l'intervention chirurgicale, deux indicateurs renseignant sur les interfaces entre le médical et le médico-social.

Quatrième levier, une meilleure transmission de l'information. Pourquoi ? Pour contribuer à surmonter les ruptures dans les parcours en s'affranchissant de la distance et du temps, et en favorisant l'addition des compétences médicales et soignantes.

S'impose ainsi le développement des échanges par messagerie sécurisée, comme celui d'un dossier médical réellement partagé, en portant d'abord l'effort sur un contenu socle pour les personnes âgées et les personnes atteintes de maladies chroniques. S'impose également le travail sur les règles de partage d'informations au regard du secret professionnel.

La technologie peut aujourd'hui consolider, voire renforcer, les différentes étapes de la consultation clinique, sa phase conversationnelle et sa phase d'examen physique. J'ai compris que la télémédecine c'est d'abord de la médecine, avec une forme d'exercice qui diffère de la pratique habituelle mais qui ne change rien au fond. À condition de ne pas oublier que la littérature apporte la démonstration de l'impératif d'un accompagnement humain de toutes technologies de transmission de l'information médicale.

Par exemple l'expérience est intéressante du dépistage précoce des tumeurs cutanées, à l'initiative de jeunes dermatologues passionnés et prenant appui sur des médecins généralistes, dans le cadre de l'association régionale pour le déploiement des outils communicants en Ile-de-France.

Cinquième levier, le réexamen des modalités de rémunération et de tarification. Pourquoi ? Parce qu'en l'état ces modalités, qui ne sont pas sans fondement, rendent plus aisée la valorisation de l'acte technique, et moins celle de l'observation clinique. Elles n'incitent pas à la complémentarité des prises en charge. Elles conduisent à un recours inapproprié aux urgences hospitalières. Elles ne favorisent pas un meilleur arbitrage entre les soins cliniques et techniques, les soins d'entretien, les aides à la vie quotidienne.

Ce qui au total pénalise lourdement l'optimisation des parcours, mais aussi le reste à charge sur les lunettes et sur les prothèses auditives et dentaires, et l'accompagnement des personnes les plus handicapées ou les plus âgées.

La publication très régulière d'articles dans le New England Journal of Medicine montre à l'envie l'importance et la difficulté du sujet. J'observe que cette littérature conduit en particulier à veiller à ce que les réformes ne débouchent pas sur une complexification accrue des procédures.

Par exemple pour la réforme de la tarification hospitalière, je suis favorable à une simplification radicale : d'une part un financement globalisé laissant la pleine liberté aux communautés hospitalières pour les choix d'allocation, avec un mécanisme d'actualisation lié à l'activité mesurée par un indice synthétique ; d'autre part rendre gratuit l'accès à hôpital ou fixer un droit d'entrée unique — l'impact d'une telle mesure sur les services administratifs représenterait une économie équivalente à un an de fonctionnement de l'AP-HP.

Enfin, pour éviter d'en rester aux vœux pieux, l'impératif est de chercher à gouverner autrement la politique publique.

À cet égard la subsidiarité n'est pas en option. La combinaison entre l'égalité de tous et la réponse personnalisée est l'un des grands défis des politiques publiques. Ce que l'on nomme notamment droit commun accompagné. Ce défi impose d'inverser la pyramide décisionnelle en faisant d'abord confiance aux professionnels du soin et du prendre soin, et tout autant aux personnes malades et à leurs proches. Permettre, pour reprendre les mots d'Olivier Abel, que les institutions rompent les logiques humiliantes pour donner *« à chacun de devenir acteur et auteur de sa propre vie. »* [2]

Le même diagnostic médical peut légitimer une prise en charge très différente. Le « virage ambulatoire » est une incantation vaine si ne sont pas pris en compte l'ensemble des déterminants de santé : pour une même pose de prothèse, celui-ci peut sortir de l'hôpital et revenir six heures après à son domicile, celui-là dont l'environnement de vie est difficile pourra mourir s'il doit quitter l'établissement aussi vite.

Il serait par exemple pertinent de donner davantage de liberté de manœuvre aux ARS dans le prolongement du décret du 27 décembre dernier relatif à l'expérimentation territoriale, et de même d'engager une concertation pour enrichir le système conventionnel actuel par la distinction entre des conventions nationales cadre et des conventions territoriales de mise en œuvre, de déconcentrer les nominations des responsables médicaux en faisant confiance aux communautés hospitalières, d'encourager une variété de parcours professionnels pouvant conduire à la direction des hôpitaux publics.

La transversalité n'est pas en option. L'action publique doit d'être conçue de manière systémique. Parce que tout est lié chaque initiative des Pouvoirs publics doit se situer

[2] « Arrêtons l'humiliation ! » in Projet numéro 354, octobre 2016, p. 82.

au regard de la visée qu'est le décloisonnement. Au sein du ministère de la santé il est encore bien trop de verticalités, et une meilleure coordination avec l'enseignement supérieur et la recherche est une nécessité, comme l'est la connaissance de l'impact en santé de beaucoup des politiques publiques.

Nécessité également qu'une meilleure utilisation des données de santé. Avec le SNIRAM, la France dispose d'une base de données trop peu utilisée alors même que nous disposons là d'une source d'évaluation unique au monde, par exemple des effets indésirables.

La participation de tous n'est pas en option. La réussite passera par l'organisation régulière et durablement de temps de rencontre, à l'échelle nationale et locale, avec les associations de malades et de personnes en situation de perte d'autonomie, les professionnels de santé et du secteur médico-social et social, les élus. Avec à chaque fois la volonté de rechercher les points de convergence et en sachant identifier avec précision les divergences ce qui a pour effet souvent de résoudre bien des impasses.

*
* *

Pour conclure, quelques mots plus personnels.

Le mot de Paul : *« Dieu a choisi les choses faibles du monde pour confondre les fortes »* [3] m'invite à comprendre que l'homme couché oblige l'homme debout, et que la médecine met au jour sa vérité lorsqu'elle se fait rencontre de deux vulnérabilités, et non dans la volonté de puissance ou la recherche de rentabilité. Vulnérabilité de la personne malade bien sûr, et vulnérabilité du soignant tout autant, parce qu'il est « au service » — c'est l'article 2 du code de déontologie médicale —, et parce que c'est en se reconnaissant vulnérable que le moi se révèle pleinement humain.

Levinas met au jour ce sens-là par son mot, *« la vocation médicale de l'homme »* [4], qui invite à chercher un sens dans l'impossible du possible, tant une vie humaine ne saurait se résumer à ce qui est performant et à ce qui est possible. Chercher le sens dans le refus de passer son chemin lorsqu'il s'agit de solitude, de souffrance, de vulnérabilité extrême et de mort.

C'est ainsi que ses fondateurs ont conçu l'assurance maladie, en choisissant non pas une solidarité en fonction du revenu mais une solidarité entre bien-portants et malades. C'est ainsi que le soin et le prendre soin, appuyés solidement sur la compétence — premier devoir —, sauront continuer d'engager sans fuite possible l'humanité en son propre. Vocation médicale de l'homme, oui, vocation médicale de tout homme.

---

[3] Première épitre aux Corinthiens (1, 27).
[4] « Vocation médicale de l'homme » *in* E. Hirsch, Médecine et éthique, Paris, Le Cerf, 1990.

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, n°s 7-8-9, 1419-1435, séance du 17 octobre 2017

CHRONIQUE HISTORIQUE

Historique de la chirurgie de l'artère rénale pour athérome et hypertension artérielle « De l'âge d'or au xxe siècle et au-delà »

Mots-clés : Artère rénale. Hypertension. Athérome. Néphropathie ischémique. Revascularisation rénale. Chirurgie aorte. Histoire

History of Renal Artery Surgery for Atherosclerosis and Hypertension " Challenges within and beyond the 20th Century Golden Age "

Key-words :Renal artery. Hypertension. Atheroma. Ischemic nephropathy. Renal revascularization. History. Aortic surgery

Bernard ANDRÉASSIAN *

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

RÉSUMÉ

La chirurgie de l'artère rénale, apparue à l'orée du XXe siècle pour sauver le rein, s'est rapidement dirigée vers la transplantation rénale puis sur le traitement de l'HTA tout en préservant le rein pour des lésions de l'artère rénale, en prédominance, athéromateuses. Alors que les réparations chirurgicales atteignaient un haut degré de technicité et de fiabilité, elles ont été supplantées par des procédures endovasculaires ayant vite les mêmes potentialités. Au début du XXIe siècle, le traitement médical optimisé a été confronté aux indications sélectionnées de revascularisation dans la maladie athéromateuse avec l'HTA réfractaire, en particulier pour contrôler les conséquences sévères de celle-ci sur la fonction rénale ou cardiaque.

* Membre de l'académie nationale de chirurgie

Tirés-à-part : Professeur Bernard Andréassian
Article reçu le 20 octobre 2017

SUMMARY

Surgery of the renal artery was initiated for a threefold purpose : to save the kidney — to preserve the kidney for transplant procedure or aortic surgery and starting with Goldblatt, to treat high blood pressure without resorting to nephrectomy or palliative sympathetic surgery. Technical and tactical indications followed for operating on atherosclerotic RA with the constant aim of preserving or saving the nephron. The emergence of endovascular surgery led to an explosion in revascularizations, while open surgery plummeted into period of confined indications. Best medical therapy has been after the only treatment required for the majority of patients with atherosclerotic RA disease and hypertension but crucial questions remained unaswered to avoid the occurrence of terminal nephropathy and the impact on congestive heart failure and unstable angina.

INTRODUCTION

Les relations entre le rein et l'hypertension sont reconnues depuis les observations cliniques en 1836 de Richard Bright (1789-1858), mais les premières étapes de la chirurgie de l'artère rénale (AR) ont débuté seulement à la fin du XIXe siècle. Elles ont commencées par des expérimentations animales sur les sutures, les anastomoses vasculaires et sur les greffes de reins : il est reconnu que ce départ a commencé à Lyon. Pendant une cinquantaine d'années, jusqu'à 1940, ce furent essentiellement des expérimentations animales avant que ne soit faite une application à l'homme. Ensuite l'évolution à la fois des connaissances médicales et le développement des techniques ont permis de pratiquer cette chirurgie sur de grandes séries de malades avec un suivi effectif dans des centres spécialisés en Amérique et en Europe.

L'histoire de la chirurgie de l'AR comporte aussi celle de son anatomie, des sutures vasculaires et du développement de la physiopathologie rénale avec son rôle dans l'HTA pour aboutir à une attitude chirurgicale que Leriche [1] exposait déjà en 1943 dans une conférence au Collège de France. Cet ensemble ne sera pas évoqué dans cet article qui se limite à l'histoire de l'athérome de l'AR dans l'HTA en s'arrêtant au tout début de la deuxième décennie de ce siècle.

Les relations intimes entre l'AR et l'HTA ont été mises en évidence en 1934 par H. Goldblatt [2] par la mise en place d'un clamp sur une artère rénale de chien. La réversibilité d'une telle HTA a été démontrée chez le rat et le lapin en enlevant le rein ischémique voire même par une normalisation spontanée chez le chien probablement par une augmentation de la circulation collatérale. Une telle recherche a conduit à reconnaître qu'une lésion rénale unilatérale pouvait être la cause d'une hypertension humaine réversible, avec le premier cas documenté de guérison rapporté par Butler en 1937 [3] suivi de nombreux rapports sur des cas comparables traités par néphrectomie. [4] Ceci a conduit à reconnaître une HTA « rénovasculaire » et à rechercher une lésion possible de l'AR impliquée dans le déterminisme d'une HTA sévère d'où il pourrait résulter des traitements permettant d'éviter la dénervation sympathique en faveur à cette époque mais qui comportait également

des inconvénients. Après cette période, de nombreuses techniques de revascularisation ont été pratiquées à la suite de l'amélioration de l'artériographie et de la chirurgie vasculaire. La revascularisation rénale au lieu de l'ablation du rein a été l'un des progrès des années 1950. En même temps les chirurgiens avaient acquis une expérience dans la transplantation rénale. Quelque soit la condition de l'artère et de la fonction rénale l'objectif a été : de préserver le rein *in situ*, voire de le transplanter et de traiter l'HTA.

Les progrès scientifiques sur l'HTA, l'ischémie rénale, les mécanismes biologiques dans l'HTA ont précédé ou accompagné les avancées chirurgicales concernant la chirurgie de l'AR mais qui aussi bénéficiait du développement de la chirurgie de l'aorte avec une pléiade de reconstruction vasculaire permettant à la fois de simplifier les gestes chirurgicaux et de réparer les lésions complexes. À partir de 1980 la chirurgie ouverte de l'AR a dû faire face à l'expansion de la chirurgie endovasculaire. D'où la double compétition entre, d'une part, les différentes modalités de réparations et d'autre part l'efficacité accrue des traitements médicaux.

Étape initiale 1950-1990

A — Thromboendarteriectomie

La première tentative de reconstruire une AR pour HTA, celle de Thompson et Smithwick en 1952, [5] fut un échec et la première revascularisation réussie pour une sténose de l'AR a été faite par E.J. Wylie en 1952 mais ne fut pas rapportée à cette date. Le patient était une femme de 46 ans avec une HTA sévère, avec une sténose de l'AR gauche et une occlusion de l'aorte sous rénale. Ces deux lésions associées furent traitées en association par une endarteriectomie aorto iliaque et rénale. [6] Rappelons à ce propos que la première désobstruction de l'artère sous clavière fut faite par Dos Santos en 1947 suivi en 1949 par une endarteriectomie ilio fémorale par Leriche et rapportée à l'Académie Française de Chirurgie. Donc l'endarteriectomie a été la première méthode de revascularisation de l'AR.

Après une période de traitement réussie pour HTA réno-vasculaire par néphrectomie, Freeman en 1954 rapporta une endarteriectomie bilatérale chez un hypertendu qui entraina une résolution de l'HTA. [7] D'autres reconstructions bilatérales par endarteriectomie ont également été décrite par Trippel [8] et par Wylie [9] avec une incision verticale sur l'aorte transformée par Dean [10] par une aortotomie transverse avec fermeture par patch. (Figure 1)

B — Autres modes de revascularisation

Avec l'usage répandue de l'aortographie et le bénéfice attendu reconnu dans l'HTA une pléiade de modes de revascularisation est apparue : Hurwit [11] avec un pontage artériel autologue utilisant l'artère splénique (pontage spléno-rénal), Poutasse [12] avec des pontages sur l'aorte ou des homogreffes artérielles bilatérales. Pour les

FIG. 1. — Étapes et modalités de la chirurgie AR

1. **In Situ**
   - **Limitée à l'AR (voir figure 2)**
   - **Réimplantation directe ou pontage (veine — artère — prothèse) 1955**

Aorte — anatomique native ou prothèse
extra anatomique (infra — para rénale — supra céliaque — thoracique)
Extra aortique : spléno — hépatico — mésentérico — ilio : rénale

- **Étendue à l'aorte**

Endarteriectomie trans aortique 1952-1954
Associée à la chirurgie de l'aorte (réimplantation — relocation — pontage)
combinée si lésions associées
préservation si AR normale
dérivation pour réparations EV

2. **Ex vivo**
   - Ortho —hétérotopique 1967
   - Auto transplantation 1968
   - Hybride 2008
3. **Autres** bilatérale — AR transplant — branches associée
   Mini invasive
4. **Protection rénale**
   Perfusion froide ou supplémentée
   réfrigération rénale

pontages sont utilisés de façon extensive : une veine autologue — l'artère hypogastrique — une prothèse tricotée de Dacron. [13-14] Une variété de procédures techniques sont également élaborées : résection anastomose — réimplantation dans l'aorte — auto transplantation rénale [15] — patch avec ou sans thrombectomie. [16] Des revascularisations de reins uniques sont également rapportées. [17-18] (Figure 2)

Chronologiquement jusqu'en 1965 la néphrectomie ou l'absence d'intervention sont indiquées chez les patients âgés ou à fort risque et pour les lésions très complexes. Ainsi sur une série de 126 patients opérés jusqu'en 1960 Poutasse [19] pratique 52 néphrectomies et 9 néphrectomies partielles. En 1965 sur 70 patients Kaufman [13] rapporte 27 néphrectomies et 6 partielles pour 37 revascularisations. En 1964 à Boston, Smithwick [20] qui était à l'origine de la première publication de tentative de revascularisation par pontage splénorénal a considéré que la néphrectomie devait plutôt être pratiquée que la chirurgie vasculaire correctrice.

La mortalité reste élevée et atteint 10 % sur une série de 99 patients opérés en 1963. [21]

La maladie athéromateuse constitue les deux tiers de 235 patients opérés à Cleveland le plus souvent par endarteriectomie aorto rénale et 10 % par pontage. [22] À Houston en 1963 sur 200 reconstructions de l'AR 83 % sont faites pour athérome avec un pontage dans 60 % des cas et une endarteriectomie plus ou moins patch dans 30 %. [23]

FIG. 2. — **Chirurgie limitée à l'AR**

1 — Thromboendarteriectomie (1952)

2 — Thromboendarteriectomie et patch (veine — prothèse)

3 — Patch sans Thromboendarteriectomie

4 — Pontage spléno rénal gauche (1955)

5 — Réimplantation AR dans l'aorte ou l'artère mésentérique supérieure

6 — Pontage aorto rénal, uni ou bilatérale
veine — prothèse — homogreffe artérielle

7 — Résection et anastomose termino-terminale ou substitut artériel

8 — Auto transplantation (1961) — réparation ex vivo (1967-1968)

À la fin de cette période, l'équipe de Dean [24] rapporte les résultats à distance (15 / 23 ans) sur 71 patients opérés entre 1960 et 1968 avec plus d'un tiers de néphrectomies primaires ou sinon de préférence un pontage autogène et rapporte les complications à distance. En 1969 à San Francisco, Wylie rapporte 110 athéroscléroses avec 19 néphrectomies et surtout des endarteriectomies unies ou bi latérales. [25] En 1970 à Paris J. Vaysse [26] a opéré 200 patients avec 3 % de mortalité, un quart de patients a été néphrectomisé et sur les 145 revascularisés un tiers de splénorénale, un tiers de pontage et un tiers d'autres types. [26] Au total durant cette période deux types d'opérations sont disponibles pour une HTA réno vasculaire : une procédure à bas risque la néphrectomie (mortalité 2 %) et la chirurgie conservatrice mais à haut risque opératoire (5 à 10 % de mortalité), pour restaurer le flux sanguin rénal.

C — Évolution

À partir de 1980 en compétition avec les pratiques endovasculaires la revascularisation opératoire pour athérome de l'AR a eu des indications plus définies partant d'une attitude considérée comme optimale jusqu'au dénie. La revascularisation artérielle a pour but d'améliorer le flux sanguin et la néphrectomie est rejetée ou réduite à 10 % et les publications distinguent précisément toutes les indications. Certaines publications [27-28] rapportent l'utilisation de la chirurgie combinée avec l'aorte dans 40 à 50 % des cas avec cependant un taux de mortalité de 10 % alors que celles pour une réparation isolée de l'AR n'excède pas 2 %. La technique la plus utilisée avec un souci de perfection est le pontage aorto rénal ou l'endarteriectomie. La réparation de lésions complexes conduit à des revascularisations extra anatomiques et à une chirurgie ex vivo si nécessaire. Selon la durée de l'ischémie envisagée des mesures préventives de préservations rénales sont pratiquées. La plupart de ces interventions ex vivo sont réservées à des réparations de branches après échec d'interventions endovasculaires ou pour des lésions associées à des anévrismes des branches.

Ainsi, à la Cleveland Clinic, Novick [30] rapporte en 1987 241 interventions avec 138 pontages aorto rénal et de nombreux pontages extra anatomiques. A Houston en 1989 Lawrie [28] rapporte une série de 919 patients avec un recul de 30 ans dont 647 patients souffrant d'atteintes athéromateuses traités par pontage en Dacron ou endarteriectomie ; 469 patients ont eu une chirurgie combinée avec l'aorte. Cambria en 1994 [29] a pratiqué 323 revascularisations sur 285 patients dont 43 % combinée à une prothèse aortique il recommande le pontage extra anatomique (37 %) ou aorto rénal (54 %) avec 8,5 % d'endarteriectomies ou patch. Pour Cherr [27] en 2002 sur 500 patients 776 revascularisations ont été faites (59 % bilatérales — 41 % avec l'aorte) la réparation de l'AR a été faite par : 384 pontages, 267 endarteriectomies, 56 réimplantations, 21 splanchinco-rénals et 56 néphrectomies. Pour Dean [31] la thromboendarteriectomie est particulièrement utile quand il y a des lésions bilatérales qui peuvent réparées au travers d'une aortotomie.

Toutes ces équipes ont moins de 5 % d'échecs immédiat. Cependant les indications doivent tenir compte du risque lié au terrain et à l'âge. [32]

D — Revascularisation rénale pour préserver la fonction rénale

On peut rappeler que jusqu'en 1970 l'ablation d'un rein pour une HTA sévère était une thérapeutique indiscutable et que même une néphrectomie bilatérale a été préconisée pour les néphropathies avancées ; cette indication a été maintenue à l'époque de la transplantation rénale. Entre 1980 et 1990 on a commencé à évaluer par des études rétrospectives le rôle du traitement chirurgical par rapport au traitement médical pour déterminer le moment d'une éventuelle revascularisation en fonction de l'état de la fonction rénale mais aussi de toutes les répercussions de la maladie athéromateuse. Ainsi les indications deviennent plus fréquentes par une chirurgie moins agressive. Pour un patient donné, l'objectif était d'améliorer le pronostique vasculaire avec un geste qui pouvait éviter la survenue d'accidents à distance. Pour préconiser la chirurgie par rapport au traitement endovasculaire, l'idée était de démontrer que la chirurgie pouvait retarder l'évolution vers la défaillance rénale et même éviter au patient une hémodialyse. [33]

Trois essais thérapeutiques ont été rapportés sur des patients hypertendus avec insuffisance rénale chronique. En 1987 Hallet [34] sur 98 patients opérés entre 1970 et 1981 donne des résultats favorables mais avec une mortalité de 7,1 % suivi d'une autre étude en 1995 avec une mortalité de 5,6 % ; il recommande l'endarteriectomie transaortique bilatérale et d'opérer avant que la créatinine sérique ne dépasse 3 mg/dl. En 1996 Cambria [35] sur une expérience de 13 ans et 139 patients signale une mortalité de 8 % et pense qu'il faut intervenir avant une détérioration majeure de la fonction rénale. L'équipe de Dean, [36] sur un sous-groupe de 232 patients avec ischémie néphropatique, 83 ont eu une réparation unilatérale, 149 bilatérales avec une mortalité de 7,3 % ; 58 % ont eu une amélioration de la fonction rénale et 27 patients retirés de la dialyse. Dans les années suivantes, les recherches ont portées sur le devenir après des traitements endovasculaires pratiqués surtout pour diminuer la

mortalité qui était évaluée entre 2000 et 2004 à 10 % mais qui n'atteignaient dans les centres spécialisés que 4 à 7 % pour des patients néphropathiques au lieu de 0 à 4 % pour réparation sans néphropathie. [37]

E — Revascularisation endovasculaire

L'émergence des procédures endovasculaires pour traiter les lésions de l'AR impliquées dans l'HTA et l'insuffisance rénale a changé radicalement l'évolution de la conduite thérapeutique avec trois étapes successives, la dernière n'étant qu'une étape intermédiaire dans cet historique à l'orée du XXIe siècle.

1. Durant la première étape il a été crucial de démontrer que ces nouvelles procédures pouvaient être aussi efficaces que les procédures chirurgicales avec une moindre mortalité. Bien que le concept d'angioplastie percutanée transluminale ait été d'abord décrit par Dotter et Judkins en 1964 **[39]** il appartient à Gruntzig [38] en 1978 de reporter son application à l'AR à la suite de modifications du cathéter et du ballon par le premier cas suivi de six patients. Ensuite les premières séries publiées en 1979-1980 [40-43] dans les premières années d'angioplastie par ballon concernent des sténoses athéromateuses, éventuellement aussi l'ostium aortique, mais aussi des dysplasies fibro musculaires, des pontages veineux ou des greffes rénales ; en 1984 400 angioplasties ont été rapportées avec un taux de succès initial atteignant 95 % . [44] Pour Sos et al l'angioplastie rénale était efficace pour contrôler à long terme l'HTA chez les patients qui ont une sténose de l'AR due à une dysplasie fibro musculaire mais aussi pour un athérome unilatéral non ostial. [45] En 1987 Palmaz [46] décrit l'usage du stent de l'AR chez l'animal et rapporte peu de temps après le stenting de l'AR chez l'homme.
2. Dans une très longue étape de plus de deux décades les améliorations des équipements et des compétences des opérateurs conduisent à augmenter les indications pour de nombreuses pathologies de l'AR en prouvant que ces procédures pouvaient être préférables et plus faciles à pratiquer que la chirurgie de référence dont les taux de complications et de mortalités sont reconnus. Initialement une longue liste de conditions anatomiques et physiologiques devaient en principe en exclure l'angioplastie rénale en particulier : la présence d'une plaque aortique irrégulière — un anévrisme juxta rénal — des artères rénales doubles — une bifurcation précoce de l'AR — une resténose dans un stent — une occlusion aortique — une occlusion de l'AR — des sténoses sévères bilatérales — une défaillance rénale aigue... De nos jours beaucoup de ces limites pour des questions pratiques et techniques ne sont plus retenues. En 1993 la seule étude prospective randomisée de Weibull [47] comparant angioplastie et intervention chirurgicale ne trouve pas de différence significative bien qu'aucun stent n'ait été utilisé dans cette étude. L'utilisation des stents augmente après 1990 en tenant compte des mauvais résultats de l'angioplastie dans le traitement des sténoses athéromatheuses ostiales [48] mais aussi dans le but d'affronter les resténoses, ainsi le stenting se propage avant même qu'on n'obtienne les résultats des essais

randomisés démontrant la supériorité du stenting sur l'angioplastie. [49-52] Ainsi la revascularisation chirurgicale ouverte comme procédure initiale a pratiquement disparu du paysage de la chirurgie vasculaire et le volume des procédures endovasculaires rénales a dramatiquement augmenté. [53]

Étape intermédiaire à l'orée du XXIe siècle (1990-2000)

3. Durant cette troisième phase de l'endovasculaire, alors qu'il a été démontré que cette procédure pouvait être faite avec un grand succès technique et une faible mortalité, il est apparu qu'il était nécessaire d'identifier non seulement les patients pouvant en bénéficier à la fois pour le traitement de l'HTA et/ou la fonction rénale, mais aussi de déterminer les indications où le traitement endovasculaire serait meilleur que le traitement médical. L'approche endoluminale est préférée et ne justifie plus une procédure plus importante bien que la chirurgie mini invasive soit disponible. La mortalité pour un pontage est de 0 à 4 % pour les patients avec HTA et de 4 à 7 % chez les patients avec néphropathies ischémiques dans une étude globale. [37] Cependant le taux de complications de 4 à 10 % et une mortalité à 1 % pour les procédures endovasculaires semblent aussi un trop grand prix à payer dans l'espoir d'améliorer la fonction rénale ou de prévenir la progression vers une occlusion de l'AR plusieurs années après est faible. [54] C'est pour cela que des essais prospectifs seront entrepris après 2000 sans impliquer des procédures chirurgicales même si ces dernières, dans certaines séries, donnent des résultats équivalents et une étude comparative analysant 183 articles publiés entre 1975 et 2004 est favorable au traitement chirurgical dans le traitement des sténoses athéromateuses par rapport au traitement endovasculaire mais sans bénéfice net en terme d'amélioration de la fonction rénale. [55-56]

La dégradation de la fonction rénale après une angioplastie cependant réussie avec ou sans stenting est rapportée à l'embolisation de débris athéromateux pendant l'opération. Cette complication a été réduite par des améliorations technologiques avec des stents plus souples minimisant le passage et la nécessité d'une prédilatation et des études ont rapportées l'usage de procédés de protection. [57] Cependant une étude de Cooper ne donne pas de conclusion définitive sur leurs usages à l'exception de technique « no touch » pour naviguer dans un système aorto rénal hostile ; d'autres techniques améliorées seront ensuite évaluées. [58-59]

Étape de la première décennie du XXIe siècle

Alors que les procédures chirurgicales ont été clairement établies et validées, le déclin des indications a été vérifié notamment par Liang [53] et al qui a enquêté sur l'augmentation et la chute des interventions sur l'AR athéromateuse aux USA entre 1988 et 2009 par chirurgie ouverte. Il a été identifié 305 549 angioplasties/stents et 33 147 chirurgies ouvertes et même en cas de lésions associées à l'aorte les procédures endovasculaires combinées dépassent les réparations ouvertes. La mortalité est plus importante dans la chirurgie ouverte combinée (6,5 %) comparée à la réparation

rénale ouverte isolée (4,1 %). La place allouée à la chirurgie ouverte reste à évaluer, ainsi en 2007 Hamilton [60] a observé que la revascularisation chirurgicale pour athérome ne comportait qu'un faible taux de resténose à long terme de 3 ou 4 % et une amélioration du contrôle de l'HTA et de la fonction rénale. La revascularisation chirurgicale est alors indiquée pour : échec de la revascularisation endovasculaire — aorte hostile très athéromateuse — occlusion à l'origine de l'AR — lésion segmentaire de l'AR — sténose sur rein unique chez un patient apte à l'anesthésie — lésions aortiques majeures avec sténose de l'AR symptomatique - patients en bon état clinique.

En 2010 basée sur une expérience d'un centre unique sur 1 000 patients consécutifs soumis à une réparation chirurgicale ouverte, Fleming et Hansen [61] suggèrent qu'à la fois la pression artérielle et la fonction rénale bénéficient ensemble en cas de sévérité de l'HTA. Des épisodes d'insuffisances rénales sévères avant une intervention chirurgicale ne sont pas un facteur négatif de réponse. La population présélectionnée qui bénéficiait d'une réparation chirurgicale avait chaque fois une HTA très sévère et une sténose de l'AR très importante avec ou sans insuffisance rénale. Parmi les patients soumis à une réparation unilatérale la moitié avait eu un résultat fonctionnel rénal positif. Le groupe qui a le plus bénéficié était celui qui avait une dépendance à l'hémodialyse. [62]

En 2013 les recommandations publiées par l'ACCF/AHA, [63] avec des critères très restrictifs pour une lésion hémodynamiquement significative, distinguent trois types d'indications : HTA — préservation de la fonction rénale — impact sur une défaillance cardiaque congestive et un angor instable. Quand les critères détaillés de l'intervention sont bien remplis, la revascularisation endovasculaire est envisagée avec les modalités suivantes :

1. traitement endovasculaire avec stent rénal placé pour une sténose ostiale ;
2. chirurgie chez les patients qui ont de multiples sténoses sur une petite AR ou précocement bifurquée et sur les patients avec sténoses de l'AR en association aortique para rénale. À ces indications on peut ajouter les impossibilités techniques de l'endovasculaire ainsi que les complications.

Après cette période ou le déclin de la chirurgie de l'AR pour HTA réno vasculaire avait atteint un taux alarmant, quel pouvait être l'avenir ?

Toutes les avancées techniques de la chirurgie étaient disponibles mais les facteurs de risque des patients devaient être pris en cause car il était reconnu que la maladie athéromateuse comporte un risque cardio vasculaire très important qui peut nécessiter éventuellement un traitement préalable. Les cas avec insuffisances rénales ou lésions aorto iliaques étaient devenus prévalents. Les lésions de l'AR étaient complexes ou bilatérales. L'opération est habituellement entreprise dans un contexte d'athérome polyviscéral.

En 2014 l'étude CORAL [64] a été un test définitif de l'inutilité du stenting rénal pour des lésions artérioscléreuses rénales modérément sévères. Le stenting ne donne

pas un bénéfice significatif sur la survenue d'effets adverses cardio vasculaires ou rénaux à l'opposé du traitement médical seul. Le défi pour le futur était d'identifier des groupes ou sous-groupes de populations très symptomatiques, des affections très sévères. L'évaluation hémodynamique de la sténose et des données Omics permettront peut-être, en fonction de différence de la réponse entre médicaments et revascularisation, d'identifier une population spécifique pour poursuivre les découvertes historiques.

Histoire de la revascularisation rénale pour athérome associée à une réparation aortique

La chronologie de la revascularisation au cours d'une chirurgie aortique dépend d'abord de l'état de l'aorte, mais des améliorations conjointes se sont développés dans la reconstruction des lésions affectant les deux vaisseaux que ce soit avant ou après l'introduction de l'endovasculaire. De même, à chacune des étapes les perspectives entre chirurgie ouverte ou endovasculaire étaient guidées par la nature de l'affection aortique et non pas seulement dans le but de reconstruire l'AR, d'autant qu'il existait une grande variété de méthodes de reconstruction de l'AR. Ces lésions de l'AR peuvent être uni ou bilatérales, sténosantes ou occlusives. La figure 3 récapitule l'histoire chirurgicale de cette chirurgie associée. Il faut cependant noter, qu'après la période initiale et au-delà de 1970, il est difficile d'identifier dans les articles les réparations aortiques qui distinguent la réimplantation d'artères rénales normales par rapport aux artères pathologiques. De même il est difficile d'apprécier la fréquence de cette chirurgie car l'on doit tenir compte du type de recrutement et des indications prises en compte dans les publications. Une telle opinion avait été déjà formulée par Branchereau [65] qui notait une variation de 2,1 à 18,5 % de chirurgie associée contrastant avec une plus grande fréquence des lésions associées observées de 29 à 50 % pour les lésions aortiques athéromateuses et de 18 à 30 % en cas d'anévrismes ; il trouve aussi un taux de mortalité élevé qui a ensuite heureusement diminué depuis 1970 grâce sans doute à une meilleure sélection des patients. Il faut noter que la chirurgie aortique associée à la chirurgie de l'AR est rapportée dans 50 % des cas de grandes séries par Lawrie en 1989 [28] et par Cambria en 1995. [66]

Une série d'options de base apparaissent, mais par étapes : d'abord une procédure d'endarteriectomie pour des lésions occlusives et plus tard des revascularisations soit par réimplantation soit par pontage. L'AR peut-être réimplantée dans une prothèse aortique ou dans une zone saine de l'aorte ou dans une de ses branches. Ainsi en 1952 l'endarteriectomie endoaortique a permis le traitement de lésions occlusives aortiques et rénales et sa pratique a été soutenue par de nombreuses équipes chirurgicales. [9-10-22-67-68] C'était une procédure combinée : après une endarteriectomie rénale primitive une prothèse aortique distale était placée. [69] Plus tard un pontage rénal si nécessaire par exemple avec une autogreffe artérielle. [70]. Faite initialement, la réimplantation de l'origine de l'AR évitait la zone aortique

FIG. 3. — **Chirurgie associée artère rénale athéromateuse et aorte sus et inter rénale**

1. **Endarteriectomie : aorte — artère rénale (uni ou bilatérale) 1952 (Wylie) — 1954 (Freeman) 1959 (Starzl — Trippel)**
2. **Endarteriectomie de l'aorte + prothèse aortique**
   1963-1964 (Trippel — Bergan)
   1969 + pontage (Wylie)
3. **Revascularisation**

   Aorte : prothèse — stent graft
   Artère rénale : réimplantation
   pontage ante ou rétrograde 1966 (Morris)
   autotransplantation
   endovasculaire
   hybride: EV/CO
   Médical
4. **Chirurgie ouverte ou endovasculaire (mixte) / traitement médical**
   Options : âge — comorbidité — long terme

Athérome AR et Anévrisme de l'aorte sous rénale

1990 : prévention IR si sténose non symptomatique
chirurgie combinée si symptomatique

après 2000 : revascularisation rénale discutée / Tt médical optimal
mesures préventives peri OP
complications même si bons résultats à distance

pathologique et maintenait le flux : antérograde grâce à l'artère splénique, [71] l'artère mésentérique supérieure [72-73] ou à travers une prothèse supracoeliaque ou de l'aorte thoracique. [74] D'autres modalités ont également été rapportées : revascularisation hépatorénale ou gastro duodénale. [75-77] Un flux rétrograde était possible : pontage iliorénal [14] ou aortorénal. Enfin, revascularisation par autotransplantation au-dessous de l'aorte pathologique sur l'artère iliaque : de telles relocations ont pour but d'éviter le risque d'une chirurgie combinée [78] et ont été progressivement associées à la mise en place d'une prothèse thoracoabdominale. [79] La protection rénale pouvait être nécessaire avec une solution froide appropriée. Plus récemment la relocation chirurgicale de l'AR, à partir des artères iliaques, des artères viscérales ou d'une zone saine de l'aorte, a été combinée au traitement endovasculaire de la lésion aortique dans une procédure hybride [80].

Nous ne rapporterons pas ici le traitement endovasculaire exclusif des anévrismes aortiques ou des oblitérations thoracoabdominales et juxtarénales sans lésions de l'AR qui bénéficient des avantages de ce type de réparation avec des prothèses fenêtrées ou branchées pour préserver le flux sanguin rénal et permettre un stenting de l'AR. Plus récemment encore la revascularisation d'une AR athéromateuse est discutée en raison du risque accru de complications que ce soit en chirurgie ouverte ou endovasculaire en l'absence de preuve démontrée de bénéfice pour le patient par rapport au traitement médical.

Historique de la chirurgie pour occlusion athéromateuse de l'AR.

L'objectif reste le sauvetage de la fonction rénale et le contrôle de l'HTA. La justification de cette revascularisation a donc été évaluée. La première procédure décrite comme alternative à la néphrectomie a été l'endarteriectomie, depuis la plupart des patients ont été revascularisés selon les techniques de l'époque avec ou sans chirurgie aortique associée. [81-82] Le débat a été fixé surtout sur l'intérêt de revascularisation d'occlusion en cas d'ischémie néphrophatique avancée ou en cas d'occlusions étendues aux branches ; les critères respectifs élaborés initialement par Novick ont cependant évolués. [83-85] Pour Chaikof en 1996 [86] une revascularisation agressive pour une occlusion chronique est une attitude appropriée ; le succès est plus prévisible si l'AR est visualisée au-delà de l'occlusion et si le rein a une taille normale, cependant on ne devait pas renoncer à une tentative de reconstruction sur la base de la taille du rein ou de l'absence de néphrograme. Hansen et al [87] en 1998 réserve la néphrectomie aux AR non réparables chirurgicalement avec un rein non fonctionnel, l'objectif n'étant pas la cure de l'HTA qui pourrait être obtenue par traitement médical, mais la survie sans hémodialyse.

CONCLUSION

Peu après Golblatt, en présence d'une lésion anatomique de l'AR, pour traiter une HTA sans recourir à une néphrectomie ou à une chirurgie sympathique palliative, un virage a été déclenché vers la revascularisation que le rein soit normal ou déjà pathologique. Conjointement à la recherche des indications, la technique a évolué que ce soit pour réparer une AR pathologique *in situ* ou en le resituant au cours d'une chirurgie aortique associée avec le but constant de préserver ou de sauver le néphron. En dépit des avancées des techniques chirurgicales et de l'efficacité accrue des traitements médicaux, l'émergence de la revascularisation endoscopique dans les années 80 a conduit à une explosion des revascularisations alors que la chirurgie ouverte s'effondrait dans des indications très limités. Cependant cette chirurgie bien établie pourrait défier le temps et les techniques retenues sont toujours celles qui sont les moins agressives, celles qui simplifient l'acte chirurgical ou évitent ses séquelles.

Quelle a été la place de la revascularisation dans la première décennie de ce siècle ? Pour y répondre il a fallu bien distinguer les méthodes de revascularisation d'artères athéromateuses et les indications pour traiter l'HTA avec ses conséquences cardiaques et rénales. Le traitement médical optimal était devenu le seul traitement requis pour la majorité des patients. La revascularisation rénale, essentiellement endovasculaire a été réservé à des situations très particulières. Dans l'étude de Kaira [88] en 2005, plus de 95 % de toutes les procédures pour sténoses athéromateuses de l'AR étaient une angioplastie stent. La chirurgie ouverte ayant pratiquement disparue on pouvait craindre la perte progressive de l'expertise chirurgicale et par ailleurs seuls

des centres multi-spécialisés pouvaient encore envisager des études comparatives randomisées. Malgré tout, la survenue chez des patients athéromateux d'une insuffisance rénale conduisant à une hémodialyse restait un risque sévère et les discussions restaient ouvertes sur le choix du bon moment d'une revascularisation — quelqu'en soit le type — pour éviter ou arrêter une telle évolution. Quand des procédures endovasculaires, parfaitement indiquées sur les critères retenus, se révélaient inefficaces ou inadéquates on devait faire appel à la chirurgie de dernier recours devenue de plus en plus complexe. Pour Gifford [89] la chirurgie ouverte après échec du stenting peut être faite avec sécurité pour sa durabilité ce qui pourrait libérer de la crainte d'une hémodialyse.

L'histoire de la chirurgie de l'AR n'était pas terminée. Des questions cruciales restaient en suspens dans les HTA réfractaires pour éviter l'intensité des traitements médicaux et la néphropathie terminale. Si l'on trouvait une indication, quelle pouvait être la durabilité d'une reconstruction endovasculaire comparée à une intervention chirurgicale ? En définitive, la chirurgie de l'AR qui a émergée au XXe siècle pour protéger le rein puis pour surmonter l'absence de traitement médical de l'HTA devait rester disponible avec des équipes expertes : la technologie étant présente mais les indications restant à établir.

RÉFÉRENCES

[1] Leriche R: Position actuelle du problème de l'hypertension artérielle. Lyon Chir 1944;39:545-559.

[2] Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med. 1934;59:347-79.

[3] Butler AM : Chronic pyelonephritis and arterial hypertension. J Clin Invest. 1937;16:889-97.

[4] Howard JE, Berthrong M, Gould DM, Yendt ER. Hypertension resulting from unilateral renal vascular disease and its relief by nephrectomy. Bull Johns Hopkins Hosp. 1954;94:51-85.

[5] Thompson JE, Smithwick RH. Human hypertension due to unilateral renal disease, with special reference to renal artery lesions. Angiology 1952;3:493-505.

[6] Stoney RJ, Wylie EJ. Surgical management of arterial lesions of the thoracoabdominal aorta. Am J Surg. 1973;126:157-64.

[7] Freeman NE, Leeds FH, Elliott WC, Roland SI. Thromboendarterectomy for hypertension due to renal artery occlusion. JAMA 1954;156:1077-82.

[8] Trippel OH, Bergan JJ, Simon NM, O'Connor VS. Bilateral simultaneous renal endarterectomy. Ann Surg. 1954;88:818-824.

[9] Wylie EJ, Perloff DL, Stoney RJ. Autogenous tissue revascularizion technics in surgery for renovascular hypertension. Ann Surg. 1969;170:416-28.

[10] Dean RH, Lawson JD, Hollifield JW et *al.* Revascularization of the poorly functioning kidney. Surgery. 1979;85:44-52.

[11] Abelson DS, Haimovici H, Hurwitt ES, Seidenberg B. Splenorenal arterial anastomoses. Circulation. 1956;14:532-9.

[12] Poutasse EF, *Humphries AW, McCormack LJ, Corcoran AC.* Bilateral stenosis of renal arteries and hypertension: treatment by arterial homografts. JAMA. 1956;161:419-423..

[13] Kaufman J. Results of surgical treatment of renovasculat hypertension: an analysis of 70 cases followed from 1 to 6 years. J. Urol. 1965;94:211-219.

[14] Morris GC, DeBakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Zanger LCC. Late results of surgical treatment for renovascular hypertension. Surg Gynec Obstet. 1965;122:1255.

[15] Serrallach N, Paravisini J, Alberti J, Mayol-Valls P et *al.* Renal autotransplantation. Lancet 1965;286 :1130-31.

[16] Rob CG, McDonald DF. Renal hypertension. Advances in surgery 1965. Vol 1 pp 111-177. Yearbook Med Pub. Chicago.

[17] Robicsek F, Citron DS, Taylor FH, Sanger PW. Treatment of malignant hypertension due to ischemia of the solitary functioning kidney. Angiology 1963;14:377-80.

[18] Marable SA, Moore FT, Schieve JF. Treatment of hypertension associated with the solitary ischemic kidney. N Engl J Med. 1966;275:1278-82.

[19] Poutasse EF. Diagnosis and treatment of occlusive renal artery disease and hypertension. JAMA. 1961;178:1078-83.

[20] Smithwick RH, Newton RC, Crocker DH, Harrison JH. Surgical management of renal hypertension. Combined experiences at the Massachusetts Memorial and Peter Bent Brigham Hospitals. Am J Surg. 1964;107:104-20.

[21] Dustan HP, Page I, Poutasse EF, Wilson L. An evaluation of treatment of hypertension associated with occlusive renal arterial disease. Circulation 1963;27:1018-1027.

[22] Poutasse EF. Surgical treatment of renal hypertension. Am J. Surg.1964;107:97-103.

[23] Morris GC, DeBakey ME, Cooley DA, Crawford ES. Experience with 200 renal artery reconstructive procedures for hypertension or renal failure. Circulation 1963;27:346-350.

[24] Dean RH, Krueger TC, Whiteneck JM et *al.* Operative management of renovascular hypertension. Results after a follow-up of fifteen to twenty-three years. J Vasc Surg. 1984;1:234-42.

[25] Wylie EJ, Perloff DL, Stoney RJ. Autogenous tissue revascularizton technics in surgery for renovascular hypertension. Ann Surg. 1969;170:416-28.

[26] Vaysse J, Lacombe M, Andreassian B. Reflexion sur le diagnostic et le traitement de l'hypertension artérielle avec sténose de l'artère rénale. Cœur 1970;1:325-337.

[27] Cherr GS, Hansen KJ, Craven TE et *al.* Surgical management of atherosclerotic renovascular disease. J Vasc Surg. 2002;35:236-45.

[28] Lawrie G, Morris GC Jr, Glaeser DH, DeBakey ME. Renovascular reconstruction: factors affecting long-term prognosis in 919 patients followed up to 31 years. Am J Cardiol. 1989;63:1085-92.

[29] Cambria RP, Brewster DC, L'Italien GJ et *al.* The durability of different reconstructive techniques for atherosclerotic renal artery disease. J Vasc Surg. 1994;20:76-87.

[30] Novick AC, Ziegelbaum M, Vidt DG et *al.* Trends in surgical revascularization for renal artery disease. Ten years' experience. JAMA. 1987;257:498-501.

[31] Dean RH. Renovascular hypertension: an overview. in Rutherford RBC (ed);Vascular Surgery, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders 1989 pp 1211-1217.

[32] Hansen KJ, Wilson DB, Edwards MS. Surgical revascularization of atherosclerotic renovascular disease: state of the art. Pers Vasc Surg Endovasc Ther 2004;16:281-298.

[33] Ascer E, Gennaro M, Rogers D. Unilateral renal artery revascularization can salvage renal function and terminate dialysis in selected patients with uremia. J Vasc Surg. 1993;18:1012-1018.

[34] Hallett JW, Fowl R, O'Brien PC et *al.* Renovascular operations in patients with chronic renal insufficiency: do the benefits justify the risks? J Vasc Surg. 1987;5:622-7.

[35] Cambria RP, Brewster DC, L'Italien GJ et *al.* Renal artery reconstruction for the preservation of renal function. J Vasc Surg. 1996;24:371-82.

[36] Hansen KJ, Cherr GS, Craven TE. Management of ischemic nephropathy: dialysis-free survival after surgical repair. J Vasc Surg. 2000;32:472-81.

[37] Modrall JG, Rosero EB, Smith ST et *al.* Operative mortality for renal artery bypass in the United States: Results from the National Inpatient Sample. J Vasc Surg. 2008;48:317-22.

[38] Grüntzig A, Kuhlmann U, Vetter W et *al.* Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal artery stenosis. Lancet. 1978;1:801-802.

[39] Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. Circulation. 1964;30:654-70.

[40] Katzen BT, Chang J, Knox WG. Percutaneous transluminal angioplasty with the Grüntzig balloon catheter. A review of 70 cases. Arch Surg. 1979;114:1389-99.

[41] Schwarten DE. Transluminal angioplasty of renal artery stenosis: 70 experiences. Am J Roentgenol. 1980;135:969-74.

[42] Tegtmeyer CJ, Teates CD, Crigler N et *al.* Percutaneous transluminal angioplasty in patients with renal artery stenosis. Follow up studies. Radiology 1981;140:323-330.

[43] Cicuto KP, McLean GK, Oleaga JA. Renal artery stenosis: anatomic classification for percutaneous transluminal angioplasty. AJR 1981;137:599-601.

[44] T egtmeyer CJ, Kofler TJ, Ayers CA. Renal angioplasty: current status. Am J Roentgenol. 1984;142:17-21.

[45] Sos TA, Pickering TG, Phil D et *al.* Percutaneous transluminal renal angioplasty in rnovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia. N. Engl J Med 1983;309:274-79.

[46] Palmaz J, Kopp D,Hayashi H et *al.* Normal and stenotic renal arteries: experimental balloon — expandable intraluminal stenting. Radiology 1987;164:705-8.

[47] Weibull H, Bergquest D, Bergentz SE et *al.* Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. J. Vasc Surg 1993;18:841-52.

[48] Fiala LA, Jackson MR, Gillepsie DL. Stenting primaire des lesions athéroscléreuses ostiales de l'artère rénale. Ann Chir Vasc 1998;12:128-133.

[49] Blum V, Krumme B, Flugel P et *al.* Treatment of ostial renal artery stenoses with vascular endoprostheses after unsuccessful balloon angioplasty. New Engl J Med 1997;336:459-465.

[50] Van de Ven PJ,Kaatee R et *al.* Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomized trial. Lancet 1999;23:282-286.

[51] Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL et *al.* Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. Radiology 2000;216:78-85.

[52] Rocha-Singh K, Jaff MR, Rosenfield K for the Aspire 2 Trial Investigators. Evaluation of the safety and effectiveness of renal artery stenting after unsuccessful balloon angioplasty. J.Am Coll Cardiol 2005;46:776-83.

[53] Liang P, Hurks R, Bensley RP et *al.* The rise and fall of renal artery angioplasty and stenting in the United States, 1988-2009. J. Vasc Surg 2013;58:1331-8.

[54] Bittl JA. Damage control for renal artery stenting. Circulation 2008;117:2724-26.

[55] Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S et *al.* Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). J. Vasc Surg 2009;49:667-675.

[56] Abela R, Ivanova S, Lidder S, Morris R. An analysis comparing open surgical and endovascular treatment of atherosclerotic renal artery stenosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:666-75.

[57] Henry M, Henry I, Klonaris C et *al.* Renal angioplasty and stenting under protection: the way for the future? Catheter Cardiovasc Interv. 2003;60:299-312.

[58] Cooper CJ, Haller ST, Colyer W et *al.* Embolic protection and platelet inhibition during renal artery stenting. Circulation 2008;117:2752-60.

[59] Feldman RL, Wargovitch TJ, Bittl JA. No touch technique for reducing aortic wall trauma during renal artery stenting. Catheter Cardiovasc Interv 1999;46:245-48.

[60] Hamilton G. Renal revascularization. in The evidence for vascular surgery 2nd edition. Edit JJ Earnshaw and JA Murie. Tfm — UK 2007 (217-227).

[61] Fleming SH, Hansen KJ. Randomized clinical trial regarding management of atherosclerotic renovascular disease. Semin Vasc Surg 2010;23:156-164.

[62] Korsakas S, Mohaupt MG, Dinkel HP et *al.* Delay of dialysis in end-stage failure: Prospective study on per utaneous renal artery interventions. Kidney Int 2004;65:251-258.

[63] Anderson, JL Halperin JL, Albert NM et *al.* Management of patients with peripheral renal artery disease. ACCF/AHA Practice Guidelines. Circulation 2013;127:1425-1443.

[64] Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE et *al.* Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. N. Engl J Med 2014;370:13-22.

[65] Branchereau A, Rosset E, Magnan PE et *al.* Revascularisation rénale au cours de la chirurgie de l'aorte sous rénale. Chirurgie des artères rénales 1993. Ed AERCV — Paris. pp 267-304.

[66] Cambria RP, Brewster DC, L'Italien G et *al.* Simultaneous aortic and renal artery reconstruction. Evolution of an eighteen year experience. J. Vasc Sug 1995;21:916-925.

[67] Starzl TE, Trippel OH. Renomesenteric aortoiliac thromboendarterectomy in patient with malignant hypertension. Surgery 1959;46:555-564.

[68] Clair DG, Belkin M, Whittemore AD, Mannick JA, Donaldson MC. Safety and efficacy of transaortic renal endarterectomy as an adjunct to aortic surgery. J. Vasc Surg 1995;21:926-34.

[69] Bergan JJ, Trippel OH. Management of juxtarenal aortic occlusions. Arch Surg 1963;87:230-8.

[70] Wylie E. Endarterectomy and autogenous arterial grefts in the suical treatment of stenosing lesions of the renal artery. Urol Clin North Am 1975;2:337.

[71] Ellis FH Jr et *al.* Aneurysm of the abdominal aorta involving the right renal artery. Report of a case with preservation of the renal function after resection and grafting. Ann Surg 1955;142:992-995.

[72] Hertzer NR, Montie JE, Hall PM, Banowsky LH. Revascularization of the kidney after occlusion of the aorta and both renal arteries. Surgery 1976;79:52.

[73] Khauli RB, Novick AC, Coseriu GV et *al.* Superior mesenterorenal bypass for renal revascularization in infrarenal aortic occlusion. J. Urol 1985;133:188-190.

[74] Novick AC, Stewart R. Use of the thoracic aorta for renal revascularization. J. Urol 1990;143:77-9.

[75] Libertino JA, Lagneau P. A new method of revascularization of the right renal artery by the gastroduodenal artery. Surg Gynec Obstet 1983;156:221-223.

[76] Novick AC, Mc Elroy J. Renal revascularization by end-to-end anastomosis of the hepatic and renal arteries. J. Urol 1985;134:1089-93.

[77] Libertino JA, Zinman L, Breslin DJ, Swinton NW Jr. Hepato-renal artery bypass in the management of renovascular hypertension. J. Urol 1976;115:369-372.

[78] Brewster DC, Buth J, Darling RC, Austen WG. Combined aortic and renal artery reconstruction. Am J. Surg 1976;131:457-463.

[79] Stanley JC. The evolution of surgery for renovascular occlusive disease. Cardiovasc Sirg 1994;2:193-202.

[80] Fulton JJ, Farber MA, Marston WA et *al.* Endovascular stent-graft repair of pararenal and type IV thoracoabdominal aortic aneurysms with adjunctive visceral reconstruction. J Vasc Surg. 2005;41:191-8.

[81] Poutasse EF. Occlusion of a renal artery as a cause of hypertension. Circulation. 1956;13:37-48.

[82] Hansen KJ, Deitch JS, Oskin TC et *al.* Renal artery repair: consequence of operative failures. Ann Surg. 1998;227:678-89.

[83] Possati L, Pierangeli A, Del Gaudio A, Gozzetti G. Traitement chirurgical de l'hypertension arterielle par obstruction complete de l'artère rénale. Lyon Chir 1970;66:13-17.

[84] Lawrie GM, Morris GC Jr, DeBakey ME. Long-term results of treatment of the totally occluded renal artery in forty patients with renovascular hypertension. Surgery. 1980;88:753-9.

[85] Novick AC, Ziegelbaum M, Vidt DG et *al.* Trends in surgical revascularization for renal artery disease. Ten years' experience. JAMA. 1987;257:498-501.

[86] Chaikof EL. Revascularization of the occluded renal artery. Semin Vasc Surg. 1996;9:218-20.

[87] Hansen KJ, Oskin TC. Renal revascularization for salvage : results of treatment for renal artery occlusion. Advances in Vascular Surgery 1998;6:103-116.

[88] Kaira PA, Gor H, Kausz AT et *al.* Atherosclerotic renovascular disease in the US Medicare population, risk factors, revascularization and prognosis. Kidney Int. 2005;66:293-301.

[89] Gifford SM, Bower TC, Duncan AA et *al.* Long-term benefit of open renal revascularization for stent failure. J. Vasc Surg 2014;59(6S):105S

Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 7-8-9, 1437-1442, séance du 26 septembre 2017

Éloge de Denise-Anne MONERET-VAUTRIN (1939-2016)

François-Bernard MICHEL *

Monsieur le Président,
Monsieur le Secrétaire Perpétuel,
Messieurs les membres du Bureau,
Chers confrères et consœurs,
Mesdames et Messieurs.

Nous voici assemblés pour entendre l'éloge posthume d'une consœur. Je le présente d'autant plus volontiers que la vie et l'œuvre d'Anne-Denise Moneret-Vautrin, nous proposent un singulier témoignage d'authenticité. Cet éloge, atteste que notre Compagnie, considérée souvent comme un cercle de rhéteurs, compte dans ses rangs des personnalités d'excellence, qui ne se limitent pas à présenter les avancées de l'évolution médicale, mais dont les activités médico-sociales, illustrent la dimension humaniste.

Un tel hommage propose également un temps de recueillement. Suspendant ses travaux, notre Académie manifeste qu'au-delà de ses diversités, elle est une famille affective qui se rassemble sur des valeurs communes, pour dire sa sympathie et son estime à la famille d'une consœur éprouvée par sa disparition.

Cet éloge enfin, éclaire la figure véritable de l'un de ses membres, connu davantage par une liste ronéotypée de ses publications, que par la réalité de sa vie.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Anne Denise Moneret-Vautrin était née le 10 décembre 1939 à Saint Mihiel, dans la Meuse. Ce jour-là, c'est encore la drôle de guerre, les hostilités n'ont pas commencé, mais bientôt tout sera dévasté. La mère de notre consœur, étudiante à Nancy, ne peut prendre en charge le quotidien de son enfant, qui est confiée aux grand-parents. Ceux-ci sont installés à Trainel, un petit village de l'Aube, à douze kilomètres de Nogent-sur-Seine et trente kilomètres de Sens. Charmant village, certes, mais de la champagne pouilleuse, un site qui ne compte pas parmi les plus beaux de France. Pour notre consœur, une enfance terne, mais de celles qui prédisposent aux résiliences réussies. Peut-on ignorer aussi, qu'ils demeurent inoubliables les paysages de nos enfances ! Trainel demeurera pour elle un repère et un repaire où elle aimera se ressourcer.

Après la guerre, les parents Vautrin s'installent à Nice, où ils enseignent tous deux. La mère, agrégée de Sciences Naturelles, le père, professeur de dessin industriel. La famille s'agrandit de deux sœurs et un frère, qui reçoivent, de parents curieux et dynamiques, une éducation rigoureuse, exigeante, mais invitant à l'essor personnel. Anne-Denise, l'aînée, fait au lycée de Nice des études secondaires brillantes, mais le nord-est de son enfance demeurera son port d'attache affectif. Lorsqu'elle veut s'inscrire en Faculté de médecine, elle choisit Nancy.

Sa vocation est née, dira-t-elle, d'une adénopathie cervicale qu'un médecin a palpée dans son cou d'enfant. Ce jour-là elle a décidé qu'elle serait médecin.

À Nancy, elle sera externe des hôpitaux en 1961, interne de 1963 à 1967, chef de clinique en 1968, diplômée de gastro-entérologie et immunologie générale. En 1976, elle devient agrégée de médecine interne dans le Service du professeur Grilliat orienté vers l'allergologie. Elle sera chef de ce service en 1990 jusqu'à sa retraite en 2004. Désireuse de poursuivre ses recherches et son activité médico-sociale, elle ne quittera le CHU de Nancy, que pour exercer ses activités d'allergologue, à l'hôpital d'Épinal.

Allergie, ce mot devenu si familier depuis qu'il est sorti du vocabulaire scientifique pour entrer dans le langage commun, fut longtemps mésestimé, sinon incompris en France. Étonnant paradoxe pour le pays qui avait pris une place majeure dans son histoire. Préciser la contribution d'Anne Moneret-Vautrin à la compréhension et au progrès de l'allergologie, nécessite donc un petit préalable historique.

Tandis que les publications françaises d'immunologie fondamentale, étaient mondialement appréciées et que les auteurs anglo-saxons rapportaient des travaux cliniques précis, l'allergologie ne franchissait pas, dans notre pays, le stade de sa diffusion, laissant dire à beaucoup, sans argument, — les maladies allergiques, « ça n'existe pas ».

Deux sortes de raisons expliquaient cet état de fait.

Elle était issue des brumes d'un empirisme dépourvu de moyens. Moyens de diagnostic : on broyait les substances incriminées pour des tests cutanés hasardeux. Moyens thérapeutiques : son traitement, l'assimilant à une vaccination, injectait des produits rustiques et non standardisés, d'efficacité médiocre sinon nulle.

Des raisons relationnelles ensuite.

La pratique de cette allergologie impliquait plusieurs spécialités et spécialistes, qui voyaient mal des nouveaux venus s'inscrire dans leur discipline. Perplexes, ils déléguaient cette activité à des médecins vacataires, qui actifs le matin à l'hôpital, pratiquaient l'après-midi en privé, des désensibilisations durant parfois des années, alors qu'un traitement efficace se juge dès les premières semaines. En France, de brillants pionniers avaient pourtant ouvert la voie : Bernard Halpern et Jean Daniel Wolfrom ; Pasteur-Valery-Radot et Jude Turiaf, qui présidèrent notre Compagnie, respectivement en 1970 et 1986. Un autre de nos confrères, Claude Molina, avait suivi leurs traces et publie encore aujourd'hui.

Mais à cette tribune, je ne peux évoquer parfaitement Anne Moneret Vautrin, sans rappeler la figure d'un confrère qu'elle, moi-même et beaucoup d'autres, ont apprécié en fondateur de l'allergologie clinique française. Une figure de maître, qui aurait pu être lestée d'un double handicap : professeur à Marseille, il portait le nom d'un personnage de Marcel Pagnol. Jacques Charpin était un homme éminent, d'intelligence et de distinction, qui comprit la nécessité de donner à l'allergologie pratique et à sa crédibilité, des bases solides. Il en organisa à Marseille le premier enseignement universitaire et c'est à sa suite, que notre consœur à Nancy, moi-même à Montpellier, d'autres partout en France, fondèrent des écoles naissantes d'allergologie. Quarante ans plus tard, les perspectives sont radicalement différentes. La croissance exponentielle et mondiale des allergies, a imposé la mobilisation générale. En France, mon élève, notre confrère le Pr Pascal Demoly a pu, sans désobliger quiconque, faire admettre récemment par le ministère des Universités, l'enseignement de l'allergologie en discipline autonome.

L'œuvre de Denise Moneret-Vautrin peut être résumée selon trois pôles, trois étapes de la connaissance scientifique, trois temps de la triple démarche de sa vie :

— rechercher, pour savoir.
— comprendre pour soigner.
— partager le savoir, pour prévenir les accidents graves.

Sa première démarche procéda du constat d'accidents gravissimes, voire de chocs mortels, survenant sur table d'opération avant l'acte chirurgical lui-même, lors de l'induction anesthésique. Cela paraissait incroyable et c'était vrai ! Avec Mme le Pr Marie-Claire Laxenaire, sa collègue du CHU de Nancy, Anne Moneret-Vautrin contribua à identifier les agents responsables, myorelaxants, latex des gants et vêtements chirurgicaux, etc. Notre consœur s'attacha à décrire ces faits et à les prévenir par les consultations pré-anesthésiques et les tests chez les futurs opérés suspects d'allergies. Avec ses collègues nancéiens, Wayoff et Jankowski, elle s'attacha également aux allergies ORL, particulièrement les rhinites.

Alors que le choc anaphylactique, forme majeure des accidents allergiques commune à de nombreux allergènes, fut décrit en 1902 par deux français Richet et Portier, il fallut attendre 1967 pour identifier l'anticorps responsable, une IgE, décrite il y a cette année 50 ans. Avec notre confrère Jean Pierre Nicolas, Anne

Moneret-Vautrin contribua à organiser à Nancy l'un des premiers colloques français, dédié à cet anticorps de l'allergie immédiate. Ce mécanisme médié par l'IgE, n'est que l'un des modèles de réactions allergiques, qui implique évidemment des cellules, particulièrement dans les allergies retardées, macrophages, lymphocytes, éosinophiles, mastocytes. Mais l'identification et le dosage des IgE spécifiques de l'antigène, ont favorisé :

— le dépistage des personnes à risque, particulièrement celles exposées aux piqûres d'abeilles et de guêpes ;
— la prévention du choc anaphylactique dont le traitement était mal codifié.

C'est une extrême urgence médicale, qui n'attend pas l'arrivée du médecin et qui réagit trop tardivement aux corticoïdes. Il fallait donc munir les personnes menacées du seul traitement efficace, la seringue auto-injectable d'adrénaline à portée de main. Avec notre éminent confrère nancéen Alain Larcan, Anne Moneret Vautrin s'attacha à promouvoir cette stratégie et si l'on meurt encore, hélas, de chocs anaphylactiques, la morbidité a beaucoup diminué, grâce à un important réseau d'allergo-vigilance, créé par notre consœur, qui a pris désormais en France une importance décisive.

Mais voici le thème majeur d'études et de recherches d'Anne Moneret-Vautrin, celui des allergies alimentaires ! Dans ce chantier, régnait la plus grande confusion, tant sont complexes symptômes et genèse des troubles observés. S'y confrontaient les négateurs (« ça n'existe pas, c'est psychique »), ses promoteurs (tout était allergique), ses prosateurs (qui qualifiaient les symptômes en termes divers, intolérances, idiosyncrasies, etc.).

Trouver l'allergène responsable, dans des aliments souvent complexes, distinguer parmi les symptômes rapportés les intuitions fructueuses du patient et sa part de fantasme, c'était chercher l'aiguille dans la meule de foins. Il fallut donc en venir aux structures moléculaires impliquées, et mettre au point des tests d'éviction, des tests cutanés et des tests de provocation d'allergènes soupçonnés, sans compter les additifs, les colorants et les conservateurs. Notre consœur proposa un protocole international d'expertise et de standardisation des tests de provocation, particulièrement dans le cas des allergies croisées entre un allergène ingéré et sa structure immunologique inhalée.

Les travaux d'Anne Moneret-Vautrin, réalisés en collaboration avec l'unité INSERM de notre excellent confrère Jean-Pierre Nicolas, associés à l'unité INRA de Nantes sur les Interactions-Bio- Polymères-Assemblage, s'avérèrent fructueux, tels, la démonstration du rôle de la gliadine dans la genèse de la dermatite atopique. Ses recherches obstinées, sans fin évolutives, firent l'objet de nombreuses publications (348 articles cités par Publi. Med. Medecine, cinq ouvrages en français et sept en langue anglaise).

Notre consœur ne s'est pas limitée aux recherches scientifiques, elle en a investi les résultats dans le champ médico-social. Nous connaissons toutes et tous, nous

médecins, la souffrance morale, issue du décalage entre nos moyens de prévenir et l'ignorance de ceux qui devraient en bénéficier. Denise Moneret-Vautrin s'est donc attachée à harceler les Ministères concernés, afin que les fruits de ses travaux deviennent des mesures de prévention. En lien avec l'agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, elle a particulièrement fait créer pour les enfants allergiques, le PAI, « programme d'accueil individualisé » dans les cantines scolaires, qui prévoit notamment l'obligation d'y mettre à disposition des fours à micro-ondes pour réchauffer les repas sans allergènes apportés du domicile.

À la tribune de notre Académie, où elle fut élue correspondante en 2002 et titulaire en 2009, notre consœur a présenté sept lectures issues de ses travaux.

Elle fut honorée par sa distinction de chevalier dans l'Ordre de la Légion d'Honneur, remise par Mr André Rossinot, maire de Nancy, ancien ministre et ensuite celle d'Officier dans l'Ordre National du Mérite !

Travailleuse acharnée et infatigable, elle ne refusa jamais une sollicitation d'enseignement, parcourant le monde des sociétés scientifiques et des congrès, jusqu'à donner avec ses confrères, à l'Ecole de Nancy, une notoriété nationale et internationale dans le domaine de l'allergologie-immunologie clinique.

D'une intégrité absolue, Anne Moneret-Vautrin était si totalement attachée aux missions qu'elle se fixait, que ses distractions dans la vie pratique, ont abondé ses sœurs et ses enfants, d'innombrables anecdotes. Celle par exemple, de quitter l'aéroport avec une valise autre que la sienne, découverte dans sa chambre d'hôtel, ou bien partir en voyage sans argent ni carte bancaire, avant d'appeler au secours !

Intransigeante dans les missions dont elle se considérait investie, son abord était parfois rugueux. Femme de caractère ? Dira-t-on mauvais caractère ? Elle récusait ce qualificatif, se disant seulement soucieuse d'exister et d'être entendue dans un monde masculin.

Me voici amené à faire un aveu, celui de mon défaut de perspicacité. Moi qui ai côtoyé Anne Moneret-Vautrin lors de nombreuses réunions de notre spécialité commune, qui ai rapporté quatre fois sa candidature devant notre Académie, peut-être n'ai-je pas su franchir cette distance, entre ce qu'elle paraissait ou montrait d'elle, et ce qu'elle était réellement.

J'ai ignoré qu'après le temps du travail elle s'accordait, non pas du passe-temps, mais du dépasse-temps, celui qui nous fait exister, nous médecins, quand nous n'exerçons pas la médecine. C'est à notre retenue mutuelle que j'imputerai d'avoir méconnu cet aspect de sa personnalité révélée après son décès, par l'une de ses sœurs, Anne-Claire, religieuse érémitique, ici présente, que je salue.

J'appris ainsi, que sa vie de travailleuse acharnée, était sous-tendue par une grande sensibilité de pensée et de réflexion, dans le domaine des arts et lettres. Elle savait séjourner dans l'ermitage de sa sœur pour s'y ressourcer ou rédiger livres et articles.

Dans ses poèmes composés au hasard de ses voyages, on perçoit son attachement à Trainel, berceau familial de son enfance, où elle évoque la maison dans le lierre et les retours aux lieux de ferveur :

« Quand je flâne aux rives du temps
Je vois la maison dans le lierre
Conversant, familière
Avec ma mémoire d'antan ».

Les dernières pages du recueil de poèmes hélas, donnent à lire des évocations moins riantes. Anne Moneret-Vautrin y fait allusion à sa maladie et aux cellules qui « batifolent (...), « à un cancer dont la rumeur monte à l'assaut de la peur ». À la mort, qui rode avant de s'imposer.

Ce n'est pas dans une mélancolie baudelairienne, que notre Consœur affronta sa longue maladie. Elle la vécut, quatorze mois durant, avec une lucidité et un courage exceptionnels, portée par sa foi chrétienne, entourée de ses sœurs, Anne-Claire, Florence, Isabelle et son fils Pierre et de ses trois enfants, Hélène, Bernard, Jean, se relayant sans relâche à ses côtés. Notre Compagnie les salue de ma part respectueusement.

Anne Moneret-Vautrin est décédée à 76 ans, le 27 mars 2016, dimanche de la Résurrection, en laquelle elle croyait fermement. Ses obsèques ont été célébrées dans la cathédrale de Nancy, selon un rituel qu'elle avait elle-même préparé.

Après son décès, ses collègues et amis ont écrit un florilège de louanges qui donne la juste mesure de l'estime et de la considération dont elle bénéficiait. Cela n'efface pas l'épreuve de l'absence :

Où va la nuit quand il fait jour, où va le temps quand il est tard, où va la vie quand il est temps ?

Notre Académie s'honore de l'avoir comptée parmi ses membres et gardera fidèlement son souvenir.

Notre consœur a voulu que soit gravé sur sa tombe, ce verset de l'évangile de l'apôtre Jean :

« Et nous, nous avons cru, à l'amour ».

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.

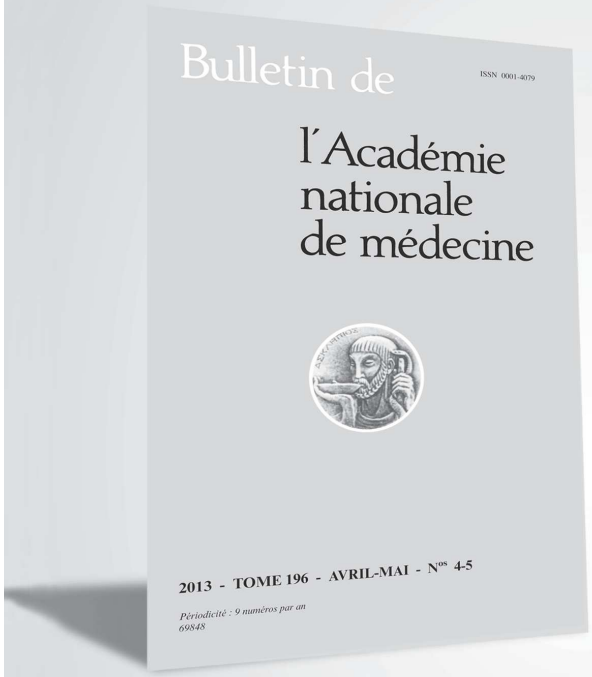
Nous vous remercions d'avance de suivre scrupuleusement ces recommandations.

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/travaux-et-publications
ou à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine
16, rue Bonaparte
75272 Paris Cedex 06
Tél : 01.42.34.57.71
Courriel : 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).

© 2017, Académie nationale de médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 2e trimestre 2018 — No 0190.